



М.Ю. Соколова

**Экстрагенитальная патология  
у беременных**

**Руководство для врачей**



Медицинское информационное агентство

Москва

2011

**Посвящается**

моим дорогим учителям:

*академику В.И. Кулакову,  
академику В.Н. Серову,  
профессору М.М. Шехтману*

akusher-lib.ru

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. Заболевания крови и беременность.....	7
Введение .....	7
Кровотворение у беременных (в соавт. с Т.В. Абрамовой).....	8
Геморрагические диатезы у беременных.....	17
Анемии у беременных .....	32
Гемобластозы у беременных .....	66
Хронические миелопролиферативные заболевания и беременность (в соавт. с Р.Г. Шмаковым) .....	77
Глава 2. Артериальная гипертензия и беременность.....	84
Глава 3. Гестационный пиелонефрит .....	94
Глава 4. Беременность и роды у беременных с единственной почкой (в соавт. с С.Б. Петровой).....	115
Глава 5. Беременность и бронхиальная астма (в соавт. с Т.Б. Елохиной) .....	123
Глава 6. Внебольничная пневмония у беременных (в соавт. с Т.Б. Елохиной) .....	134
Глава 7. Беременность и роды при митральном стенозе (в соавт. с Л.С. Коковым).....	149
Глава 8. Пролапс митрального клапана и беременность (в соавт. с С.Б. Петровой).....	176
Глава 9. Гестационный диабет (в соавт. с Ю.Ю. Беловой) .....	188

Глава 10. Йододефицитные заболевания у беременных.....	194
Глава 11. Системная красная волчанка и беременность (в соавт. с Н.М. Кошелевой).....	200
Глава 12. Системная склеродермия и беременность.....	211
Глава 13. Ревматоидный артрит и беременность .....	223
Глава 14. Болезнь Шегрена и беременность.....	229
Глава 15. Тактика ведения и лечения беременных с системными заболеваниями соединительной ткани .....	232
Глава 16. Дифференциальный диагноз желтух у беременных (в соавт. с Т.М. Игнатовой) .....	239
Глава 17. Заболевания желчевыделительной системы у беременных .....	251
Холестатический гепатоз беременных.....	257
Глава 18. Заболевания желудочно-кишечного тракта у беременных (в соавт. с Т.В. Абрамовой) .....	262
Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь.....	262
Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки .....	266
Заболевания поджелудочной железы .....	282
Глава 19. Изжога и запоры у беременных .....	287
Изжога .....	287
Запоры .....	289
Глава 20. Депрессивные расстройства в амбулаторной акушерско-гинекологической практике (в соавт. с Г.Я. Каменецкой) .....	294
Глава 21. Наркомания и беременность (в соавт. с Г.Я. Каменецкой) .....	305
Глава 22. Периферическая витреохориоретинальная дистрофия и беременность (в соавт. с Е.С. Тачиевой).....	317
Глава 23. Хроническая венозная недостаточность и беременность (в соавт. с А.В. Мурашко).....	322

# Глава 1

## ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

### ВВЕДЕНИЕ

Патология органов кроветворения приобретает в последние годы все большую значимость в акушерской практике. Это связано, с одной стороны, с тем, что болезни крови неблагоприятно влияют на организм матери и развитие плода, а с другой — с тем, что они нередко служат важнейшей причиной акушерских кровотечений — одного из наиболее опасных осложнений гестационного процесса. Одной из наиболее важных проблем в акушерской гематологии является железодефицитная анемия, частота которой в нашей стране неуклонно растет. Это не новая, но до сих пор не решенная проблема, изучению которой посвящено большое количество работ.

Другой важнейшей проблемой стало изучение процессов свертывания крови у беременных, в частности *универсального синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови*, с которыми связано развитие целого ряда патологических процессов, и в том числе метроррагий, тромбозов и тромбоемболий. Однако до сих пор мало внимания уделяется целым направлениям в акушерской гематологии; единичными или полностью отсутствующими в последнее десятилетие являются исследования всех вариантов анемий (кроме железодефицитной), гемобластозов, тромбоцитопатий, тромбоцитопений и др.

Настоящее пособие для врачей не ставит своей задачей охватить все формы гематологической патологии у беременных, поскольку оно ориентировано на практического врача. В нем приведены наиболее частые и наиболее важные в акушерской практике заболевания системы кроветворения, методы их диагностики и лечения в условиях беременности, взаимосвязь болезней крови и осложнений гестационного процесса.

## КРОВЕТВОРЕНИЕ У БЕРЕМЕННЫХ

*Гемопоэз* развивается из полипотентной стволовой клетки, общей для всех ростков кроветворения. На самых ранних стадиях развития эта клетка дает *мультипотентное* потомство, называемое *стволовыми клетками-предшественницами*. Стволовые клетки являются пролиферирующими клетками со способностью к самообновлению и асимметричному делению. Их роль заключается в создании и поддержании клеточного размножения. В норме стволовые клетки представляют собой небольшую, но важную популяцию среди клеток костного мозга. Вместе со своим потомством они составляют иерархическую основу нормального гомеостаза. В этой иерархии мультипотентные клетки превращаются в *плюрипотентные*, которые, в свою очередь, дают начало *коммитированным клеткам-предшественницам* (с выбранным направлением дифференцировки) и в конечном итоге — *терминально-дифференцированным клеткам*.

Клетки-предшественницы обычно *бипотенциальны*. Так, обнаружены клетки, способные дифференцироваться в мегакариоциты и эритроциты, в моноциты-макрофаги и нейтрофилы, в эритроциты и эозинофилы, в базофилы и тучные клетки. К унипотентным клеткам-предшественницам относятся те клетки, которые дифференцируются только в направлении одного ростка кроветворения.

Эритропоэз регулируется гормоном *эритропоэтином*, вырабатываемым в почках и в меньшей степени в печени при стимуляции тканевой гипоксией. Эритробласты костного мозга усваивают связанное с ферритином железо, и в них образуется гемоглобин. Эритробласты, проходя ряд стадий (нормоцитов, ретикулоцита), превращаются в *эритроциты*. На более зрелых

этапах развития (ортохромные нормоциты) клетки теряют способность к делению, наблюдается пикноз ядер, которые выталкиваются наружу. Вновь образованные молодые эритроциты — *ретикулоциты* — имеют митохондрии и обладают способностью синтезировать гемоглобин. Зрелые эритроциты в периферической крови утрачивают митохондрии и белковосинтетическую функцию. В костном мозге имеется трехдневный запас ретикулоцитов, которые поступают в кровь при повышенной концентрации эритропоэтина.

*Гранулоциты* начинают распознаваться на стадии миелобласта. Дальнейшая стадия — промиелоцит — содержит первичные лизосомальные гранулы; в миелоцитах эти гранулы специфичны, и по ним идентифицируют разные типы гранулоцитов: нейтрофильные, эозинофильные, базофильные. Миелоциты при этом еще не утратили способности к делению. Следующие за ними *метамиелоциты* (прежнее название юные), *палочкоядерные* и *сегментированные гранулоциты* не обладают митотической активностью. В костном мозге существует резерв зрелых гранулоцитов, в 10 раз превышающий их количество в кровяном русле. Эритроциты и гранулоциты не возвращаются из крови в костный мозг.

*Монобласт* через *промоноцит* превращается в *моноцит*, который в отличие от других зрелых клеток крови не утратил способности делиться и в тканях может стать макрофагом.

*Мегакариоциты* костного мозга отшнуровывают от себя около 5000 безъядерных фрагментов — *тромбоцитов*.

Костномозговая стадия развития миелоидных и эритроидных элементов продолжается около 2 нед., время циркуляции в крови зрелых лейкоцитов составляет несколько часов (нейтрофилов — 6–10 ч, эозинофилов — 7–12 ч, базофилов — 8 ч), тромбоцитов — 8–10 дней, эритроцитов — 120 дней. Тканевой период жизни продолжается у нейтрофилов от нескольких часов до нескольких суток, у эозинофилов — 8–12 сут, базофилы после поступления в ткани погибают в очень короткие сроки. Время пребывания моноцитов в костном мозге в среднем равняется 2,5 сут, время циркуляции в кровяном русле — от 12 до 104 ч. Моноциты после поступления из крови в легкие находятся там в виде альвеолярных макрофагов в среднем 27 сут.



*Лимфоцитопоз* происходит в разных органах. В костном мозге образуются в основном В-лимфоциты, которые мигрируют в лимфатические узлы и селезенку. Родоначальная клетка Т-лимфоцитов мигрирует из костного мозга в вилочковую железу. В- и Т-лимфоциты входят в систему, обеспечивающую иммунный ответ. Существуют коротко- (несколько дней) и долго- (несколько лет) живущие клетки; наибольшую продолжительность жизни имеют клетки иммунологической памяти. В крови В-лимфоциты составляют 23%, Т-лимфоциты — 70%, остальные — «ни Т, ни В».

Своеобразный эмбриогенез крови в отличие от других органов и систем совершается непрерывно на протяжении всей жизни человека.

Дефект контроля стволовых клеток может привести к появлению большого количества клеток, т.е. к лейкозу.

Важнейшая гематологическая проблема в акушерстве — анемия. Поэтому привлекают внимание процессы, связанные с обменом железа.

Железо поступает в организм с пищей в виде двух- и трехвалентных соединений (97 и 3% соответственно). Лучше всасывается железо, находящееся в гемовой форме (из мяса), и хуже — из растительной пищи, где оно содержится в негемовой форме. Из 15–20 мг железа, поступающего в организм в течение суток с продуктами питания, усваивается не более 2–2,5 мг вне беременности и до 4 мг/сут на протяжении беременности. Количество железа в поглощаемой пище не определяет возможность его всасывания.

Двухвалентное железо всасывается в кишечнике (в двенадцатиперстной кишке и в начальной части тощей кишки), а трехвалентное предварительно переходит в двухвалентное под влиянием соляной кислоты. На поверхности энтероцитов находится рецепторный белок *апоферритин*, который взаимодействует с ионами железа. Комплекс железо—апоферритин поступает в энтероциты.

В организме содержится 3–5 г железа, у женщин меньше, чем у мужчин. Оно распределено в *следующих фондах*:

- в фонде эритронов, в гемоглобине — 60–70%;
- в виде запасов железа, в депо (ферритин и гемосидерин внутренних органов) — 30–40%;
- в форме транспортного железа, связанного с трансферрином — 0,013%;

- в составе ферментов различных органов и тканей — 0,5%;
- в миоглобине — 3,5%;
- в плазме крови — 0,1%.

Все клеточные железосодержащие и железозависимые белки и ферменты по характеру связи можно разделить на три группы:

- 1) *гемосодержащие соединения* — гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза;
- 2) *ферросульфобелки и железофлавопротеиды* — НАД•Н-дегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, ксантиноксидаза, ацетилкоэнзим А-дегидрогеназа;
- 3) *ферменты, использующие железо как кофактор*, — аконитаза, триптофанпирролаза, рибонуклеотидредуктаза.

Вещества, входящие во 2-ю и 3-ю группы, относятся к *негемовым* формам железа.

Железо содержится в ряде внеклеточных соединений, таких как трансферрин, лактоферрин, сывороточный ферритин, гемосвязывающий белок сыворотки крови гемопексин.

Гемоглобин находится в эритроцитах. Это белковое соединение, включающее гем и глобин. В зависимости от структуры полипептидных цепей глобина различают несколько видов гемоглобина. У взрослых преобладает гемоглобин А (95–98%), на гемоглобин А2 и фетальный гемоглобин приходится 2–3%. У новорожденных до 60–80% составляет фетальный гемоглобин и 20–40% — гемоглобин А. Гемоглобин является переносчиком кислорода.

Депонируется железо в двух формах: ферритин и его производное — *гемосидерин*.

*Ферритин* — водорастворимый комплекс гидроокиси трехвалентного железа и белка апоферритина. Он имеется во всех клетках, но в максимальной концентрации в печени и в мышцах. Содержание железа в ферритине составляет 20%.

*Гемосидерин* представляет собой частично денатурированный и депротеинизированный ферритин. Большое количество его находится в макрофагах, клетках Купфера. Содержание железа в гемосидерине составляет 25–30%.

В паренхиматозных клетках печени хранится  $\frac{1}{3}$  запасов железа.

*Трансферрин* — белок плазмы крови, относящийся к  $\beta$ -глобулинам. Он связывает железо в сыворотке и переносит его в костный мозг к эритроцитарным предшественникам либо в гепатоциты и клетки ретикулоэндотелия, где хранится в виде ферритина или гемосидерина. Трансферрин способен связывать (хотя и в меньшей степени) ионы меди, хрома, марганца. Трансферрин синтезируется в основном в печени. За сутки продуцируется 12–24 мг белка на 1 кг массы тела, что эквивалентно 5–9% всего количества трансферрина. К поверхности ретикулоцита могут присоединиться 25 000–50 000 молекул трансферрина, нагруженных железом; вместе с тем трансферрин не присоединяется к лейкоцитам, тромбоцитам и зрелым эритроцитам.

*Цитохромы* — это система ферментов митохондриальных мембран и эндоплазматической сети, принимающих участие в переносе электронов в клетках от флавопротеидов к молекулярному кислороду.

*Каталаза* — фермент с одной полипептидной цепью, объединенной с гемгруппой, принимает участие в защите клеток от воздействия гипероксидей, тем самым защищает мембраны от повреждающего действия свободных радикалов.

*Пероксидазы* — ферменты, являющиеся протектором мембран. Глютатионпероксидаза и миелопероксидаза утилизируют перекись водорода.

Во время беременности железо усиленно расходуется вследствие интенсификации обмена веществ. В I триместре беременности потребность в железе не превышает ту, что была до беременности, и составляет 0,6–0,8 мг/сут. Во II триместре суточная потребность в железе увеличивается до 2–4 мг, а в III — до 10–12 мг/сут. За весь гестационный период на кроветворение расходуется 500 мг железа, на потребности плода 280–290 мг, плаценты — 25–100 мг, суммарная потребность в железе составляет 1020–1060 мг. В родах теряется 150–200 мг железа, а за 6 мес. лактации потеря железа с молоком составляет 189–250 мг. Происходит обеднение депо железа на 50%.

Усиление процесса всасывания железа на протяжении беременности, составляющее в I триместре 0,6–0,8 мг/сут и достигающее во II триместре 2,8–3 мг/сут, а в III — 3,5–4 мг/сут, не компенсирует повышенный расход этого элемента, особенно

в тот период, когда начинается костномозговое кроветворение плода (16–20 нед. беременности) и увеличивается масса крови в материнском организме. Это приводит к снижению уровня депонированного железа у 100% беременных к концу гестационного периода. Для восстановления запасов железа, потраченного в период беременности, родов и лактации, требуется не менее 2–3 лет.

В соответствии с потребностями организма беременной женщины и ее плода в этот период увеличиваются объем циркулирующей крови и ее компоненты: объем плазмы и объем эритроцитов. В табл. 1.1 приведена динамика некоторых показателей кроветворной системы в динамике беременности.

Таблица 1.1

**Динамика показателей объема крови, плазмы и эритроцитов во время беременности**

Показатель	I триместр	II триместр	III триместр
Объем циркулирующей крови (мл/кг)	61,5±3,0	70,6±2,6*	80,3±3,1*
Объем плазмы (мл/кг)	37,0±1,9	45,2±1,8*	52,7±2,0*
Объем эритроцитов (мл/кг)	24,1±1,4	25,5±0,9	28,8±1,2

\* Достоверность различий относительно показателей в I триместре.

Как видно из представленных данных, за время физиологической беременности объем циркулирующей крови (ОЦК) начинает нарастать со II триместра беременности и достигает максимума в III триместре, увеличиваясь примерно на 30%. Увеличение идет преимущественно за счет плазмы, объем которой в III триместре превышает уровень I триместра на 42%, в то время как объем эритроцитов – только на 11%. Развивается умеренная гидремия. Можно полагать, что возрастание ОЦК является следствием увеличения емкости сосудистого русла в матке, плаценте, грудных железах, эндокринных органах, жировой клетчатке и других тканях организма. Отчасти увеличение объема плазмы обусловлено гиперсекрецией эстрогенов, способствующих задержке натрия, и нарушением их соотношения с секрецией прогестерона, обладающего натрийуретическим действием. Эстро-

гены стимулируют секрецию гормонов коры надпочечников и, таким образом, ведут к задержке натрия и воды.

Определенное значение может иметь хорионический гонадотропин, продуцируемый синцитием плаценты. Он оказывает отчетливое сосудорасширяющее действие со снижением периферического сопротивления кровотоку. Под влиянием этого гормона на 10% возрастает объем плазмы и эритроцитов. Увеличение объема крови не только обеспечивает транспорт усилившегося во время беременности обмена веществ, но и служит компенсаторным механизмом неизбежной кровопотери во время родов.

Показатели периферической крови приведены в табл. 1.2.

Таблица 1.2

## Показатели периферической крови здоровых беременных

Показатель	До 10 нед.	10–20 нед.	21–30 нед.	31–38 нед.
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,2 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,1$
Гемоглобин, г/л	$124 \pm 1,4$	$120 \pm 1,1$	$114 \pm 1,4$	$112 \pm 1,1$
Гематокрит, %	$38,8 \pm 0,6$	$38,1 \pm 0,5$	$37,2 \pm 0,6$	$36,0 \pm 0,6$
Лейкоциты, $10^9/л$	$6,8 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,2$	$7,6 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,4$
Эозинофилы, %	$1,6 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$
Миелоциты и юные нейтрофилы, %	$0,04 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,06$	$0,24 \pm 0,04$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$4,8 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,4$	$8,4 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,3$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$68 \pm 1,1$	$63 \pm 1,0$	$67 \pm 1,2$	$64 \pm 0,8$
Лимфоциты, %	$28,6 \pm 0,6$	$22,0 \pm 0,6$	$17,0 \pm 0,8$	$21,0 \pm 0,7$
Моноциты, %	$4,7 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,2$
Средний объем эритроцитов, мм	$87 \pm 0,9$	$89 \pm 1,0$	$93 \pm 2,0$	$92 \pm 1,0$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	$30,0 \pm 0,2$	$30,0 \pm 0,2$	$30,6 \pm 0,4$	$27,8 \pm 0,5$
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, %	$33,8 \pm 0,3$	$33,2 \pm 0,6$	$32,7 \pm 0,5$	$31,2 \pm 0,4$
СОЭ, мм/ч	$13 \pm 0,6$	$21 \pm 1,1$	$25 \pm 1,5$	$34 \pm 1,3$

Как видно из таблицы, с наступлением беременности и ее развитием происходит некоторое изменение показателей красной крови: достоверно снижается уровень эритроцитов, гемоглобина, гематокрита. Однако размеры эритроцитов, их насыщенность гемоглобином не нарушаются. Вследствие гидремии изменяется соотношение между жидкой и плотной частями крови в сторону увеличения объема циркулирующей плазмы в большей мере, чем объема эритроцитов. С этим, а также с гиперглобулинемией, гиперхолестеринемией, снижением концентрации кальция в крови связано существенное изменение СОЭ, которая к концу беременности увеличивается почти в 3 раза, иногда достигая 50–55 мм/ч. СОЭ остается повышенной в течение 3 нед. после родов.

Из таблицы также видно, что развитие беременности вызывает незначительную активацию выработки элементов белой крови: несколько возрастает общее количество лейкоцитов (хотя у некоторых пациенток оно составляло  $12 \times 10^9/\text{л}$ ), увеличивается число нейтрофильных миелоцитов и метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов. На этом фоне заметно снижение относительного или абсолютного содержания лимфоцитов.

Гематологические показатели у беременных имеют важнейшее значение, их определяют теми же методами, что и вне беременности.

По рекомендации ВОЗ, нижней границей гемоглобина у женщин следует считать 120 г/л, а у беременных — 110 г/л. Нижняя граница содержания эритроцитов у женщин составляет  $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$ .

*Среднее содержание гемоглобина в эритроците* вычисляют делением гемоглобина на число эритроцитов или по формуле:

$$(\text{гематокрит} \times 100) / \text{эритроциты (млн)}.$$

В норме этот показатель равен 24–35 пг гемоглобина в одном эритроците.

*Средняя концентрация гемоглобина в эритроците* рассчитывается по формуле:

$$(\text{гемоглобин} \times 100) / \text{гематокрит}.$$

В норме этот показатель равен 30–48%.

*Средний объем эритроцитов* вычисляют по формуле:

$$(\text{гематокрит} \times 10) / \text{эритроциты (млн)}.$$

В норме этот показатель находится в пределах 75–95 мкм<sup>3</sup>.  
*Средний диаметр эритроцита* составляет  $7,55 \pm 0,009$  мкм.

*Диаметр эритроцита по эритроцитометрической кривой Прайс-Джонса:*

- нормоциты —  $68 \pm 0,4\%$ ;
- микроциты —  $15,3 \pm 0,42\%$ ;
- макроциты —  $16,9 \pm 0,47\%$ .

*Осмотическая резистентность эритроцитов:*

- начало гемолиза при концентрации хлористого натрия — 0,45–0,5%;
- полный гемолиз — 0,35–0,4%.

*Цветовой показатель* рассчитывается по формуле:

$$(\text{НВ} \times 0,03) / \text{эритроциты/л.}$$

В норме цветовой показатель равен 0,85–1,0.

Количество *ретикулоцитов* определяется при суправитальной окраске метиленовым синим без высушивания и фиксации мазка крови. В этом случае видна зернисто-сетчато-нитчатая субстанция молодых эритроцитов.

Нормальным количеством считают 0,5–1% ретикулоцитов.

*Гематокрит* показывает соотношение форменных элементов крови и объема плазмы. Определяют его, центрифугируя кровь в стеклянной трубочке в течение 40 мин.

Показатель гематокрита равен 36–42%.

Для уточнения этиологии анемии бывает необходимым определение показателей феррокинетики.

*Сывороточное железо* определяют методом Непгі. Кровь на исследование берут натощак; бетафенатролин с ионом железа образует цветной комплекс.

Содержание железа в сыворотке находится в пределах 11,5–25 мкмоль/л.

*Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС)* определяется также методом Непгі. К сыворотке добавляют заведомый избыток железа. Часть его связывается с белком; не связавшуюся часть удаляют ионообменной смолой или окисью алюминия. После этого определяют количество железа, связавшегося с белком, и рассчитывают, сколько микромолей железа может связать 1 л сыворотки.

ОЖСС равна 50–84 мкмоль/л.

*Латентная железосвязывающая способность сыворотки* равна разнице между ОЖСС и сывороточным железом.

Латентная железосвязывающая способность сыворотки находится в пределах 38,5–60 мкмоль/л.

*Концентрация трансферрина* в крови к моменту родов равна 35 мкмоль/л.

*Насыщение трансферрина железом* рассчитывается по формуле

$$\text{сывороточное железо} / \text{ОЖСС}$$

и выражается в процентах.

Может быть использована другая формула:

$$(\text{СЖ} \times 100) / (\text{Тр} \times 1,37),$$

где СЖ — сывороточное железо; Тр — концентрация трансферрина в крови.

Процент насыщения трансферрина железом составляет 16–50%.

*Количество тромбоцитов* находится в пределах  $(180\text{--}320) \times 10^9/\text{л}$ .

## ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ

*Геморрагические диатезы* — это заболевания, связанные с количественной или качественной патологией факторов свертывания крови, результатом которой является кровоточивость. Кровоточивость может быть выражена от значительных гематом до мелкой петехиальной сыпи. Характер кровоточивости в определенной мере зависит от того, какой фактор свертывания нарушен, и от состояния сосудов. Гематомы, например, возникают при дефиците VIII фактора (гемофилия), петехиально-пятнистая сыпь — при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях, смешанный (синячково-гематомный вариант кровоточивости) — при болезни Виллебранда, васкулитно-пурпурный тип — при геморрагических микротромбоваскулитах, ангиоматозный тип — при телеангиэктазиях. Из многочисленных геморрагических диатезов в акушерской практике внимание привлекают одна из форм



тромбоцитопении, в меньшей мере тромбоцитопатии и болезнь Виллебранда. Другие заболевания встречаются очень редко.

### **Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа)**

*Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура* (известная также как болезнь Верльгофа) — заболевание аутоиммунной природы, вызываемое одним или более антитромбоцитарным антителом и/или циркулирующими иммунными комплексами, обычно воздействующими на мембранные гликопротеиновые комплексы тромбоцитов и вызывающими их разрушение клетками ретикулоэндотелиальной системы.

По опубликованным данным, распространенность идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) среди взрослых колеблется от 8 до 13% на 100 тыс. населения. Среди больных преобладают женщины в соотношении 4:1, в репродуктивном возрасте это соотношение возрастает до 9:1.

Диагностика ИТП основывается на критериях, отражающих повышенную продукцию и усиленный распад тромбоцитов, включающие в себя: различные проявления остро возникающей кровоточивости со стороны кожи и слизистых оболочек, снижение количества тромбоцитов в анализе периферической крови, неизменный костный мозг с нормальным или повышенным количеством мегакариоцитов в анализе миелограммы, а также наличие свободных или связанных антитромбоцитарных антител.

При этом заболевания и факторы, способные вызывать вторичную тромбоцитопению, должны быть исключены (СКВ, АФС, лимфолейкоз, аутоиммунный тиреоидит, вирусный гепатит С, посттрансфузионная тромбоцитопения, врожденная и наследственная тромбоцитопения, лечение некоторыми медикаментозными препаратами и др.).

**Классификация.** По течению выделяют острые (продолжающиеся менее 6 мес.) и хронические формы ИТП. Последние подразделяются по *степени тяжести* на:

- легкую (с редкими рецидивами);
- среднюю (с частыми рецидивами);
- непрерывно рецидивирующее течение.

По периоду болезни выделяют обострение (криз), клиническую ремиссию (отсутствие каких-либо проявлений геморрагического синдрома при сохраняющейся тромбоцитопении) и клинико-гематологическую ремиссию.

Выявить явные причины возникновения заболевания в большинстве случаев не представляется возможным. Предполагается сочетанное воздействие гормональных, генетических и факторов внешней среды, таких как стресс, фотосенсибилизация, радиация, вакцинации, нерациональное питание и др. Пусковым механизмом является активация вирусов (в первую очередь CMV, энтеро- и ретровирусов и близких к ним) в предрасположенном к болезни организме.

У 50% больных обнаруживается этиологическая связь с периодами гормональных перестроек (пубертат, беременность, роды, прерывание беременности). Этот факт свидетельствует о большой корреляции между перестройкой гормональной системы и возникновением данного заболевания, а также формированием его клинической картины. Вышеназванные причины, приводящие к срыву иммунологической толерантности к собственным антигенам тромбоцитов, наряду с общим повышением аллергизирующего фона населения и ухудшением экологической обстановки, объясняют наметившееся в последние годы учащение заболеваемости в детородном работоспособном возрасте.

Основным звеном в патогенезе является повышенная деструкция тромбоцитов из-за образования АТ к их мембранным антигенам.

Основным органом, в котором вырабатываются АТ, разрушаются тромбоциты и поглощаются макрофагами, является селезенка (70% случаев), а в остальных случаях — и другими органами ретикулоэндотелиальной системы (костном мозге, печени и лимфоузлах).

В последнее десятилетие прогресс в исследовании патогенеза, совершенствование диагностики и лечения ИТП принципиально улучшили прогноз заболевания и продолжительность жизни больных, что привело, в свою очередь, к возрастанию в структуре экстрагенитальной патологии числа беременных и рожениц с данным заболеванием.

Среди геморрагических диатезов у беременных чаще всего встречается ИТП, составляющая 40%.

Возможно ли наступление и сохранение беременности у этих больных — один из наиболее частых вопросов, который приходится решать врачу в связи с настойчивым желанием больных женщин иметь детей, и это стремление оправдано не только гуманистическими позициями, но и медицинскими. Следует помнить, что ИТП не является ни наследственной, ни злокачественной патологией. Наличие этого заболевания у матери не представляет прямой угрозы жизни ребенку.

В результате ретроспективного анализа 7120 историй родов в целях изучения частоты встречаемости и структуры ИТП на первом этапе нашего исследования были выделены 860 пациенток с заболеваниями крови, которые находились под наблюдением в НИЦ АГиП в период с 1995 по 2000 г. В этой выборке доля беременных с ИТП составила 30%. В этот же период нами отмечен рост числа госпитализированных женщин с данной патологией с 9,5 до 30%.

Анализ течения заболевания на протяжении гестационного периода свидетельствует о том, что беременность в 73% случаев не вызывает ухудшения состояния больных, тогда как обострения и ухудшение течения болезни в связи с беременностью возникают у 27% больных.

На частоту обострений влияют два основных фактора: стадия болезни на момент зачатия и степень тяжести заболевания.

Обострения сопровождаются разнообразными проявлениями геморрагического синдрома: от множественной петехиально-синячковой кожной сыпи и кровоизлияний на слизистых оболочках до десневых, носовых кровотечений и кровотечений из желудочно-кишечного и мочеполового тракта. У 2% беременных заболевание осложняется субарахноидальным кровоизлиянием. Уровень тромбоцитов в период обострения колеблется в пределах 10–30 тыс./мкл, а в 40% случаев определялись единичными в периферической крови. В иммунном статусе выявляется резкое повышение абсолютных и относительных значений Т-лимфоцитов, а также снижение показателей содержания Т-супрессоров (CD8), что в целом приводит к снижению общего иммунорегуля-

торного индекса. В высоком титре определяются фиксированные и сывороточные антитела и ЦИК.

Обострение и ухудшение течения ИТП в связи с беременностью возникают чаще в первой ее половине и после ее окончания (как после родов, так и после абортотв и, как правило, не в первые дни, а через 1–2 мес. после окончания).

Беременность у больных ИТП относится к категории высокого риска и требует, безусловно, повышенного внимания и тщательного ведения. Ошибки в ведении таких больных ведут к серьезным последствиям, самыми грозными из которых в акушерской практике являются кровотечения.

*К факторам риска неблагоприятного течения ИТП относятся:*

- наличие к моменту зачатия клинико-гематологических признаков активности тромбоцитопенического процесса;
- тяжелое (с частыми рецидивами или непрерывно рецидивирующее) течение ИТП;
- отсутствие патогенетически обоснованного курса подготовки к беременности;
- отсутствие своевременной и адекватной терапии ИТП во время беременности;
- наступление беременности менее чем через 6 мес. после спленэктомии;
- активация вирусной персистенции;
- обострение хронической бактериальной инфекции.

При анализе течения беременности у данной категории женщин выявляются определенные осложнения, превышающие популяционные показатели в 2–3 раза, — это водянка и гестоз (34%), угроза прерывания беременности (39%), самопроизвольные выкидыши (14%), угроза преждевременных родов (37%) и преждевременные роды (21%), плацентарная недостаточность (29%). Наиболее грозными осложнениями являются преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, а также кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах, которые в целом встречаются у 4,5% больных (табл. 1.3).

Анализ состояния плода и новорожденного свидетельствует о том, что у 68% женщин беременность, как правило, заканчи-

Таблица 1.3

## Частота акушерских осложнений у беременных с ИТП

Вид осложнений	Популяция в целом*, %	Беременные с ИТП, %
Гестоз	15,1–17,8	34
Отслойка нормально расположенной плаценты	1,02–1,07	4
Преждевременные роды	10,3	21
Плацентарная недостаточность	8–11	29
Совокупные потери плода и новорожденных	2,3–2,5	16
Кесарево сечение	9,6–12,2	14

\* По данным Минздрава РФ за 1999–2001 гг.

вается рождением здоровых детей. В остальных случаях выявляются признаки внутриутробной гипоксии плода и задержка внутриутробного развития, инфицирование, недоношенность, синдром нарушения ранней адаптации. Патология плода встречается у каждой 10-й больной с легким течением заболевания и у каждой 3-й больной при тяжелом.

Основными формами патологии плода (новорожденного), встречавшимися в различных сочетаниях в перинатальном периоде, были хроническая гипоксия плода и связанная с ней задержка внутриутробного развития, недоношенность и связанные с нею синдромы нарушения ранней адаптации, острая гипоксия плода в результате обвития пуповины. Отклонения в течение раннего неонатального периода наблюдались у недоношенных детей, которые рождались у беременных с осложненным течением беременности при сочетании основного заболевания матери с аутоиммунным механизмом развития и рядом сопутствующих патогенных факторов в системе «мать–плацента–плод». Это угроза прерывания в I и II триместрах, угроза преждевременных родов, хроническая вирусная инфекция, гестоз, явления плацентарной недостаточности, хроническая гипоксия плода и др.

К наиболее частому осложнению периода новорожденности относится *неонатальная тромбоцитопения*, которая диагности-

руется у 45% новорожденных. Из них 64% имели бессимптомное снижение уровня тромбоцитов, а у 36% отмечаются признаки геморрагического синдрома различной степени выраженности (от кожных геморрагических высыпаний до кровотечений из желудочно-кишечного и мочеполового тракта). Самые грозные осложнения в виде внутримозговых кровоизлияний, по данным разных авторов, составляют от 1 до 4,5%.

Таким образом, исходы беременностей, неонатальные и перинатальные исходы также зависят от степени тяжести основного заболевания у матери и его стадией к моменту наступления беременности.

**Лечение больных ИТП во время беременности.** Для того чтобы контролировать состояние больных ИТП во время беременности, перед врачами непременно встает вопрос о медикаментозной терапии.

В силу того что ИТП является результатом сложного иммунологического конфликта по типу аутоиммунной агрессии, все имеющиеся методы лечения направлены на различные звенья патологического процесса и действуют по пути либо более глубокого и полного подавления выработки аутоантител и патологических комплексов, либо их механического удаления.

Основными методами патогенетического лечения беременных с ИТП являются назначение кортикостероидов, введение внутривенного иммуноглобулина, плазмаферез, спленэктомия, применение ангиопротекторов.

*Целью терапии* является профилактика тяжелых кровотечений, угрожающих жизни больной, в течение всего периода тромбоцитопении.

60% больных с легким течением заболевания или со стабильным положительным результатом предыдущего лечения в виде ремиссии и клинической компенсации проведения специальной терапии во время беременности не требуется и, как правило, можно ограничиться назначением сосудостроительных средств.

У 40% больных с тяжелым течением болезни или его рецидивом во время беременности, которые заключаются прежде всего в развитии нарастающего геморрагического синдрома и снижения уровня тромбоцитов ниже «безопасного», возникают показания к назначению глюкокортикоидной терапии.

Для базового лечения беременных с обострением ИТП рекомендовано назначение кортикостероидных препаратов в средних терапевтических дозах из расчета 0,5–0,7 мг/кг массы тела больной, продолжительность курса — 3–4 нед. В процессе лечения сначала уменьшаются геморрагические проявления, затем повышается уровень тромбоцитов и снижается уровень сывороточных антител и ЦИК.

При купировании признаков клинико-гематологического обострения почти у половины беременных продолжают определяться антитромбоцитарные антитела и ЦИК. Для подавления знаков иммунного конфликта требуется проведение длительной поддерживающей терапии малыми дозами ГК, которые составляют 5–10 мг/сут на протяжении 4–6 мес. Это позволяет стабилизировать эффект основного курса стероидной терапии и добиться длительного безрецидивного течения заболевания у 75% беременных.

Достижением последнего десятилетия в лечении больных ИТП явилось использование внутривенного иммуноглобулина. Эффективность его наиболее высока у больных, резистентных к терапии кортикостероидами.

Препарат следует вводить путем внутривенной инфузии со скоростью 10–20 кап. в минуту в дозе 0,4 г/кг, реже — 0,6 г/кг. Длительность курса — минимально 4 дня, максимально — 6 дней. В качестве альтернативы 5-дневного курса в urgentных ситуациях возможно двухдневное введение препарата в дозе 1 г/кг массы тела.

Больные обычно хорошо переносят лечение высокими дозами иммуноглобулина. Побочные эффекты отмечаются у 1–3% больных в виде головной боли, болей в спине, тошноты, лихорадки. В литературе описаны единичные случаи развития острой почечной недостаточности на фоне терапии иммуноглобулином у больных ИТП, ранее не страдавших заболеваниями почек, и случаи развития индуцированного аллоиммунного гемолиза. В нашем исследовании побочных эффектов мы не наблюдали.

При неэффективности данной терапии, выраженных побочных эффектах и противопоказаниях, лимитирующих использование иммуноглобулина, требуется обычно применение альтернативных методов консервативной терапии, в частности

в комплексное лечение следует включать сеансы лечебного плазмафереза.

Проведение лечебного плазмафереза оказывает отчетливый иммунокорректирующий эффект у больных, который выражается в значительном снижении или полном исчезновении циркулирующих, а затем фиксированных антитромбоцитарных антител, ЦИК, параллельной активации системы комплемента и нормализации популяций Т- и В-лимфоцитов. С улучшением иммунологических показателей коррелирует клинико-гематологический эффект. Купирование геморрагического синдрома отмечается в 82% случаев. В дальнейшем отсроченный клинико-гематологический эффект сохраняется более чем у половины больных. В 40% наблюдений удается отказаться от длительной поддерживающей терапии малыми дозами КС, в 70% справиться с резистентностью к ним и в целом позволяет снизить медикаментозную нагрузку в 1,5–2 раза. Таким образом, метод плазмафереза необходимо рассматривать как дополнительный к основной терапии или как метод выбора у больных с неэффективной или противопоказанной общепринятой терапией, а также для устранения резистентности к кортикостероидным препаратам и гемопротекторной целью у больных с наличием кровоточивости перед родами или оперативным вмешательством.

В особо тяжелых случаях при выраженной тромбоцитопении, наличии кровотечений и риске внутримозговых кровоизлияний, а также неэффективности комплексной консервативной терапии требуется хирургическое удаление селезенки.

*Неспецифическими методами остановки кровотечения* у беременных с ИТП являются переливание свежезамороженной плазмы, введение аминокaproновой кислоты и в крайних случаях тромбоцитарной массы.

Свежезамороженная плазма переливается при начавшемся кровотечении, профилактически лишь в случаях выраженной гипокоагуляции в плазменном звене гемостаза на фоне имеющейся тромбоцитопении и накануне предстоящих родов или оперативного вмешательства (доза составляет 10–20 мл/кг массы тела больной).

Симптоматическая терапия предполагает использование *ангиопротекторов* (дицинон 250–500 мг/сут, траумель 0,25–



0,75 мг/сут, аскорутин 75 мг/сут и др.), а также коррекцию хронического железодефицитного состояния.

Родоразрешение проводится преимущественно через естественные родовые пути. Не следует допускать затяжных родов, своевременно применяя стимулирующие средства. Обязательным является проведение профилактики кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах путем назначения сокращающих матку средств. Показания к оперативному родоразрешению возникают по акушерским показаниям или при тяжелом обострении основного заболевания с развитием некупирующегося кровотечения или угрозе кровоизлияния в ЦНС, когда требуется одновременная спленэктомия по витальным показаниям.

### **Болезнь Виллебранда**

*Болезнь Виллебранда* — третий по частоте геморрагический диатез после тромбоцитопении и гемофилии. Среди беременных встречается в одном случае на 10 000–20 000 родов. Относится к наследственной патологии гемостаза, передается по аутосомно-доминантному принципу. Заболевание связано с патологией плазменного звена гемостаза — с дефицитом фактора Виллебранда. VIII фактор свертывания крови состоит из двух компонентов: низкомолекулярного, обеспечивающего коагулянтную, антигемофильную активность (фактор VIII-К), и высокомолекулярного, влияющего на первичный гемостаз (фактор Виллебранда, VIII-ФВ). Фактор Виллебранда синтезируется в эндотелии сосудов и в мегакариocyтах. Его участие в гемостазе заключается в том, что при взаимодействии фактора Виллебранда, находящегося в плазме, и гликопротеина I, имеющегося в мембране тромбоцита, осуществляется адгезия тромбоцитов к субэндотелию сосудов.

Клиническая картина заболевания выражается в появлении петехиальных или петехиально-синячковых экстравазатов на коже, носовых, маточных кровотечениях (ювенильное кровотечение может быть дебютом болезни). В тяжелых случаях возможны обильные кровотечения после экстракции зуба или иной операции, кровоизлияния в полость суставов, желудочно-кишечные кровотечения.

При диагностике заболевания обращают внимание не только на геморрагический диатез у пациентки, но и у ее родственников, учитывая доминантную наследственность.

К гематологическим признакам болезни Виллебранда относятся: удлинение времени кровотечения больше 15 мин (определяемого более точным методом Ivy, а не методом Dike); снижение или отсутствие адгезии тромбоцитов; снижение или отсутствие активности фактора Виллебранда; снижение содержания антигена, связанного с фактором VIII; снижение коагулянтной активности фактора VIII. Количество тромбоцитов при этом заболевании нормальное, ретракция кровяного сгустка также нормальная.

Одним из наиболее точных методов диагностики болезни Виллебранда является резкое снижение или полное отсутствие ристоцитин-агрегации тромбоцитов, характеризующей активность фактора VIII-ФВ. При болезни Виллебранда о снижении коагулянтной активности фактора VIII можно судить по удлинению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) или активированного времени рекальцификации (АВР), а также показателя  $г + k$  тромбоэластограммы.

Болезнь Виллебранда следует дифференцировать с гемофилией и тромбоцитопатиями. Гемофилия у женщин не встречается, они являются кондукторами гемофилии, гестационный период протекает у них без гематологических осложнений. О тромбоцитопатиях написано ниже в этой главе.

Во время беременности существенно изменяется течение болезни Виллебранда. С конца II — начала III триместра беременности коагулянтная активность фактора VIII возрастает на 200–350% в значительной мере за счет фактора Виллебранда, получаемого матерью от плода. Беременность сопровождается улучшением течения болезни, ремиссией. Может уменьшиться (нормализоваться) время кровотечения, повыситься адгезивность тромбоцитов, появиться ристоцитин-агрегация и повыситься коагулянтная активность фактора VIII. Однако у 91% больных адаптация системы гемостаза к гестационному процессу неполноценна. Тем не менее у 77% наблюдаемых больных к моменту родов активность фактора VIII была стабильна и достигла уровня 80–100%. Хотя были и такие больные, у которых этот показатель был очень низким — 3–14%.

Некоторые периоды гестационного процесса представляют особенно большую опасность для женщин, страдающих болезнью Виллебранда: это выкидыш на ранних сроках и искусственный аборт в I триместре беременности, поздний послеродовой (6–10-й дни) и послеоперационный (6–13 сут) периоды, когда уровень факторов VIII-ФВ и VIII-К падает, а полного заживления раневой поверхности еще не происходит. Если при прогрессировании беременности не наблюдается уменьшения времени кровотечения, сохраняется крайне низкая адгезивность тромбоцитов, отсутствует ристомицин-агрегация, содержание фактора VIII-К не более 30%, риск кровотечения и кровоточивости в послеродовом или послеоперационном периодах очень высок. Такие ситуации требуют обязательной предварительной специальной подготовки к родам и оперативному вмешательству.

Беременность у  $1/3$  женщин с болезнью Виллебранда осложняется угрожающим выкидышем, столь же часто поздним токсикозом. Самым тяжелым осложнением является преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с последующим массивным кровотечением.

Роды в большинстве случаев наступают своевременно, но только у половины больных протекают без отклонений от нормального течения.

Лечение болезни Виллебранда заместительное — вводятся гемопрепараты, содержащие фактор VIII. Этот фактор очень нестабилен и не сохраняется в консервированной крови и нативной плазме. Поэтому можно использовать только прямое переливание крови от донора к больной и гемопрепараты, приготовленные при особом режиме (антигемофильная плазма, криопреципитат, концентраты фактора VIII). Массивные прямые гемотрансфузии рекомендуются применять, только если нет антигемофильных препаратов.

Наиболее эффективен криопреципитат, содержащий факторы VIII-ФВ и VIII-К, фибриноген и фактор XIII. Препарат должен храниться при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ ; при оттаивании он теряет свою активность. В одном флаконе криопреципитата содержится 200 ЕД фактора VIII. Назначают по 3–5 флаконов за несколько дней до родов, в родах и после родов.

Антигемофильная плазма в 3–4 раза более эффективна, чем трансфузии равных объемов свежей консервированной крови.

Назначают ее по 10–15 мл/кг (разовая доза) и по 30–50 мл/кг (суточная доза). Вводимое количество делят на 3 раза таким образом, чтобы первая доза была в 1,5 раза больше двух последующих. Антигемофильная плазма способна долго поддерживать уровень фактора VIII в пределах, необходимых для гемостаза (20%).

Перед операцией кесарева сечения трансфузионную терапию рекомендуется начать за 2–3 дня до операции, а при родах — с началом родовой деятельности или не позднее открытия маточного зева на 6–7 см. Начальная доза должна быть не менее 300 мл свежзамороженной плазмы или 3–6 доз криопреципитата.

Перед операцией назначают, кроме того, кортикостероидную терапию в дозе 1 мг/кг в целях уменьшения времени кровотечения.

Уровень фактора Виллебранда после трансфузии препаратов, содержащих фактор VIII, снижается в течение 18–19 ч. При болезни Виллебранда трансфузионная терапия более стойко и надежно обеспечивает профилактику послеродовых и послеоперационных кровотечений и в меньшей степени микроциркуляторных (носовые, из слизистых оболочек и др.).

Для местного гемостаза при носовых и маточных кровотечениях можно использовать тампоны, смоченные  $\epsilon$ -аминокапроновой кислотой. Внутривенное введение этого препарата во время беременности противопоказано в связи с угрозой блокады и без того подавленного фибринолиза и высоким риском развития тромбоза. Кроме того,  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота может проникнуть трансплацентарно в кровоток плода и спровоцировать развитие у него ДВС-синдрома.

На 6–10-е сут после родов или операции может возникнуть необходимость в профилактическом назначении гемопрепаратов в связи с повышенной опасностью геморрагий из раневой поверхности матки и передней брюшной стенки. Тогда же могут появиться носовые, десневые кровотечения и др.

Интенсивная заместительная терапия должна сопровождаться ежедневным контролем показателей гемостаза для регулирования вводимой дозы и во избежание угрожающей гипокоагуляции.

В гемостазиологическом обследовании нуждаются и новорожденные, даже при отсутствии у ребенка геморрагического диатеза, поскольку дефект гемостаза передается по наследству.

Родильницам с болезнью Виллебранда в связи с опасностью кровотечения требуется более продолжительное наблюдение в стационаре после родов или операции кесарева сечения — 2–3 нед.

Женщинам с болезнью Виллебранда в гестационном периоде (особенно перед ним), во время и после родов или операции противопоказаны лекарственные препараты, влияющие на свертывающую систему крови: антикоагулянты, антиагреганты (аспирин, плавекс, курантил, трентал и др.), нестероидные противовоспалительные препараты (бутадон, индометацин), анальгетики, реополиглюкин, низкомолекулярные декстраны.

Мы наблюдали 18 беременных женщины с болезнью Виллебранда. У 6 женщин во время беременности наблюдались выраженные признаки заболевания. Улучшение гемостазиологических показателей в III триместре беременности было правилом, но не всегда оно было столь значительным, чтобы предотвратить кровотечение. У 5 больных возникло кровотечение сразу после родов или на 6 день. Беременность доносили до срока родов все женщины. Кесарево сечение производилось только по акушерским показаниям. Из родившихся детей у четырех на коже была петехиальная сыпь.

### **Тромбоцитопатии**

Нарушения гемостаза могут быть обусловлены не столько уменьшением количества, сколько качественной неполноценностью и дисфункцией кровяных пластинок. Причины тромбоцитопатий весьма разнообразны. Они могут быть врожденными и приобретенными. У беременных чаще других вариантов встречаются тромбастения Гланцманна и приобретенные лекарственные тромбоцитопатии.

*Тромбастения Гланцманна* — наследственное рецессивно-аутосомное заболевание. Клинически оно проявляется петехиальной сыпью, обильными и упорными маточными кровотечениями с последующей анемией, кровоизлияниями в мозг, в сетчатку глаза.

Количество тромбоцитов при этой болезни нормальное, морфологически кровяные пластинки не изменены, но они не дают агрегации при стимуляции коллагеном, тромбином, АДФ, адреналином, отсутствует ретракция сгустка крови; время кровотечения удлинено.

*Болезнь Бернара – Сулье* редко встречающийся вариант тромбоцитопетии. Он проявляется геморрагическим диатезом (петехиальная сыпь, меноррагии, кровоточивость десен). Для нее свойственны удлинение времени кровотечения, снижение адгезивности тромбоцитов, наличие гигантских (дистрофических) тромбоцитов неправильной формы. Агрегация тромбоцитов к ристоцитину обычно отсутствует, однако в отличие от болезни Виллебранда эта аномалия имеет тромбоцитарный, а не плазматический характер. Добавление нормальной плазмы не влияет на ристоцитин-агрегацию, что позволяет убедительно дифференцировать болезнь Бернара–Сулье от болезни Виллебранда.

*Приобретенная тромбоцитопатия* характеризуется нормальной ретракцией кровяного сгустка, но сниженным уровнем агрегации тромбоцитов. Женщины с таким нарушением гемостаза нередко наблюдаются по поводу дисфункциональных маточных кровотечений. Причиной дисфункции тромбоцитов и метроррагий является снижение эстрогенного фона. Приобретенная тромбоцитопатия может быть также следствием приема ряда лекарственных препаратов: ацетилсалициловой кислоты, пирозолоновых производных, индометацина, бруфена, вольтарена, курантила, трентала, папаверина, интенсаина, эуфиллина, фуросемида, нитрофурантоина, аминазина, амитриптилина и некоторых других медикаментов, особенно используемых в больших дозах.

О возможности у больной дефектов гемостаза могут свидетельствовать анамнестические данные о мено- и метроррагиях, плохом заживлении ран, кровотечении после экстракции зуба, после аборта, малых хирургических операций, о носовых и десневых кровотечениях, геморрагических проявлениях после приема лекарств.

У 30% беременных с врожденными формами тромбоцитопатий, протекающими без осложнений, нарастающая в динамике гестации гиперкоагуляция ослабляет течение геморрагического синдрома и маскирует имеющийся гемостазиологический дефект. Вместе с тем присоединение гестоза способно привести к массивному кровотечению в родах и послеродовом периоде. В отличие от пациенток с болезнью Виллебранда, у которых декомпенсация гемостаза начинается за несколько дней до родов,

при тромбоцитопатии резкое ухудшение гемостазиологических показателей и кровоточивость начинаются во время родов. Это связано с тем, что плазменные факторы свертывания истощаются раньше тромбоцитарных.

Беременным, роженицам и родильницам с тромбастенией Гланцмана или приобретенной тромбоцитопенией противопоказано лечение антиагрегантами (курантил, но-шпа, папаверин, компламин), угнетающими функцию тромбоцитов, и антикоагулянтами ввиду высокого риска развития кровотечения.

Заместительная терапия проводится препаратами крови, содержащими нормальные тромбоциты (тромбоцитарная масса, тромбоконцентрат). Изолированные нарушения функциональных свойств тромбоцитов у беременных в коррекции не нуждаются.

Дети у женщин, страдающих тромбоцитопатиями, могут родиться с признаками геморрагического диатеза. Все новорожденные, даже без геморрагических элементов на коже, нуждаются в гематологическом обследовании.

## АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ

*Анемия* — это патологическое состояние, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина и в подавляющем большинстве случаев числа эритроцитов в единице объема крови.

### Код МКБ-10

- **О99.0.** Анемия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.
- **В50-В89.** Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм.
- **О53.9.** Анемия, обусловленная дефицитом питания.
- **О50.9.** Анемия железодефицитная.

### **Железодефицитная анемия**

Гематологические заболевания у беременных — это прежде всего анемии, на долю которых приходится 90% болезней крови. Причем 9 из 10 больных анемией страдают *железодефицитной анемией*. Другие формы малокровия встречаются гораздо реже, с той же, по существу, частотой, что и в популяции среди небеременных женщин.

*Железодефицитная анемия (ЖДА)* — заболевание, при котором снижено содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо. В результате нарушается образование гемоглобина, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях. ЖДА остается серьезной проблемой экстрагенитальной патологии в акушерстве. Хотя многие научные аспекты этой проблемы решены, она продолжает привлекать большое внимание, поскольку частота заболевания не убывает.

**Эпидемиология.** В последние годы наблюдается увеличение частоты ЖДА среди беременных без тенденции к снижению. По данным Минздравсоцразвития РФ, с 1999 г. ЖДА выявляется у более 40% беременных женщин.

Железодефицитные анемии широко распространены во всем мире. Ими болеют люди обоего пола в любом возрасте, но особенно часто дети, молодые девушки и беременные женщины. В конце беременности практически у всех женщин имеется скрытый дефицит железа, причем у  $\frac{1}{3}$  из них развивается железодефицитная анемия. Как и гиповитаминозы, это одно из самых распространенных алиментарнозависимых состояний у беременных женщин. По данным ВОЗ, частота ЖДА у беременных в разных странах колеблется от 21 до 80%, если судить по уровню гемоглобина, и от 49 до 99% — по уровню сывороточного железа. В слабо развитых странах частота ЖДА у беременных достигает 80%. В странах с высоким уровнем жизни населения и более низкой рождаемостью ЖДА диагностируют у 8–20% беременных. За последнее десятилетие в связи с падением уровня жизни населения России частота ЖДА значительно возросла, несмотря на низкую рождаемость. Частота анемии, по данным Минздравсоцразвития РФ, за последние 10 лет увеличилась в 6,3 раза.

**Классификация.** Существует несколько классификаций, основанных на этиологических, патогенетических и гематологических признаках.

В абсолютном большинстве (до 98–99%) наблюдений анемия у беременных является следствием железодефицитных состояний.

*Различают следующие стадии железодефицита (ЖД):*

- *предлатентный ЖД*, при котором истощаются запасы в депо, но поступление его для гемопоэза не снижается;



- *латентный ЖД*, характеризующийся полным истощением запасов железа в депо, снижением уровня ферритина в сыворотке крови, повышением общей железосвязывающей способности сыворотки и уровня трансферрина.

*Экспертами ВОЗ принята следующая классификация анемии у беременных:*

- *анемия легкой степени* — Hb от 100 до 109 г/л;
- *умеренная анемия* — Hb от 80 до 99 г/л;
- *тяжелая анемия* — Hb < 80 г/л.

В практической деятельности чаще применяется следующая классификация анемии по степени тяжести:

- *легкая степень* — Hb от 90 до 109 г/л;
- *умеренная степень* — Hb от 70 до 89 г/л;
- *тяжелая степень* — Hb < 70 г/л.

Кроме того, различают две группы анемий: диагностируемые во время беременности и существовавшие до ее наступления. Чаще всего наблюдаются анемии, возникшие при беременности. У большинства женщин к 28–30-недельному сроку физиологически протекающей беременности развивается анемия, связанная с неравномерным увеличением объема циркулирующей плазмы крови и объема эритроцитов. В результате показатель гематокрита снижается с 0,40 до 0,32, количество эритроцитов уменьшается с  $4,0 \times 10^{12}/л$  до  $3,5 \times 10^{12}/л$ , показатель гемоглобина снижается со 140 до 110 г/л от I до III триместра. Подобные изменения картины красной крови, как правило, не отражаются на состоянии и самочувствии беременной. Истинные анемии беременных сопровождаются типичной клинической картиной и оказывают влияние на течение беременности и родов. По сравнению с анемией, развившейся до беременности, анемия беременных протекает тяжелее, поскольку представляет собой осложнение, подобное гестозу (гемогестоз, по терминологии Д.Я. Димитрова, 1980). При анемии у беременных, то есть к анемии, начавшейся до беременности, организм успевает адаптироваться.

**Этиология.** Во время беременности расходование железа резко повышается на потребности плода и плаценты, кровопотерю при родах и лактацию. Баланс железа в этот период находится на грани дефицита, и различные факторы, уменьшающие

поступление или увеличивающие расход железа, могут приводить к развитию железодефицитной анемии.

*К числу ведущих причин развития ЖДА беременных относятся следующие:*

- дефицит железа, связанный с утилизацией железа на нужды фетоплацентарного комплекса, для увеличения массы циркулирующих эритроцитов;
- снижение содержания железа в пище, что связано со способом обработки пищи и отсутствием в рационе достаточного количества сырых овощей и фруктов, белков животного происхождения (молока, мяса, рыбы);
- недостаток необходимых для усвоения железа витаминов (аскорбиновой кислоты и др.);
- заболевания печени (гепатоз, тяжелый гестоз), при которой нарушаются процессы депонирования ферритина и гемосидерина, а также развивается недостаточность синтеза белков, транспортирующих железо;
- частые роды с короткими интервалами между беременностями;
- ранние гестозы, препятствующие всасыванию в желудочно-кишечном тракте элементов железа, магния, фосфора, необходимых для кроветворения;
- многоплодие;
- лактацию;
- хронические инфекционные заболевания;
- загрязнение окружающей среды химическими веществами, пестицидами, высокую минерализацию питьевой воды, препятствующую усвоению железа из пищевых продуктов.

Основной причиной развития железодефицитных анемий являются кровопотери различной природы. Они нарушают существующее в организме равновесие между поступлением и выведением железа. Естественным источником железа служит пища. Женщина потребляет ежедневно с пищей в среднем 2000–2500 ккал, которые содержат 12–15 мг железа, из них может всосаться не более 2 мг — это предел его всасывания. Одновременно женщина теряет ежедневно с мочой, калом, потом, слущивающимся эпителием кожи, выпадающими волосами до 1 мг железа. Однако женщины кроме этого теряют значительное

количество крови во время менструаций, беременности, в родах и при лактации. Поэтому нередко потребность в железе превышает возможности всасывания железа из пищи. Это и служит причиной железодефицитных анемий.

До 75% здоровых женщин теряют за время менструаций менее 40 мг железа. В оставшиеся до следующей менструации дни организм компенсирует эту потерю, и анемия не развивается. При обильных или длительных менструациях с кровью выделяется 50–250 мг железа. Потребность в железе у этих женщин возрастает в 2,5–3 раза. Такое количество железа не может всосаться даже при большом содержании его в пище. Возникает дисбаланс, ведущий к развитию анемии.

Потери железа при каждой беременности, в родах и за время лактации составляют 700–900 мг (до 1 г) железа. Организм в состоянии восстановить запасы железа в течение 4–5 лет. Если женщина рождает раньше этого срока, у нее может развиться анемия.

Многие факторы предрасполагают к развитию анемии как вне, так и во время беременности. Это может быть снижение поступления железа с пищей (при преимущественно вегетарианской диете). Возможно нарушение всасывания железа в пищеварительном тракте, что встречается редко. Нарушение всасывания железа в кишечнике наблюдается при хроническом энтерите, после обширной резекции тонкой кишки и при хронических панкреатитах с нарушением внешнесекреторной функции.

Хроническая явная или скрытая потеря железа организмом вследствие желудочно-кишечных кровотечений при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрое, грыже пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточности кардии, рефлюкс-эзофагите, эрозиях слизистой оболочки желудка, дивертикуле тонкого (Меккелев дивертикул) и толстого кишечника, неспецифическом язвенном колите, глистной инвазии (анкилостомоз) и других приводит к анемизации больных вне и особенно во время беременности.

Эндометриоз, частота которого возрастает, миома матки и другие гинекологические заболевания, сопровождающиеся внешним или внутренним кровотечением, могут быть причиной ЖДА, предшествующей беременности.

Анемизируют и заболевания, проявляющиеся хроническими носовыми кровотечениями: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопатии, болезнь Рандю–Ослера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) и почечными кровотечениями: гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, геморрагические диатезы.

Причиной анемии может быть патология печени у беременных с хроническим гепатитом, гепатозом, при тяжелых токсикозах беременных, когда возникает нарушение депонирования в печени ферритина и гемосидерина, а также недостаточность синтеза белков, транспортирующих железо.

Предрасполагают к развитию малокровия у беременной и такие факторы, как часто повторяющиеся кровотечения при предлежании плаценты; анемия, существовавшая у матери во время беременности; недоношенность пациентки (поскольку до полутора лет механизм всасывания железа «не включен» и кроветворение ребенка происходит за счет накопленных запасов железа); хронические внутренние заболевания, сопровождающиеся анемией (пиелонефрит, гепатит и др.); сезонность и связанные с ней изменения состава пищи (дефицит витаминов в зимне-весенний период).

Большинство авторов едины во мнении и выделяют следующие основные *этиологические факторы ЖДА*:

1. Кровопотери.
2. Алиментарный фактор.
3. Гастрогенный фактор.
4. Энтерогенный фактор (нарушение процессов полостного и пристеночного пищеварения, ограничение процесса всасывания железа).
5. Нарушение процесса транспорта железа в связи с дефицитом трансферрина в случае первичной патологии печени.
6. Нарушение процесса депонирования железа при тяжелых острых или хронических заболеваниях печени.
7. Нарушение процесса реутилизации железа при кровопотере в замкнутые пространства или интенсивной аккумуляции железа зоной воспаления.

Анемия обычно диагностируется во второй половине беременности. Некоторые клиницисты склонны подразделять ЖДА

на «анемию беременных» и «анемию у беременных», подразумеваемая в первом случае заболевание, развившееся во время беременности, а во втором — малокровие, существовавшее еще до гестационного процесса.

Сокращение запасов железа в организме сказывается не только на количестве гемоглобина. Роль железа в обмене веществ значительно шире. Железо принимает участие в росте тела и нервов, синтезе коллагена, метаболизме порфирина, терминальном окислении и окислительном фосфорилировании в клетках, работе иммунокомпетентной системы. Основная часть железа (75%) находится в гемоглобине, меньше в миоглобине, небольшое, но функционально важное количество — в тканевых ферментах, плазме, остальное — в депо (печень, селезенка и др.). Всего в организме человека содержится 4 г железа.

Состояние гемической гипоксии, повышение концентрации лактата в тканях и органах приводит к усилению выработки почками эритропоэтина и соответственно стимуляции эритропоэза при легких формах ЖДА. При ЖДА 2–3-й степени тяжести указанный механизм компенсации сменяется развитием реакции дезадаптации в силу тяжести гипоксии и снижения выработки почками эритропоэтина. При этом анемия приобретает гипорективный характер.

**Патогенез.** Развитие ЖДА при беременности является следствием нарушения равновесия между повышенным расходом железа и его поступлением в организм. Биологическая значимость железа определяется его участием в тканевом дыхании. В связи с этим для железodefицитной анемии беременных характерна тканевая гипоксия и вызываемая ею патология. При ЖДА снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, что приводит к нарушению синтеза Hb. Гемоглобин обеспечивает связывание, транспорт и передачу кислорода. При дефиците железа у беременных возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Поскольку при беременности потребление кислорода увеличивается на 15–33%, это усугубляет развитие гипоксии. У беременных с тяжелой степенью железodefицитной анемии развивается не только тканевая и гемическая гипоксия, но и циркуляторная, обусловленная развитием дистрофических измене-

ний в миокарде, нарушением его сократительной способности, развитием гипокинетического типа кровообращения.

Изменения при ЖДА, приводящие к обменным, волеическим, гормональным, иммунологическим нарушениям у беременных, способствуют развитию акушерских осложнений, частота которых находится в прямой зависимости от степени тяжести анемии.

**Клинические признаки и симптомы.** Клиника железодефицитных состояний зависит от степени дефицита железа, скорости его развития и включает признаки анемии и тканевого дефицита железа (сидеропении).

В легких случаях анемии общие симптомы могут отсутствовать, так как компенсаторные механизмы (усиление эритропоэза, активация функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем) обеспечивают физиологическую потребность тканей в кислороде.

Клиническая симптоматика появляется обычно при средней тяжести анемии и нарастает при тяжелой анемии. Она обусловлена неполным кислородным обеспечением тканей и проявляется следующими жалобами:

- общая слабость, быстрая утомляемость;
- головокружение, головные боли, шум в ушах;
- сердцебиение, неприятные ощущения в области сердца;
- одышка;
- обмороки;
- бессонница;
- извращение вкусовых ощущений;
- нарушение глотания с ощущением инородного тела в горле (синдром Пламмера–Винсона).

*При объективном обследовании больных обнаруживаются:*

- бледность кожных покровов и слизистых оболочек;
- сухость кожи, появление на ней трещин;
- легкая желтизна рук и носогубного треугольника вследствие нарушения обмена каротина при дефиците железа;
- мышечная слабость;
- ангулярный стоматит, хейлит («заеды»), атрофия сосочков языка;
- утолщение и ломкость ногтей;
- сухость, ломкость и выпадение волос;
- жжение и зуд вульвы.

Все эти признаки нарушения трофики эпителиальных тканей связаны с тканевой сидеропенией и гипоксией.

При длительной анемии возможны нарушения функций различных паренхиматозных органов, развивающиеся в результате дистрофических процессов, обусловленных хронической гипоксией. Изменения функции различных органов и систем при железодефицитной анемии являются не столько следствием малокровия, сколько тканевого дефицита железа. Доказательством тому служит несоответствие тяжести клинических проявлений болезни и степени анемии и появление их уже в стадии скрытого дефицита железа.

Клиническая картина ЖДА складывается из симптомов, связанных с малокровием, недостатком гемоглобина, и симптомов, вызванных дефицитом железосодержащих ферментов. Первая группа симптомов обусловлена неполным кислородным обеспечением тканей: слабость, головокружения, головная боль, сердцебиения, одышка, обмороки, снижение работоспособности, бессонница. Эти симптомы неспецифичны для ЖДА, они наблюдаются и при малокровии другой этиологии.

Симптомы, присущие только ЖДА, характеризуются изменениями кожи, ногтей, волос, мышечной слабостью, не соответствующей степени анемии, извращением вкуса.

Кожа становится не только бледной, но и сухой, на ней появляются трещины. Наблюдается легкая желтизна рук и треугольника под носом вследствие нарушения обмена каротина при дефиците железа. Возникает ангулярный стоматит (трещины в углах рта). Изменяется форма ногтей, они уплощаются и даже становятся вогнутыми и ломкими. Покраснение и болезненность языка, атрофия его сосочков характеризуют явления глоссита (чаще он встречается при  $V_{12}$ -дефицитной анемии). Волосы становятся сухими, ломкими, сильно выпадают. Мышечная слабость заставляет отказаться от привычной нетяжелой физической работы. Возникает слабость сфинктеров и вследствие этого непроизвольное мочеиспускание (при отсутствии дизурии и изменений в моче). Изменения в слизистой оболочке желудка, связанные с нарушением тканевого дыхания вследствие дефицита железа, проявляются ахлоргидрией, явлениями гастрита. Появляются извращения вкуса и обоняния: желание есть мел,

ластик, глину, песок, сырые крупы, нюхать жидкости с резким запахом: керосин, нафталин, ацетон и др. Печень и селезенка при ЖДА не увеличены.

ЖДА свойственны симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: сердцебиения, одышка, боли в груди и иногда отеки на ногах. Артериальное давление может быть снижено. У многих больных выслушивается функциональный систолический шум на верхушке сердца и в точке проекции легочной артерии. Снижение содержания гемоглобина в крови вызывает компенсаторное усиление работы сердца, увеличение сердечного выброса и коронарного кровотока, что, в свою очередь, требует большего притока кислорода к миокарду, а это при выраженной анемии невозможно. Недостаток кислорода приводит к дистрофическим изменениям в миокарде, которые клинически проявляются декомпенсацией. В отличие от недостаточности кровообращения при декомпенсированных пороках сердца при анемии скорость кровотока, венозное давление и объем циркулирующей крови долго остаются в пределах нормы; отеки на ногах зависят главным образом от сопутствующей гипопроотеинемии и повышенной проницаемости капилляров вследствие аноксии, а не от венозного застоя. Позже развивается тяжелая тотальная недостаточность сердца.

Характер изменений некоторых показателей гемодинамики представлен в табл. 1.4.

Таблица 1.4

### Показатели гемодинамики у здоровых и больных анемией беременных женщин

Показатель	Здоровые беременные	Беременные с легкой анемией	Беременные с анемией средней тяжести	Беременные с тяжелой анемией
Частота пульса (уд./мин)	80,3±1,6	89,2±2,2*	89,1±1,6*	94,7±1,9*
ОЦК (мл/кг)	79,0±1,3	80,9±0,8	86,6±1,0*	90,1±1,5*
ОЦП (мл/кг)	50,9±1,3	54,1±0,8	62,5±0,8*	69,8±1,2*
Объем циркулирующих эритроцитов (мл/кг)	28,2±0,5	26,7±0,9	24,0±0,4*	19,9±0,4*

\* Показатель достоверности различий со здоровыми беременными  $p < 0,05$ .



Гидремия за счет гиперплазии выражена у беременных с анемией больше, чем у здоровых беременных, однако это истинная анемия, о чем свидетельствует не только уменьшение глобулярного объема крови, но и наличие в ней измененных форм эритроцитов: пойкилоцитов и анизоцитов.

Наиболее достоверна лабораторная диагностика ЖДА во время беременности. Важнейшим показателем является уровень *гемоглобина*, с которого следует говорить об анемии.

Основными критериями ЖДА, отличающими ее от других патогенетических вариантов анемий, являются:

- низкий цветовой показатель;
- гипохромия эритроцитов;
- снижение содержания сывороточного железа;
- повышение общей железосвязывающей способности сыворотки;
- клинические признаки гипосидероза.

*Цветовой показатель* при гипохромной анемии меньше 0,85, *среднее содержание гемоглобина* в одном эритроците — меньше 24 пг, *средняя концентрация гемоглобина в эритроците* менее 33%, *показатель гематокрита* — 33% и ниже. Обычно бывает уменьшено количество эритроцитов, но иногда оно остается нормальным. При гипохромной анемии изменена морфология эритроцитов: они различной формы (*пойкилоцитоз*), неодинаковой величины (*анизоцитоз*), в мазке крови встречаются мелкие клетки (*микроцитоз* — средний эритроцитарный объем менее 80 мкм<sup>3</sup>). Короткоживущие формы эритроцитов — пойкилоциты и анизоциты — образуются вследствие нарушения электролитного баланса красных кровяных телец, изменения структуры мембранного белка — *спектрина*. Содержание *ретикулоцитов* нормальное (1,2%) или несколько повышено. В костном мозге при ЖДА существенных изменений нет. Очень большое значение имеет определение *сывороточного железа*. Для получения достоверных результатов больная не менее 5 дней до взятия крови на исследование не должна принимать препараты железа. При ЖДА содержание сывороточного железа менее 12,5 мкмоль/л. Судить о наличии гипосидероза только по уровню железа сыворотки нельзя, поскольку при любом воспалительном процессе содержание сывороточного железа снижается за счет его перераспределения.

Для изучения запасов железа определяют железосвязывающую способность сыворотки — количество железа, которое может связаться с трансферрином. ОЖСС находится в пределах 30,6–84,6 мкмоль/л. Вычитая из ОЖСС количество железа сыворотки, можно узнать ненасыщенную, или *латентную, железосвязывающую способность*. В среднем она равна 50,2 мкмоль/л. При ЖДА увеличена ОЖСС, значительно увеличена латентная железосвязывающая способность и резко снижен процент насыщения трансферрина. Сопоставление уровня сывороточного железа и ОЖСС позволяет вычислить *коэффициент насыщения трансферрина железом*. При ЖДА этот коэффициент снижается с 30–50 до 16%.

Для оценки запасов железа в организме используют также определение *ферритина сыворотки*. У здоровых женщин ферритин сыворотки равен 32–35 мкг/л, при ЖДА — 12 мкг/л и менее. Однако содержание ферритина сыворотки не всегда отражает запасы железа. Оно зависит также от скорости освобождения ферритина из тканей и скорости освобождения ферритина из плазмы.

Дефицит железа может проявляться в виде латентного дефицита железа (ЛДЖ), при котором больные хорошо себя чувствуют, уровень гемоглобина и эритроцитов остается нормальным, несмотря на изменение показателей ферродинамики: повышение ОЖСС, снижение коэффициента насыщения трансферрина и концентрации ферритина. При прогрессирующем ЛДЖ снижается содержание гемоглобина и развивается ЖДА.

О тяжести течения болезни судят по уровню гемоглобина. Легкая степень анемии характеризуется снижением гемоглобина до 110–90 г/л; средняя степень — от 89 до 70 г/л; тяжелая — 69 г/л и ниже.

Клиническая симптоматика появляется обычно при средней степени тяжести анемии, при легком течении болезни беременная может никаких жалоб не предъявлять и объективными признаками малокровия служат только лабораторные показатели.

ЖДА характеризуется не только изменениями гема, но и нарушениями белкового обмена. Если гипопротеинемия возникает только при тяжелой анемии, то гипоальбуминемия наблюдается и при заболевании средней и легкой степени тяжести тече-

ния. Гипоальбуминемия сопровождается выраженной диспротеинемией. Сдвиги в содержании  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулинов при ЖДА беременных объясняют нарушением обмена меди и связанных с ними иммунобиохимических показателей крови. Повышение уровня глобулинов за счет фракций  $\alpha$ - и  $\beta$ - указывает также на изменения иммунологического статуса организма беременной. Выраженные гипопротеинемия и гипоальбуминемия являются причиной появления отеков у беременных с тяжелой формой анемии.

При анемии в миометрии развиваются дистрофические процессы. Подвержена им и плацента; они ведут к ее гипоплазии, снижению уровня вырабатываемых гормонов: прогестерона, эстрадиола, плацентарного лактогена.

Анемия осложняет течение беременности и родов, влияет на развитие плода. Часто (у 40–50%) присоединяются: поздний токсикоз беременных, преимущественно отечно-иротеинурической формы; преждевременные роды наступают у 11–42%; гипотония и слабость родовой деятельности отмечается у 10–15%; гипотонические кровотечения в родах возникают у 10% рожениц; послеродовой период осложняется гнойно-септическими заболеваниями у 12% и гипогалактией — у 38% родильниц.

Кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах пропорциональны тяжести анемии. Кроме этого анемия беременных является фактором снижения толерантности к кровопотере в родах. Большее увеличение ОЦК при анемии за счет объема плазмы, чем при физиологической беременности, напоминает гиперводемическую дилуцию, которая широко используется в хирургии для уменьшения кровопотери в ходе операции, а также для профилактики и терапии акушерского геморрагического шока.

Неблагоприятное влияние оказывает анемия беременных на внутриутробное состояние плода и течение раннего неонатального периода. Анемия способствует развитию синдрома задержки развития плода. У детей в период новорожденности наблюдается большая потеря массы тела и более медленное ее восстановление, запоздалое отпадение пуповинного остатка и отсроченная эпителизация пупочной ранки, длительное течение физиологической желтухи. Гнойно-септические забо-

левания у таких детей развиваются в 2,2 раза чаще, чем у детей здоровых матерей.

Дефицит железа и недостаточное депонирование его в антенатальном периоде способствуют развитию ЖДА у новорожденных детей, приводя к изменению метаболизма клеточных структур, нарушению гемоглобинообразования, развитию хронической гипоксии плода и к дисбалансу в иммунной системе матери во время беременности, а также нарушениям в иммунном статусе новорожденных детей, проявляющимся снижением уровня иммуноглобулинов основных классов и комплемента, абсолютного и относительного числа В- и Т-лимфоцитов.

У детей, матери которых страдали сидеропенией, наблюдается отчетливое изменение показателей обмена железа. Концентрация транспортного железа у них на 12% ниже, чем у новорожденных, родившихся у женщин с нормальным уровнем железа сыворотки. Существенно уменьшен коэффициент насыщения трансферрина (однако выше 16% – нижней границы нормы для взрослых). Концентрация ферритина достоверно снижена. Анализ взаимосвязи показателей обмена железа у новорожденных и их матерей указывает на прямую корреляционную зависимость запасов железа у новорожденных, определяемых по уровню ферритина, от таковых у матерей, а также менее выраженную, но реальную связь между концентрацией транспортного железа в пуповинной крови новорожденных и венозной крови рожениц. Интересно, что концентрация гемоглобина у всех новорожденных была достаточно высокой независимо от содержания железа у их матерей. Вместе с тем в конце первого полугодия жизни у 54% детей, рожденных матерями с сидеропенией, резервы железа отсутствовали, а у 10% развилась анемия. К году частота малокровия у них достигла 45%. У детей женщин с ЖДА к году анемия диагностирована у 68%. Таким образом, транспорт железа к плоду является активным процессом, однако количество транспортируемого железа находится в прямой зависимости от его содержания в плазме матери. Уже при наличии у матери латентной сидеропении запасы железа у новорожденного оказываются уменьшенными. Недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде, обусловленное его дефицитом у матери, является основной причиной развития сидеропении и анемии у грудных детей.

**Диагноз и рекомендуемые клинические исследования.**

Большое значение в диагностике анемии имеет лабораторное исследование крови и определение:

- концентрации гемоглобина;
- количества эритроцитов, величины и насыщенности их гемоглобином;
- цветового показателя;
- гематокрита (снижение гематокрита до 0,3 и меньше);
- концентрации железа в плазме крови (в норме 13–32 мкмоль/л);
- общей железосвязывающей способности трансферрина;
- показателя насыщения трансферрина железом.

Также следует провести полное морфологическое исследование крови с определением количества ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкограммы.

По мере развития заболевания концентрация железа в плазме крови снижается, железосвязывающая способность увеличивается, в результате процент насыщения трансферрина железом снижается до 15% и меньше (в норме 35–50%). Показатель гематокрита снижается до 0,3 и меньше.

**Критерии ЖДА у беременных:**

- концентрация гемоглобина в крови  $< 110$  г/л;
- цветовой показатель  $< 0,85$ ;
- микро- и анизоцитоз;
- средний диаметр эритроцитов менее 6,5 дк;
- сывороточное железо менее 12,6 мкмоль/л, ОЖСС более 64,4 мкмоль/л, КНТ  $< 16\%$ .

В настоящее время наиболее информативным гематологическим параметром ЖДА принято считать *уровень сывороточного ферритина* (в норме 32–35 мкг/л), который служит индикатором дефицита железа в организме (при ЖДА — 12 мкг/л и менее). Ферритин сыворотки определяют с помощью радиоиммунного метода. Однако содержание сывороточного ферритина не всегда отражает запасы железа, так как оно зависит также от скорости высвобождения ферритина из тканей и плазмы.

Тяжесть клинического течения анемии принято определять по уровню гемоглобина в периферической крови.

**Дифференциальный диагноз.** Для уточнения характера анемии необходимы исследования мочи и крови, определение СОЭ, количества билирубина в крови, концентрации уробилиногена и желчных пигментов в моче, серологические исследования для определения содержания антиэритроцитарных факторов (антител), исследование функции печени, почек, желудочно-кишечного тракта. Исключают наличие специфических инфекционных заболеваний, опухолей различных локализаций.

**Лечение. Общие принципы лечения:**

- При выявлении причины развития ЖДА основное лечение должно быть направлено на ее устранение (лечение энтерита, коррекция алиментарной недостаточности и др.).
- Необходимо назначение сбалансированной диеты, в которой в достаточном количестве и в оптимальных сочетаниях содержатся необходимые пищевые ингредиенты, в том числе достаточное количество железа и белка. Максимальное количество железа, которое может всосаться из пищи, равно 2,5 мг/сут. Калорийность пищи должна быть увеличена на 10% за счет белков, фруктов, овощей. Мясо содержит железа больше, чем печень. Жир следует ограничить, так как он тормозит желудочную секрецию и снижает процессы всасывания железа в кишечнике.
- Лекарственные препараты железа являются средством выбора для коррекции дефицита железа и уровня гемоглобина у больных ЖДА. Их следует предпочитать пищевым продуктам, содержащим железо.
- В большинстве случаев для коррекции дефицита железа при отсутствии специальных показаний препараты железа следует назначать внутрь. Парентеральный путь введения препаратов железа у большинства беременных без специальных показаний следует считать нецелесообразным.

При лечении ЖДА не рекомендуется производить гемотрансфузии без жизненных показаний вследствие высокого риска инфицирования беременной. Переливание эритроцитов также связано с риском иммунизации организма отсутствующими у него антигенами. Критерием жизненных показаний для гемотрансфузии является не уровень гемоглобина, а общее состояние больной, состояние гемодинамики. Показания для гемо-

трансфузии могут возникнуть за 1–2 дня до родоразрешения при уровне гемоглобина 40–50 г/л.

Лечение препаратами железа при верификации ЖДА у беременных должно проводиться до конца беременности. Это имеет принципиально важное значение не только для коррекции анемии у беременной, но главным образом для профилактики дефицита железа у плода. По рекомендации ВОЗ, все беременные на протяжении II–III триместров беременности и в первые 6 мес. лактации должны получать препараты железа.

**Фармакотерапия.** Назначение препаратов железа является главным компонентом терапии ЖДА, так как невозможно купировать железодефицит только за счет полноценного питания.

*Эксперты ВОЗ рекомендуют использовать:*

- препараты с замедленным выделением  $Fe^{2+}$  (лучшая абсорбция, лучшая переносимость);
- пероральные препараты (удобство применения, лучшая переносимость);
- сульфат железа —  $FeSO_4$  (лучшая абсорбция, эффективность, дешевле).

Перорально используются разнообразные препараты, главным образом двухвалентного закисного железа. Трехвалентное окисное железо, содержащееся в некоторых препаратах, в органах пищеварения должно перейти в двухвалентное, чтобы всосаться и, преобразовавшись в плазме крови в трехвалентное железо, участвовать в восстановлении уровня гемоглобина. Поступающее в организм лекарственное железо депонируется в форме ферритина и гемосидерина и только потом мобилизуется для гемоглобинообразования.

Суточная доза для профилактики анемии и лечения легкой формы заболевания — 50–60 мг  $Fe^{2+}$ , а для лечения выраженной анемии — 100–120 мг  $Fe^{2+}$ . Ежедневный прием препаратов железа более предпочтителен по сравнению с еженедельным.

*Железа сульфат внутрь 320 мг (соответствует 100 мг  $Fe^{2+}$ ) 2 раза в сутки за 1 ч до или через 2 ч после еды.*

Целесообразно назначать препараты железа, содержащие *аскорбиновую кислоту*. Содержание аскорбиновой кислоты должно превышать в 2–5 раз количество железа в препарате. Кроме того, лекарственные средства могут содержать другие

компоненты, усиливающие всасывание железа: цистеин, янтарную кислоту и др.

В последние годы появились комплексные препараты, предназначенные для беременных, содержащие витамины и микроэлементы. Они с успехом применяются для лечения и профилактики ЖДА у беременных и кормящих матерей.

Для успешной терапии ЖДС необходимо учитывать особенности взаимодействия микроэлементов в живом организме и помнить, что железо является не единственным микроэлементом, необходимым для синтеза гемоглобина. Поэтому среди ферропрепаратов особое место занимает препарат *Тотема* (Лаборатория Иннотек Интернациональ, Франция).

Важно отметить, что комплексный антианемический мультиэлементный препарат тотема оптимально соответствует физиологии обмена железа, так как содержит в своем составе двухвалентное железо в комплексе со стимулятором его абсорбции органической глюконовой кислотой. Кроме того, в составе данного препарата содержится облигатный микроэлемент — медь, обладающий синергетическим по отношению к железу действием. Входящие в состав Тотемы медь и марганец, являясь коферментами супероксиддисмутазы, предохраняют молодые эритроциты от повреждающего действия свободных радикалов, в частности, ионизированного кислорода. Важным свойством препарата Тотема является его жидкая консистенция, обеспечивающая максимальный контакт содержащихся в нем микроэлементов с абсорбирующей поверхностью кишечных ворсинок.

Препараты железа для парентерального введения следует использовать по *специальным показаниям*:

- неэффективность пероральной терапии тяжелой формы ЖДА;
- нарушения всасывания железа при заболеваниях ЖКТ;
- индивидуальная непереносимость солей железа;
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Это связано с тем, что препараты для парентерального введения могут вызывать аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока, из-за значительного количества быстроиони-



зируемого железа при отсутствии необходимого содержания трансферрина, способного его связывать.

*Для парентерального введения применяются препараты трехвалентного железа.* Курсовая доза препарата железа для парентерального введения вычисляется для конкретного больного по формуле:

$$\text{масса тела больного (кг)} \times \text{концентрация гемоглобина в крови (г/100 мл)} \times 2,5.$$

Учитывая прооксидантное и лизосомотропное действие препаратов железа, их парентеральное введение необходимо сочетать с низкомолекулярными декстранами, которые позволяют защитить клетку и избежать перегрузки макрофагов железом. Расчет производится по формуле: железа (III) полиизомальтозат в/м 100 мг/2 мл раствора 1 раз в день + низкомолекулярные декстраны в/в 400,0 мл 1 раз в неделю.

После нормализации уровня гемоглобина рекомендуется продолжить принимать антианемические препараты внутрь в небольших дозах в течение 6 мес.

К настоящему времени накоплен определенный опыт использования препаратов рекомбинантного эритропоэтина (РЭПО) для коррекции анемических состояний у беременных, родильниц и недоношенных детей. Расчет производится по формуле: эпоэтин альфа в/в 30–100 МЕ/кг 3 раза в неделю до достижения оптимальной концентрации Hb.

Обязательным условием для применения РЭПО является адекватное насыщение организма железом, так как оно является лимитирующим фактором эффективного эритропоэза.

### ***Основные правила лекарственной терапии ЖДА у беременных***

1. *Невозможно купировать железodefицитную анемию без препаратов железа лишь диетой, состоящей из богатых железом продуктов.* Максимальное количество железа, которое может всосаться из пищи, — 2,5 мг/сут. Из лекарственных препаратов может всосаться в 15–20 раз больше. Питание должно быть полноценным, содержать достаточное количество железа и белка. Особенно полезны мясные продукты. Из мяса всасывается 6% железа, а из растительной пищи — только 0,2%. Диета должна содержать 120–200 г мяса или 150–250 г рыбы в день, 1 яйцо, до

1 кг молочных продуктов (сыр, творог, кефир и др.), 80–100 г жиров; овощей и фруктов — около 800 г, часть из которых нужно съесть в сыром виде (морковь, репа, капуста, яблоки). Наряду с этим показаны витамины: С — 100 мг, А — 6600 МЕ, В<sub>1</sub> — 2,5 мг, В<sub>2</sub> — 4 мг, РР — 20 мг.

*2. При железодефицитной анемии не следует прибегать к гемотрансфузиям без жизненных показаний.* Слишком велика опасность инфицирования вирусным гепатитом и инфекционным мононуклеозом. Кроме того, переливание эритроцитов иммунизирует больную отсутствующими у нее антигенами. При последующих беременностях это может привести к выкидышам, мертворождениям, гемолитической болезни новорожденных. Железо из перелитых эритроцитов плохо утилизируется.

Критерием жизненных показаний для гемотрансфузии является не уровень гемоглобина, а общее состояние больной, состояние гемодинамики. Показания для гемотрансфузии могут возникнуть за 1–2 дня до родоразрешения при уровне гемоглобина 40–50 г/л.

*3. Лечение железодефицитных анемий следует проводить препаратами железа.*

*4. Лечить железодефицитную анемию следует в основном препаратами для внутреннего применения.* Препараты железа для инъекций следует использовать по специальным показаниям: нарушения всасывания железа при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, индивидуальная непереносимость солей железа, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Препараты железа для парентерального введения у 1–2% больных дают аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока, особенно при внутривенном введении, развитие ДВС-синдрома. При внутримышечном введении этих препаратов у 0,5–6% больных возникают инфильтраты в местах инъекции, абсцессы ягодичной области. Парентеральные препараты железа не ускоряют лечения анемии.

Перорально используются разнообразные препараты, главным образом двухвалентного закисного железа, поскольку они лучше всасываются. Поступающее в организм медикаментозное железо депонируется в форме ферритина и гемосидерина и только потом мобилизуется для гемоглобинообразования.

Лечение препаратами железа должно быть длительным. Не следует огорчаться отсутствием гематологических сдвигов в ближайшие дни и недели лечения.

**5. Не прекращать лечения препаратами железа после нормализации содержания гемоглобина и эритроцитов — основное правило.** Путем определения ферритина сыворотки и другими методами установлено, что нормализация гемоглобина еще не означает нормализации запасов железа в организме. Необходимо продолжение лечения для восстановления запасов. Для этой цели рекомендуют не прекращать лечения, а только уменьшить вдвое дозу того препарата, который больная принимала. Такой курс продолжается 3 мес. После восстановления запасов железа целесообразно еще полгода принимать небольшие дозы лекарственных средств.

Поскольку лечение анемии длительное, гематологические показатели изменяются нескоро и порой скачкообразно, а не постепенно, нет смысла в частых анализах крови. Назначаемые в первые недели лечения, они могут только огорчить и разочаровать больную.

Стремление сократить продолжительность лечения, сделать его более эффективным заставило многих исследователей воздействовать не на основной патогенетический механизм болезни, а на второстепенные его звенья. В ряде случаев это приносило успех, но не заменяло ферротерапии. Многие авторы склонны отнести ЖДА к заболеваниям, характеризующимся мембранной патологией, и предлагают использовать для лечения антиоксиданты — витамин Е и унитиол. Другие рекомендуют наряду с ферропрепаратами давать фолиевую кислоту, количество которой во время беременности истощается. Необходимым является применение мембраностабилизирующих и липотропных средств ( $\alpha$ -токоферол и липамид) для коррекции липидного состава эритроцитов и сыворотки крови.

**Оценка эффективности лечения.** Эффект от лечения препаратами железа наступает постепенно, в связи с чем терапия должна быть длительной. Подъем ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз) отмечается на 8–12-й дни при адекватном назначении препаратов железа в достаточной дозе, содержание гемоглобина — к концу 3-й недели. Нормализация показателей красной крови наступает только через 5–8 нед. лечения. Однако общее состояние больных улучшается гораздо раньше.

Наилучшим образом эффективность лечения контролируется по уровню трансферрина и ферритина сыворотки крови, а не по количеству гемоглобина и эритроцитов.

**Осложнения и побочные эффекты лечения.** При применении высоких доз препаратов железа вероятно возникновение различных диспептических расстройств, к которым и без того склонны беременные.

При внутривенном введении препаратов железа возможны выраженные аллергические реакции, поэтому препараты следует вводить только в стационарных условиях.

Избыточное введение препаратов железа может привести к гемосидерозу (почек, печени, сердца), особенно при его парентеральном применении. При перегрузке железом для его выведения используют комплексообразующее соединение дефероксамин в дозе до 500 мг/сут.

**Ошибки и необоснованные назначения.** Лечение следует проводить препаратами железа. Неоправданно назначение вместо железа витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, препаратов печени или меди. Комбинации препаратов железа с витамином В<sub>12</sub> и фолиевой кислотой, а также препаратов железа, содержащих фолиевую кислоту (фефол, ирровит, мальтоферфол), допустимы, но нецелесообразны, так как фолиеводефицитная анемия у беременных возникает редко и имеет специфические клинико-лабораторные признаки.

**Профилактика** анемии прежде всего требуется беременным с высоким риском развития анемии. К ним относятся:

- женщины, прежде болевшие анемией;
- женщины, имеющие хронические инфекционные болезни или хронические заболевания внутренних органов;
- многорожавшие женщины;
- беременные с уровнем Hb в I триместре меньше 120 г/л;
- беременные с многоплодием;
- беременные с явлениями гестоза;
- женщины, у которых в течение многих лет менструации продолжались более 5 дней.

Профилактика заключается в назначении небольшой дозы препаратов железа (1–2 таб. в день) в течение 4–6 мес., начиная с 12–14 нед. беременности. Одновременно рекомендуется больным увеличить содержание мясных продуктов в ежедневном рационе.

Профилактика ЖДА беременных способствует созданию у новорожденных более высоких запасов железа, предотвращая развитие дефицита железа и анемии у грудных детей.

**Прогноз.** На фоне нелеченых истинных железодефицитных анемий беременных у 40% женщин развиваются ОПГ — гестозы. При наличии тяжелых нарушений эритропоэза возможно развитие преждевременной отслойки плаценты, кровотечений в родах и послеродовом периоде.

### **Редкие формы анемий**

У беременных женщин могут быть все варианты анемий, диагностируемые в популяции. Однако большинство из них встречаются очень редко. Практическое значение помимо ЖДА имеют апластическая анемия, мегалобластная анемия и гемолитическая анемия. В том случае, если лечение анемии у беременной препаратами железа не дает результата, целесообразно еще раз уточнить этиологию анемии, провести дифференциальный диагноз с другими формами ее, например с указанными выше.

**Апластическая (гипопластическая) анемия** характеризуется тотальным угнетением кроветворения: анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией.

Причиной апластической анемии может быть влияние ионизирующей радиации, некоторых болезней (вирусный гепатит), ряда лекарственных препаратов (левомецетина, бутадiona, амиаина, цитостатиков и др.), химических веществ (бензола, мышьяка), причем не всегда развитие процесса зависит от дозы — имеет значение индивидуальная чувствительность. В ряду неблагоприятных факторов находится и беременность; она может быть причиной иммунного конфликта. Существует наследственная форма апластической анемии — *анемия Фанкони*. Когда не удается выявить какие-то причины возникновения болезни, ее относят к идиопатической апластической анемии.

Заболевание может начаться остро и быстро прогрессировать, но возможно и постепенное развитие. В клинической картине преобладают три синдрома: анемический, геморрагический и септико-некротический.

Больные бледны, иногда несколько желтушны. На коже видны геморрагические элементы — от мелкой сыпи до крупных экстравазатов. Пациентки жалуются на сердцебиение, одышку,

кровоточивость десен, носовые и маточные кровотечения. На верхушке сердца выслушивается систолический шум. Вследствие нейтропении возникают инфекционные процессы в мочевых путях, органах дыхания. Селезенка и печень не увеличены.

Лабораторные показатели характеризуются резко выраженной анемией — гемоглобин снижен до 30–50 г/л; лейкопенией — количество лейкоцитов падает до  $0,2 \times 10^9$ /л (нейтропения с относительным лимфоцитозом); тромбоцитопенией, иногда с полным исчезновением тромбоцитов. Анемия нормохромная (средняя концентрация гемоглобина в эритроците 33–36%) и макроцитарная (средний эритроцитарный объем больше 95 мкм<sup>3</sup>). Число ретикулоцитов снижено. Сывороточное железо нормальное или повышенное. Насыщение трансферрина близко к 100%. СОЭ резко увеличена. Удлиняется время кровотечения, развивается геморрагический синдром.

Характерна картина костного мозга, в котором миелоидная ткань почти полностью замещена жировой, имеются лишь небольшие очажки кроветворения.

Во многих случаях заболевание бурно прогрессирует, несмотря на лечение, и быстро заканчивается смертью больной. Возможно и более спокойное течение болезни со сменой периодов обострений и ремиссий.

Сочетание апластической анемии и беременности наблюдается нечасто. Прогноз для матери в этом случае плохой, летальность достигает 45%.

Особенно плохой прогноз в том случае, если заболевание возникло во время беременности. Чаще оно выявляется во второй ее половине. Быстро ухудшаются гематологические показатели, развивается геморрагический диатез, присоединяются инфекционные осложнения. Прерывание беременности не останавливает прогрессирования болезни. Лечение малоэффективно. Продолжительность болезни от начала до смерти 3–11 мес.

Беременность, возникшая на фоне гипопластической анемии, как правило, вызывает обострение болезни. Срочное уточнение диагноза и, если выявлена апластическая или гипопластическая анемия, в ранние сроки показано прерывание беременности с последующей спленэктомией, так как болезнь сопряжена с риском для жизни матери и плода.

Неблагоприятными признаками являются уменьшение уровня гемоглобина ниже 60 г/л, количества лейкоцитов менее  $1,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилов — менее 20%, стойкий относительный лимфоцитоз (более 60%), а также наличие геморрагий, тяжелых инфекционных процессов. В этих случаях показано прерывание беременности.

При выявлении гипопластической анемии в поздние сроки беременности должен быть индивидуальный подход к вопросу о родоразрешении путем кесарева сечения в сочетании со спленэктомией. При наличии адаптации организма беременной к состоянию гемопоза возможно сохранение беременности до самопроизвольного родоразрешения.

Описаны единичные наблюдения беременности у женщин, страдающих гипопластической анемией, с благоприятным ближайшим исходом. У потомства в первые месяцы жизни диагностируется железодефицитная анемия. Мы наблюдали 12 женщин, успешно лечившихся по поводу гипопластической анемии, ремиссия у которых продолжалась 10 лет и более. Все они благополучно перенесли период беременности и родили здоровых детей.

В лечении больных апластической анемией важная роль принадлежит заместительной терапии: переливанию крови и ее фракций — эритроцитарной, тромбоцитарной и лейкоцитарной масс. Разовая доза эритроцитарной массы — 100–125 мл, крови — 200–250 мл. Переливают отмытые эритроциты. Трансфузия крови производится на фоне преднизолона и гепарина. При инфекционных осложнениях назначают антибиотики широкого спектра действия.

Глюкокортикоидные гормоны обладают стимулирующим влиянием на кроветворение и тормозят иммунологические реакции. Преднизолон назначают в высоких дозах (60–80 мг/сут), при отсутствии эффекта — в-льших дозах с гемостатической целью — по 20–40 мг в день на протяжении 4–6 нед.

Если указанная терапия не оказывает эффекта, производят спленэктомию. Она показана при менее тяжелых формах болезни — отсутствии большой кровоточивости и признаков сепсиса. Эффект наступает через 2–5 мес. после операции, но кровоточивость прекращается сразу.

Применяют также антилимфоцитарный глобулин, обычно после спленэктомии по 120–160 мг в вены 10–15 раз.

Наилучший эффект в лечении апластической анемии дает трансплантация аллогенного костного мозга, особенно при тяжелых формах болезни: уровень тромбоцитов ниже  $20 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов менее  $0,5 \times 10^8/\text{л}$ , количество ретикулоцитов после коррекции менее 1% и числа клеток костного мозга менее 25% от общего объема.

**Гемолитические анемии** — большая группа заболеваний, основным отличительным признаком которых является укорочение жизни эритроцитов вследствие их гемолиза. Гемолитические анемии разнообразны по своей природе. Выделяют две основные группы: наследственные, связанные с врожденным дефектом мембраны эритроцитов, с дефицитом ферментов эритроцитов, с нарушением синтеза цепей глобина или со структурными нарушениями глобина. Вторую группу представляют приобретенные гемолитические анемии, вызванные различными причинами. У беременных встречаются, главным образом, врожденная анемия, связанная с дефектом мембраны эритроцитов, и приобретенная аутоиммунная анемия.

Наиболее распространенной *наследственной гемолитической анемией* является микросфероцитарная анемия — болезнь Минковского–Шоффара. Она встречается в Европе с частотой 1 случай на 5000 человек (Идельсон Л.И., 1985). Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу. При микросфероцитарной анемии имеется дефект структур мембраны эритроцитов — отсутствует одна из белковых фракций (спектрин), обладающих ферментативными свойствами. Мембрана эритроцита повышено проницаема для натрия и воды, которые избыточно проникают в клетку из плазмы, клетка приобретает шаровидную форму. Шаровидные эритроциты не способны свободно проходить в узкие синусы селезенки, они повреждаются и разрушаются, наступает гемолиз.

Внесосудистый, внутриклеточный (в селезенке) распад эритроцитов обуславливает появление основных признаков болезни: анемию, желтуху и спленомегалию. Анемия нерезко выражена, желтуха почти постоянна, хотя может ограничиваться только иктеричностью склер. Анемия и желтуха усиливаются во время инфекционных заболеваний, беременности, после травм. Спленомегалия, иногда очень значительная, наблюдается почти



у всех больных. Микросфероцитарной анемии свойственно камнеобразование в желчном пузыре, камни преимущественно билирубиновые, но могут быть и холестериновыми. Желчнокаменной болезнью обусловлены боли в правом подреберье. Закупорка желчных путей камнем приводит к обтурационной желтухе, что не связано с обострением гемолитической анемии.

Болезнь, начавшаяся в детстве, вызывает характерные изменения скелета: башенный квадратный череп, высокое нёбо, микрофтальмия, изменение расположения зубов.

Лабораторные данные характеризуются умеренной анемией (гемоглобин 100–90 г/л). Диаметр эритроцитов уменьшен (кривая Прайс-Джонса сдвинута влево), толщина их увеличена. Многие эритроциты имеют шаровидную форму. Нормальное соотношение диаметра и толщины колеблется в пределах 3,4–3,9, при микросфероцитозе оно значительно меньше. Содержание гемоглобина в эритроцитах нормальное или несколько увеличено. Цветовой показатель близок к единице. Содержание ретикулоцитов увеличено, но вне обострения болезни не превышает 10%, после гемолитического криза ретикулоцитоз повышается до 50–60%. В мазке крови обнаруживают 3 популяции эритроцитов: микросфероциты, нормоциты и полихроматофильные ретикулоциты, в выраженных случаях микросфероциты преобладают. Характерны снижение осмотической резистентности эритроцитов, спонтанный лизис эритроцитов — аутогемолиз — после двухсуточной инкубации (в норме через 48 ч разрушается 0,4–4,5% эритроцитов, а при микросфероцитозе — 30–50% клеток).

В костном мозге выявляется гиперплазия эритробластического ростка до 50% и более.

Общее содержание билирубина в крови вне обострения может быть несколько увеличено — 35–120 мкмоль/л, за счет непрямой фракции. В период гемолитического криза уровень непрямого билирубина быстро повышается. При появлении обтурационной желтухи резко увеличивается уровень прямого билирубина. Содержание уробилина в моче может быть повышенным или нормальным. Проба Кумбса отрицательная.

Заболевание протекает циклически: ремиссии сменяются обострениями. При обострении (гемолитическом кризе) повы-

шается температура тела, так как происходит интенсивный распад крови, усиливается желтуха, увеличивается объем селезенки, появляются боли в левом подреберье (периспленит), значительно более выраженной становится анемия. В начальной фазе гемолитического криза сфероцитоз резко выражен, ретикулоциты снижаются; в конечной фазе в результате массового распада эритроцитов наблюдаются исчезновение сфероцитоза и повышение ретикулоцитоза как ответная реакция на усиленный распад крови. Во время криза определяется умеренный лейкоцитоз (до  $10-15 \times 10^9/\text{л}$ ), может быть некоторое снижение содержания тромбоцитов (до  $100 \times 10^9/\text{л}$ ).

При ведении беременных с микросфероцитарной гемолитической анемией имеет большое значение, была ли произведена до беременности спленэктомия. По нашим наблюдениям, если селезенка у больной цела, беременность протекает с тяжелыми гемолитическими кризами, особенно во второй половине: выражена анемия (гемоглобин  $62 \text{ г/л}$ ), желтуха (непрямой билирубин  $126,5 \text{ мкмоль/л}$ ), лихорадка, боли в левом подреберье. В связи с ухудшением течения болезни больным производилась спленэктомия во время беременности. После операции наступала клиническая и гематологическая ремиссия, беременность заканчивалась рождением живых детей. При умеренной анемизации возможно спокойное течение беременности у женщин с сохраненной селезенкой, хотя такой вариант встречается реже.

У женщин, которым спленэктомия была произведена до беременности, обострения болезни в гестационном периоде, как правило, не наблюдается. Беременность и роды протекали без осложнений.

Поскольку заболевание носит наследственный характер, необходимо гематологическое обследование новорожденных.

Основным методом лечения микросфероцитоза служит спленэктомия, поскольку в селезенке происходит разрушение эритроцитов. Показанием к спленэктомии являются постоянная или возникающая в виде кризов анемия, значительная гипербилирубинемия даже без анемии. После спленэктомии гемолиз прекращается, анемия исчезает, уровень билирубина нормализуется. После операции микросфероцитоз уменьшается; исчезают наиболее мелкие формы микросфероцитов.

**Иммунные гемолитические анемии** — большая группа заболеваний, общим для которых является участие антител в преждевременной гибели эритроцитов. Женщины чаще болеют аутоиммунной гемолитической анемией. Это такая форма болезни, при которой антитела вырабатываются против собственного неизмененного антигена; иммунная система воспринимает собственный антиген как чужой и вырабатывает против него антитела. Антитела могут вырабатываться против эритроцитов периферической крови или эритрокариоцитов костного мозга.

Подразделяют симптоматические и идиопатические аутоиммунные гемолитические анемии. Симптоматические (вторичные) формы возникают на фоне таких заболеваний, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронический активный гепатит, неспецифический язвенный колит, гемобластозы, злокачественные опухоли. Аутоиммунные гемолитические анемии, возникающие без явной причины, относят к идиопатическим (первичным) формам. К ним относится и аутоиммунная гемолитическая анемия, развившаяся во время беременности или после родов, поскольку гестационный процесс не является причиной этого заболевания.

Клиническая картина одинакова при симптоматической и идиопатической формах анемии. Можно выделить симптомы собственно анемии (бледность, головокружение, одышка, увеличение сердца, систолический шум на верхушке и в пятой точке, тахикардия) и признаки, характерные для гемолитической анемии (желтуха, увеличение печени и селезенки).

При гемолитическом кризе выражены резкая слабость, боли в пояснице, в области сердца, одышка, сердцебиение, тахикардия, повышение температуры тела, быстронарастающая желтуха. Во время обострения болезни может выделяться черная моча — гемоглинурия.

Лабораторные показатели во время криза характеризуются резким падением числа эритроцитов, гемоглобина (до 50 г/л) и средней концентрации гемоглобина в эритроците; вне обострения эти показатели изменены менее существенно, в частности гемоглобин снижен до 90 г/л. Анемия нормохромная или умеренно гиперхромная. Содержание ретикулоцитов повышено до

10%, а у некоторых больных до 80%. При гемолитическом кризе увеличивается число лейкоцитов. Количество тромбоцитов не изменяется. В костном мозге находят резкое увеличение эритроцитарного ростка. В сыворотке крови повышено содержание непрямого билирубина (до 102,6 мкмоль/л), а в кале — стеркобилина. Во время криза вследствие внутрисосудистого гемолиза в плазме крови увеличивается количество гемоглобина, тогда же появляется гемоглобинурия; вне криза этих симптомов может не быть. Фиксированные на эритроцитах неполные тепловые антитела выявляют прямой пробой Кумбса, которая положительна у большинства больных, но и отрицательная проба не исключает заболевания, так как может наблюдаться в период наибольшей остроты болезни.

Для диагностики аутоиммунной гемолитической анемии существенно отсутствие семейного анамнеза и признаков наследственной патологии.

Сочетание беременности и аутоиммунной гемолитической анемии встречается нечасто. Заболевание во время беременности у многих женщин протекает с тяжелыми гемолитическими кризами и прогрессирующей анемией. Нередко наблюдается угроза прерывания беременности. Прогноз для матери благоприятный, искусственное прерывание беременности большинству женщин не показано. Однако имеются наблюдения повторяющейся аутоиммунной гемолитической анемии при каждой новой беременности. В подобных случаях рекомендуется прерывание беременности и производство стерилизации. Предпочтительна консервативная тактика ведения родов.

Основным средством лечения аутоиммунной гемолитической анемии являются глюкокортикоиды. При обострении болезни требуется большая доза преднизолона — 1–2 мг/кг/сут.

При тяжелых обострениях болезни нередко требуется трансфузионная терапия. Тем не менее гемотрансфузии следует назначать только по жизненным показаниям (сильная одышка, шок, быстрое падение гемоглобина до 40–50 г/л). Трансфузии эритроцитов проводят после тщательного индивидуального подбора.

При недостаточно эффективном медикаментозном лечении аутоиммунной гемолитической анемии применяют спленэктомию в целях удаления главного источника продукции антител.

Спленэктомия в этом случае менее эффективна, чем при врожденной гемолитической анемии.

Цитостатики (азатиоприн, хлорбутин и др.) беременным противопоказаны.

При симптоматической аутоиммунной гемолитической анемии эффект терапии во многом зависит от успеха лечения основного заболевания.

**Мегалобластные анемии** — это заболевания, характеризующиеся наличием в костном мозге мегалобластов — больших клеток красного ряда со своеобразной структурой ядра и цитоплазмы. При мегалобластных анемиях нарушается синтез ДНК и РНК вследствие дефицита витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламина) или фолиевой кислоты. Одновременный их дефицит редок, обычно имеется недостаток в организме витамина В<sub>12</sub> либо фолиевой кислоты.

Причинами дефицита витамина В<sub>12</sub> являются нарушение его всасывания вследствие отсутствия секреции внутреннего фактора, поражение тонкой кишки, конкурентное поглощение большого количества витамина В<sub>12</sub> в кишечнике широким лентецом. Внутренний фактор — гликопротеид, секретируемый желудком, который необходим для переноса и всасывания в кишечнике внешнего фактора — цианокобаламина. Имеет значение наследственная предрасположенность.

Витамин В<sub>12</sub> содержится в пище животного происхождения: печени, почках, мясе, молоке, и практически не разрушается при термической обработке продуктов в отличие от фолиевой кислоты. Запасы его в депо организма велики, их хватает на 3–5 лет, поэтому у беременных мегалобластная анемия, связанная с дефицитом цианокобаламина встречается редко, только при глистной инвазии, у больных хроническим энтеритом, перенесших резекцию тонкой кишки или тотальное удаление желудка (при резекции  $\frac{2}{3}$  его внутренний фактор сохраняется).

Значительно чаще у беременных мегалобластная анемия является следствием дефицита фолатов. Фолиевая кислота содержится преимущественно в растительной пище и усваивается только при еде сырых овощей и фруктов, поскольку разрушается при кипячении. Имеется значительное количество фолиевой кислоты также в печени и молоке. Суточная потребность в фолиевой кислоте у небеременных ограничивается 50–100 мкг. У беремен-

ных она увеличена до 400 мкг, у лактирующих женщин — 300 мкг (ВОЗ, 1971). Запасы фолиевой кислоты в организме невелики (5–12 мг), их хватает при таком расходе на 3 мес.

Дефицит фолиевой кислоты может развиваться при еде только вареных овощей, хроническом энтерите (болезнь Крона), алкоголизме (нарушается всасывание), использовании противосудорожных, снотворных средств, при наследственной гемолитической анемии, талассемии (резко активирован эритропоэз), при частых беременностях, многоплодии, длительном приеме гормональных контрацептивов. Скрытый дефицит фолиевой кислоты имеется у 4–33% беременных, однако мегалобластная фолиево-дефицитная анемия составляет всего 1% всех анемий беременных.

Общие клинические признаки анемии неспецифичны: слабость, утомляемость, сердцебиения, одышка при движении, бледность кожи и слизистых, субиктеричность склер, у некоторых больных субфебрилитет. При дефиците витамина В<sub>12</sub> у части больных появляются признаки глоссита, малиновый (лаковый) язык, симптомы поражения нервной системы (парестезии, полиневриты, расстройства чувствительности и др.). При дефиците фолиевой кислоты глоссита и фуникулярного миелоза не бывает. Но могут быть жжение языка, рвота, диарея, геморрагический диатез на коже и слизистых, у  $\frac{1}{3}$  больных увеличена селезенка.

В анализах крови выражены признаки гиперхромной анемии: число эритроцитов уменьшено значительнее, чем количество гемоглобина, среднее содержание гемоглобина в эритроците повышено, цветовой показатель больше 1 из-за увеличения среднего эритроцитарного объема (макроцитоз).

В мазках крови выявляют большие, слегка овальные эритроциты, в некоторых видны остатки ядра: тельца Жолли, кольца Эббота. Типичны анизоцитоз, базофильная пунктуация эритроцитов, пойкилоцитоз. Гиперхромия эритроцитов характеризует отсутствие центрального просветления в эритроцитах при просмотре мазка. Мегалоциты выглядят как огромные эритроциты (диаметр более 8 мкм). Число ретикулоцитов низкое.

В костном мозге активизирован эритроидный росток. Характерны крупные клетки, мегалобласты, своеобразного строения. Увеличены в размерах также клетки гранулоцитарного ряда, гигантские мегакариоциты.

Наиболее серьезным фактором, приводящим к развитию фолиево-дефицитной анемии у беременных, является недостаточное поступление с пищей фолиевой кислоты, несмотря на то что биосинтез в кишечнике может восполнить 50% всей потребности в ней. Синтез фолиевой кислоты в кишечнике повышается при приеме растительной пищи.

Мегалобластная фолиево-дефицитная анемия чаще всего развивается в III триместре беременности, нередко перед родами и в первую неделю послеродового периода. Анемия редко бывает выраженной (гемоглобин в пределах 80–100 г/л) и не поддается лечению препаратами железа.

Дефицит фолиевой кислоты у беременной не только приводит к развитию мегалобластной анемии, но и сопровождается осложнениями беременности. Наблюдаются самопроизвольные выкидыши, аномалии развития плода, большая частота позднего токсикоза и осложнений в родах. Как правило, после родов анемия проходит, но возможно повторение ее при новой беременности, если дефицит, возникший во время беременности и лактации, не был восполнен. Анемия у новорожденных отсутствует.

Лечение и профилактика фолиево-дефицитной мегалобластной анемии заключается в полноценном питании, прежде всего включающем свежую зелень, овощи и фрукты в сыром виде. Фолиевая кислота назначается в дозе 5–15 мг/сут до нормализации показателей крови. В дальнейшем дозу уменьшают до 1 мг/сут и принимают ее до окончания лактации. Одновременно назначают аскорбиновую кислоту по 100 мг/сут.

Лечение мегалобластной анемии, связанной с дефицитом витамина В<sub>12</sub>, производят цианокобаламином внутримышечно по 200–500 мкг/сут в течение недели, затем через день; курс лечения продолжается 4–5 нед.

Об эффекте лечения можно судить по уровню ретикулоцитов, их число начинает увеличиваться с 3–4-го дня, максимальный подъем (ретикулоцитарный криз) наблюдается на 5–7-й день, что свидетельствует об эффективности терапии. Полное восстановление показателей крови происходит через 1,5–2 мес.

В заключение приводим таблицу дифференциального диагноза анемий, чаще всего встречающихся у беременных (табл. 1.5).

Таблица 1.5

## Дифференциально-диагностические признаки анемий

Симптомы	Железодефицитная	В <sub>12</sub> (фолиево)-дефицитная	Гемолитическая	Апластическая
Извращение аппетита	+	—	—	—
Кровопотери в анамнезе	+	—	—	+
Желтуха	—	±	+	—
Геморрагии на коже и слизистых оболочках	—	—	+	+
Увеличение селезенки	—	+	+	—
Гипохромия эритроцитов (ЦП менее 0,8)	+	—	—	+
Гиперхромия эритроцитов (ЦП более 1,1)	—	+	+	—
Размер эритроцитов	Микроцитоз	Макроцитоз	Норма или снижен	Норма
Ретикулоцитоз	±	—	+	—
Ускорение СОЭ	+	+	+	+++
Тромбоцитопения	±	+	±	+
Лейко- или нейтропения	+	+	±	+
Уровень сывороточного железа	Резко снижен	Повышен или норма	Резко повышен	Повышен или норма

«+» — наличие признака; «+++» — резко выраженный признак; «±» — слабовыраженный; «—» — отсутствует.



## ГЕМОБЛАСТОЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ

*Гемобластозы* — это опухоли, возникшие из кроветворных клеток. Гемобластозы, при которых костный мозг содержит большое количество опухолевых клеток, называют *лейкозами*. У беременных встречаются острые и хронические лейкозы.

**Острые лейкозы** — гемобластозы, при которых костный мозг инфильтрирован незрелыми бластными клетками без склонности к дифференцировке в клетки крови. У беременных встречается нечасто.

Этиология острых лейкозов недостаточно ясна. Они могут быть следствием облучения большими дозами ионизирующей радиации, длительного контакта с определенными группами химических веществ, влияния вирусов, возникают при наследственных дефектах иммунитета или наследственных болезнях (анемия Фанкони, болезнь Дауна и др.). Все эти факторы способствуют повышению мутабельности клеток, а в основе лейкоза лежит генетический мутационный процесс. Острый лейкоз представляет собой клональную опухоль, т.е. возникает в результате опухолевой трансформации одной гемопоэтической клетки, дающей начало опухолевому клону. В результате нарушается созревание клеток: вместо дифференцированных клеток крови продуцируются молодые незрелые формы — близкие потомки стволовой клетки с высокой пролиферативной активностью. Для лейкозов характерно раннее метастазирование лейкозных клеток по органам кроветворения с образованием колоний в них.

Острые лейкозы подразделяют на острый лимфобластный лейкоз и острый миелобластный лейкоз. Последний чаще (80%) наблюдается у взрослых, в том числе и у беременных.

Заболевание может начаться бурно: с высокой лихорадки, истощения, кровоточивости. Бывает и менее острое начало: субфебрилитет, геморрагическая сыпь, инфекционные очаги (ангина и др.). Возможно и отсутствие в начале болезни заметных клинических симптомов: «случайное» обнаружение резко измененной гемограммы или неожиданное кровотечение.

Нередко в начале болезни возникают очаги инфекции различной локализации в связи с уменьшением в крови числа гра-

нулоцитов: язвенно-некротическая ангина, изъязвления нёба, языка, пневмонии, пиодермии, в дальнейшем могут развиваться сепсис, тяжелая интоксикация.

Геморрагический синдром, выраженный в разной степени, наблюдается у всех больных. Наряду с петехиальными высыпаниями на коже могут появиться носовые, десневые, желудочно-кишечные кровотечения, метроррагии, кровоизлияния в суставы и др. Кровоточивость обусловлена тромбоцитопенией или тромбоцитопатией. Возможны также тромбозы, тромбозы вен, развитие ДВС-синдрома.

Лейкозная инфильтрация органов может быть причиной болей в костях, суставах, набухания и изъязвления десен, увеличения лимфатических узлов и селезенки, печени и почек, появления кожных лейкозных инфильтратов (лейкемии кожи), поражения легких (легочный пневмонит, нередко расцениваемый как бактериальная пневмония). Нами (Шехтман М.М., 1961) описана прижизненная диагностика очагов экстрамедуллярного кроветворения в миокарде. Серьезные нарушения наблюдаются в деятельности нервной системы и желудочно-кишечного тракта.

Лабораторные признаки острого лейкоза характеризуются лейкоцитозом или лейкопенией, анемией и тромбоцитопенией.

Количество зрелых лейкоцитов уменьшено, однако общее количество белых кровяных телец увеличено за счет бластных клеток, поступивших в периферическую кровь. Количество бластных клеток может быть очень большим (лейкоцитоз более  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) за счет лейкозных клеток или незначительно повышенным (сублейкемический лейкоз) и, наконец, они могут отсутствовать (алекемический лейкоз). В этом случае имеется панцитопения: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Анемия вызвана снижением количества эритроцитов в связи с угнетением эритропоэза лейкозными клетками. Анемизируют и кровотечения. Анемия нормоцитарная и нормохромная.

Тромбоцитопения отмечается всегда, варьирует лишь ее выраженность. Обычно нарушена функция тромбоцитов.

В миелограмме больше половины всех ядерных клеток приходится на бластные клетки. Обнаружение бластных клеток в крови и их преобладание в костном мозге, полученном при

пункции грудины или трепанации подвздошной кости, служит достоверным подтверждением диагноза.

Сочетание острого лейкоза и беременности до использования химиотерапии было чрезвычайно редким, что было обусловлено быстрым течением заболевания с летальным исходом. В настоящее время в связи с применением цитостатической терапии и увеличением продолжительности жизни больных (в среднем до 12–17 мес.) случаи беременности у больных лейкозом участились.

Беременность ухудшает течение лейкозного процесса, а в ряде случаев выявляет незаметно протекавший лейкоз. Отрицательное влияние оказывает не столько сама беременность, сколько ее завершение, после которого наблюдается значительное ухудшение острого лейкоза и у 25% женщин наступает смерть в течение первой недели после родов. Некоторые гематологи допускают благоприятное влияние гормональных изменений, присущих беременности, на течение процесса.

Степень усиления клинических симптомов после родов различна: наблюдаются значительная анемизация и интоксикация; нарастание геморрагического синдрома, вплоть до профузных кровотечений, приводящих к гибели больных, увеличение числа лейкоцитов и бластных клеток в периферической крови; отмечается выраженная гиперплазия лимфоузлов, печени и селезенки.

Продолжительность жизни при остром лейкозе в сочетании с беременностью существенно сокращается. Устойчивые ремиссии после родов наблюдаются крайне редко. Беременность у больных лейкозом протекает осложненно. Часто наблюдаются самопроизвольное прерывание ее, внутриутробная гибель плода. Течение беременности и ее исход находятся в зависимости от степени тяжести лейкозного процесса.

Большой интерес представляют вопросы влияния лейкоза на развитие плода. Возможность трансплацентарной передачи лейкоза плоду большинством исследователей отрицается. У больных лейкозом установлена большая частота (32,7%) рождения нежизнеспособных и мертвых детей. В этой проблеме важным является и влияние на плод химиопрепаратов, используемых при лечении лейкоза. Установлено, что плацента является проницаемой для цитостатических средств, обладающих тератогенным и эмбрио-

токсическим действием. Назначаемые высокие дозы кортикостероидов могут вызвать угнетение функции коры надпочечников плода. В связи с изложенным противолейкозная терапия не может быть проведена у беременных в полном объеме.

Врачебная тактика при сочетании острого лейкоза и беременности заключается в необходимости прерывания беременности и немедленного интенсивного лечения. При диагностике острого лейкоза в ранние сроки беременности ее прерывание следует считать обязательным. Выявление острого лейкоза во II триместре беременности (наиболее часто встречающийся вариант) также требует ее прерывания; в данной ситуации следует отдать предпочтение консервативному родоразрешению с применением простагландинов и окситоцина. Несмотря на известный риск оперативного родоразрешения, оно оправданно в целях немедленного проведения противолейкозного лечения.

При развитии острого лейкоза в конце беременности и компенсированном состоянии больных допустима выжидательная тактика до срока развития жизнеспособного плода. Как досрочное прерывание беременности, так и родоразрешение требуют специальной подготовки.

При решении вопроса о допустимости беременности у молодых женщин с длительными ремиссиями (более 5 лет) следует учитывать возможность рецидива заболевания, хотя в подобной ситуации описаны благоприятные исходы для матери и плода. До использования цитостатических препаратов продолжительность жизни больных острым лейкозом ограничивалась 3 мес. В настоящее время, хотя прогноз остается неблагоприятным, однако у 60–70% больных достигается первая ремиссия продолжительностью около года, а у 10–20% — более длительная.

Особо необходимо подчеркнуть важность ранней диагностики острого лейкоза, сочетающегося с беременностью, поэтому все случаи неясных анемий, лейкопений и лейкомоидных реакций у беременных требуют тщательного гематологического исследования.

**Хронические лейкозы** — это дифференцирующиеся костномозговые гемопоэтические опухоли. У женщин детородного возраста чаще всего — более чем в половине случаев, диагностируют хронический миелолейкоз. Другие варианты гораздо реже.

*Хронический миелолейкоз* — опухоль, возникающая из ранних клеток-предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм. Клеточный субстрат лейкоза составляют преимущественно гранулоциты — нейтрофилы. Болеют люди обо-его пола, чаще в возрасте 20–50 лет. Заболевание развивается под влиянием ионизирующей радиации, химических веществ. Заболевание характеризуется особой хромосомной аномалией — филадельфийской (Ph<sup>'</sup>) хромосомой, присутствующей почти во всех клетках костного мозга кроме лимфоцитов.

Развитие хронического миелолейкоза проходит через две фазы: хроническую (доброкачественную) и острую (бластный криз). Во второй фазе болезнь приобретает злокачественный характер, напоминая острый лейкоз, так как в крови и костном мозге появляется большое количество бластных клеток.

Ранними признаками болезни служат нейтрофильный лейкоцитоз и спленомегалия. Жалобы на слабость, недомогание, похудание появляются позже. Селезенка увеличена всегда, иногда очень значительно. Печень также бывает увеличенной. Лейкемоидная инфильтрация появляется и в других внутренних органах, в коже.

Картина крови характеризуется лейкоцитозом, достигающим нескольких сотен тысяч. В лейкограмме сдвиг влево до миелоцитов и промиелоцитов, единичные миелобласты появляются при высоком лейкоцитозе. Типично увеличение базофилов и эозинофилов. Количество тромбоцитов нормальное или повышенное, тромбоцитопения наступает в заключительной фазе заболевания. Тогда же развивается и анемия.

Хроническая фаза болезни продолжается 3–5 лет, после чего наступает обострение болезни, развивается бластный криз, во время которого умирает 85% больных. Не существует теста, позволяющего предсказать наступление бластного криза. Ранними его признаками являются: нарастающие лейкоцитоз, спленомегалия, прогрессирующая анемия, тромбоцитопения, рефрактерные к ранее проводимой терапии. Далее увеличиваются печень, лимфатические узлы, лейкоцитоз сменяется лейкопенией.

Хронический миелолейкоз обычно предшествует беременности. Чаще беременность наступает у больных, находящихся в ремиссии после химиотерапии. Реже заболевание впервые диагностируется во время беременности при обнаружении увеличенной селезенки и анемии.

При хроническом миелолейкозе выявлены большая частота досрочного прерывания беременности и высокая (до 16–37%) перинатальная смертность. Развития лейкоза у новорожденных детей не отмечено. Женщинам, страдающим миелолейкозом даже в доброкачественной стадии, беременность противопоказана. В терминальной стадии хронического миелолейкоза тактика такая же, как и при остром лейкозе.

### **Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)\***

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) не относится к лейкозам. Это внекостномозговой гемобластоз — злокачественное новообразование лимфатических узлов и лимфоидной ткани внутренних органов.

#### **Код МКБ-10**

- **C81.** Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз).

**Краткие эпидемиологические данные.** Основной пик заболеваемости приходится на возраст 15–24 лет, и в этой возрастной группе преобладают женщины.

**Этиология и патогенез** лимфогранулематоза не установлены. В основе болезни лежит образование гранулем в лимфатических узлах и органах. Характерной особенностью гранулем является наличие гигантских клеток Березовского–Штернберга диаметром 25–80 мкм, содержащих 2 ядра и более, а также крупных одноядерных клеток Ходжкина. Злокачественный характер клеток Березовского–Штернберга подтвержден цитогенетическими и культуральными исследованиями. Возможно, различные клетки Березовского–Штернберга являются производными как лимфоидных, так и гистиоцитарных клеток. Кроме того, в конечном счете все больные лимфогранулематозом страдают нарушениями иммунитета, прежде всего клеточного. Предполагают, что причиной иммунных сдвигов может быть непосредственный дефект Т-клеток, а также наличие внешних супрессорных агентов.

**Классификация.** По международной классификации выделяют *четыре стадии распространения лимфогранулематоза.*

\* В соавторстве со Р.Г. Шамаковым.

*1 стадия — локальная форма* — увеличение одного или нескольких периферических лимфоузлов одной анатомической области.

*2 стадия — регионарная форма* — увеличение двух и более групп лимфоузлов, расположенных выше диафрагмы.

*3 стадия — генерализованная форма* — поражение лимфоузлов по обе стороны диафрагмы и селезенки. Состояние постепенно ухудшается. Наряду с указанными выше изменениями крови выражена гипергамма-глобулинемия.

*4 стадия — диссеминированная форма* — поражение лимфоузлов и внутренних органов: легких, печени, почек и др.

*Гистологические варианты лимфомы Ходжкина:*

1. Богатый лимфоцитами — 5–6%.
2. Нодулярный (узловатый) склероз — 30–45%.
3. Смешанно-клеточный — 35–50%.
4. Лимфоидное истощение — до 10%.

Выделяют кожную, костную, неврологическую, желудочно-кишечную клинические формы заболевания.

**Диагностика. Жалобы и объективные данные.** Основным проявлением болезни является увеличение лимфатических узлов. Заболевание начинается чаще всего с поражения шейно-надключичных лимфатических узлов и на первых этапах распространяется лимфогенным путем на сопредельные зоны лимфатических коллекторов, и лишь позже происходит гематогенная диссеминация. Селезенка вовлекается в патологический процесс в 25% случаев. Из органов чаще всего поражаются легкие — 20–30% случаев, несколько реже — кости (14–20% больных), еще реже у первичных больных встречается поражение печени и костного мозга (10–12%). Остальные органы — почки, молочные железы, яичники, щитовидная железа, центральная нервная система и др. — поражаются крайне редко (1–3%). Желудок всегда поражается вторично при прорастании из ретрогастральных лимфатических узлов. Поражение оболочек спинного мозга происходит при прорастании из близлежащих лимфатических узлов по миелиновым оболочкам с образованием опухолевого инфильтрата, сдавливающего спинной мозг. Приблизительно у трети больных заболевание сопровождается симптомами интоксикации (профузные поты, потеря массы тела, лихорадка). У 10–15% больных

отмечается кожный зуд до расчесов, а у очень небольшого числа больных — боли в пораженных лимфатических узлах после приема алкоголя. Синдром сдавления верхней полой вены отмечается только при очень большом увеличении лимфатических узлов средостения.

В большинстве случаев первыми увеличиваются шейные и подключичные лимфоузлы. Узлы безболезненны, не спаяны с кожей, плотноэластической консистенции при пальпации, могут образовывать крупные конгломераты. Возможны повышение температуры, зуд кожи, ночные поты. Поражение лимфатических узлов средостения может вызвать кашель, одышку. Начавшись с лимфатических узлов, процесс распространяется практически на все органы. У большинства больных увеличена селезенка, выявляется инфильтрация легких, плевры, перикарда, трахеи, пищевода. Позже в процесс вовлекаются печень, желудок, щитовидная железа, кости, почки и др.

Картина крови непостоянна. В начальных стадиях может не быть существенных изменений. При генерализованной форме наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и лимфоцитопенией. Значительно увеличена СОЭ. В поздних стадиях болезни появляются умеренные анемия и тромбоцитопения.

Миелограмма малохарактерна. Диагноз подтверждается биопсией лимфоузла с обязательным обнаружением клеток Березовского–Штернберга. Клетки Ходжкина не патогномичны. Диагностика лимфогранулематоза предусматривает также определение степени распространения процесса, что невозможно во время беременности, так как требует применения рентгенологических и радиоизотопных методов исследования, не применяемых в гестационном периоде.

**Лабораторно-инструментальное исследование.** Диагноз лимфомы Ходжкина устанавливается исключительно гистологически по биопсированному лимфатическому узлу и считается доказанным только в том случае, если при гистологическом исследовании найдены специфические многоядерные клетки Штернберга. В сложных случаях необходимо иммунофенотипирование.



**Необходимый объем обязательного обследования:**

1. Пункция и последующая биопсия лимфатического узла (узел должен быть взят целиком), в сложных случаях с иммунофенотипированием.
2. Общий анализ крови с формулой, тромбоцитами и СОЭ.
3. Биохимический анализ крови с исследованием уровня белка и щелочной фосфатазы.
4. Рентгенография легких — обязательно в прямой и боковой проекциях (во время беременности используется специальный свинцовый фартук для защиты плода).
5. При отсутствии изменений на стандартных рентгенограммах, а также при очень больших размерах лимфатических узлов средостения обязательна компьютерная томография средостения для исключения невидимых при обычной рентгенографии увеличенных лимфатических узлов в средостении в первом случае и поражения легочной ткани и перикарда во втором случае.
6. Ультразвуковое исследование всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, печени и селезенки, щитовидной железы при больших лимфатических узлах шеи.
7. Трепанобиопсия подвздошной кости для исключения поражения костного мозга.

**Дифференциальная диагностика.** Проводится на основании клинико-лабораторных данных с другими лимфомами и различными лимфаденитами.

**Лечение.** Для выбора тактики лечения дополнительно используется группа прогностических факторов, так называемые «факторы риска», которые в большей или меньшей степени определяют прогноз заболевания. *К ним относятся:*

- 1) массивное поражение лимфатических узлов средостения (МТИ > 0,33);
- 2) поражение 3 областей лимфатических узлов или более;
- 3) ускорение СОЭ > 30 мм/ч при стадии Б и СОЭ > 50 мм/ч при стадии А;
- 4) экстранодальное поражение в пределах, обозначаемых символом Е.

Рецидивы лимфомы Ходжкина подразделяются на *ранние* (возникшие в течение первых 12 мес. после окончания лечения) и *поздние* (возникшие более чем через 12 мес. после окончания лечения).

Сочетание лимфогранулематоза с беременностью может представить значительные затруднения для диагностики и лечения заболевания.

*Возможны следующие виды подобного сочетания:*

- 1) лимфогранулематоз диагностирован во время беременности;
- 2) первые симптомы лимфогранулематоза появились сразу после родов или в ближайшие 6 мес.;
- 3) беременность возникла у женщин с установленным диагнозом, ранее подвергавшихся лечению.

Радикальное лечение, предусматривающее облучение лимфатических узлов, проведение 2–6 циклов полихимиотерапии (обычно сочетание 4 цитостатиков), спленэктомия, поддерживающую химиотерапию, проводить во время беременности противопоказано. В связи с этим показанием к прерыванию беременности является не только острая стадия болезни, протекающая с высокой лихорадкой, увеличением лимфоузлов, печени и селезенки, анемией, болями в груди и животе, но и нелеченая хроническая стадия заболевания.

Терапия, применяемая для лечения лимфогранулематоза, является потенциальным мутагеном. Пациентов, получающих противоопухолевое лечение, следует рассматривать как контингент, подвергшийся индуцированному мутагенному действию, с возможным развитием нарушений репродуктивной функции (бесплодие, появление нежизнеспособного потомства или потомства с врожденными аномалиями развития).

**Медикаментозная терапия.** В последнее десятилетие было опубликовано несколько исследований, показавших возможность лечения ЛХ во время беременности, используя химиопрепараты, не проникающие через плацентарный барьер и не обладающие выраженным мутагенным воздействием.

*Схема АВВД (АБВД) — наиболее предпочтительна во время беременности:*

- адриамицин (доксорубицин) 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 14-й дни в/в;
- блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 14-й дни в/в;

- винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 14-й дни в/в;
- ДТИК (имидазол-карбоксамид, дакарбазин, детисен) 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 14-й дни в/в. Перерыв между циклами — 2 нед.

**Хирургическое лечение** не имеет самостоятельного значения при лечении лимфомы Ходжкина, однако чрезвычайно важно для адекватной диагностики.

**Показания к госпитализации:** в случае наличия симптомов интоксикации, быстрого прогрессирования болезни и синдрома сдавления верхней полой вены необходима госпитализация в онкологический стационар.

**Наблюдение:** следует предупреждать женщин о нежелательности беременности в течение первых 3–5 лет после окончания лечения. После родов женщинам, перенесшим лимфому Ходжкина, показано более тщательное наблюдение в течение первых 3 лет. В некоторых исследованиях было показано, что беременность и роды при современных возможностях диагностики и лечения лимфомы Ходжкина не влияют на течение болезни и длительность жизни этих женщин.

Использование современного комплексного лечения больных лимфогранулематозом, включающего лучевую терапию по радикальной программе и полихимиотерапию, привело к значительному улучшению показателей выживаемости. Длительная безрецидивная выживаемость при современном лечении достигает 70–80%. В настоящее время можно говорить об излечении значительного числа пациентов, большинство из которых — лица молодого возраста. Они ведут активный образ жизни: учатся, работают, вступают в брак. В исследованиях разных авторов есть сообщения о возможности беременности, нормальных родов и рождения здоровых детей у женщин, перенесших лимфогранулематоз и получивших в связи с этим в прошлом комплексную лучевую или химиотерапию.

Что касается влияния беременности на течение болезни, то многие авторы наблюдали ее прогрессирование и ускорение развития рецидива у женщин, у которых беременность наступала во время ремиссии. Однако следует учитывать достигнутые в последние годы успехи в лечении и улучшение прогноза при этом заболевании. При локальных стадиях (1 и 2) достигается практическое выздоровление, а при более распространенных

формах — длительные ремиссии. Поэтому, если в результате лечения при 1-й и 2-й стадиях лимфогранулематоза наступила полная ремиссия, длящаяся больше 3 лет, то беременность таким больным не противопоказана. Раньше этого делать не следует, так как в первые 2 года после радикальной лучевой терапии все-таки возможны клипические проявления невыявленных очагов.

## **ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ**

### **Код МКБ-10**

- **D47.3.** Эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия.
- **D45.** Полицитемия, истинная.
- **D47.1.** Хроническая миелопролиферативная болезнь.

**Краткие эпидемиологические данные.** *Хронические миело-пролиферативные заболевания* (ХМПЗ) составляют группу Rh-негативных, клонально-обусловленных хронических лейкозов миелоидного происхождения, сопровождающихся трансформацией полипотентной стволовой кроветворной клетки и характеризующихся пролиферацией одного или нескольких ростков миелопоэза. Эти заболевания обычно встречаются во второй половине жизни, средний возраст пациентов — 50–60 лет. Эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) несколько чаще болеют женщины, истинная полицитемия (ИП) более характерна для мужского пола. В последнее время имеется тенденция к увеличению частоты ХМПЗ у женщин детородного возраста. В репродуктивном периоде ЭТ встречается чаще, чем остальные ХМПЗ.

**Классификация.** В соответствии с последней классификацией ВОЗ (2001), среди ХМПЗ выделяют три нозологические формы: эссенциальную тромбоцитемию, истинную полицитемию и идиопатический миелофиброз (ИМ).

Различают следующие стадии ИП.

*Стадия 1* — малосимптомная продолжительностью до 5 лет и более.

*Стадия 2А* — эритремическая развернутая стадия, без миелоидной метаплазии селезенки, 10–20 лет.

*Стадия 2В* — эритремическая с миелоидной метаплазией селезенки.

*Стадия 3* — постэритремическая миелоидная метаплазия с миелофиброзом и без него.

*В развитии ИМ выделяют следующие стадии:*

1. Проллиферативная (ранняя/префибротическая).
2. Продвинутая (фибротическая/фибротически-склеротическая).
3. Трансформация в острый лейкоз.

**Диагностика. Жалобы и объективные данные.** Особенностью ХМПЗ является наличие внутригруппового сходства клинико-морфологических изменений на разных стадиях.

Среди общих симптомов ХМПЗ отмечаются так называемые ослабляющие конституциональные симптомы: субфебрилитет, потеря массы тела, повышенная потливость, а также кожный зуд различной степени выраженности, усиливающийся после водных процедур. Сосудистые осложнения, имеющие многочисленные клинические симптомы, являются основной причиной, угрожающей здоровью и жизни пациентов с ХМПЗ. Среди микроциркуляторных сосудистых расстройств преобладают нарушения на уровне головного мозга: мучительные мигрени, головокружения, тошнота и рвота, транзиторные ишемические атаки, инсульты головного мозга, психические расстройства, проходящие нарушения зрения и слуха. Кроме того, микрососудистые осложнения проявляются стенокардией, эритромелалгией, характеризующейся приступами острых жгучих болей в пальцах верхних и нижних конечностей с багровым покраснением кожи и отеком. Тромбозы венозных и артериальных сосудов составляют вторую группу сосудистых расстройств при ХМПЗ и нередко являются причиной летальных исходов (тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз эмболия легочной артерии и ее ветвей, инсульты головного мозга, инфаркты миокарда и других органов, тромбозы печеночных и нижней полой вены с развитием синдрома Бадда–Киари). Геморрагические осложнения, спонтанные или спровоцированные даже малыми оперативными вмешательствами, варьируют от незначительных (носовые,

десневые кровотечения, экхимозы) до непосредственно угрожающих жизни кровотечений (желудочно-кишечные и другие полостные кровотечения). Спленомегалия, представляющая собой характерный симптом всех ХМПЗ, развивается на разных стадиях заболеваний. Причинами увеличения селезенки служат как депонирование избыточного количества клеток крови при ЭТ, 2А стадии ИП, так и развитие экстрамедуллярного гемопоэза при 2В стадии ИП и ИМ. Нередко спленомегалии сопутствует увеличение печени, хотя встречается и изолированная гепатомегалия. Нарушение обмена мочевой кислоты (гиперурикемия и урикозурия) относится к общим признакам всех ХМПЗ и проявляется клинически почечной коликой, мочекаменной болезнью, подагрой, подагрической полиартралгией и их сочетанием.

Стадия гематологических исходов, являющаяся естественной эволюцией ХМПЗ, характеризуется развитием миелофиброза разной степени выраженности или трансформацией в острый лейкоз. Кроме того, возможна взаимная трансформация ХМПЗ, поэтому в настоящее время не будет ошибкой смена диагнозов ИП, ЭТ или ИМ.

Неблагоприятные исходы беременности при сочетании с ХМПЗ до применения новых препаратов и разработки современных методов лечения наблюдались в 50–60%. К наиболее частым осложнениям беременности при ХМПЗ относятся самопроизвольные выкидыши на различных сроках, задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), внутриутробная гибель плода, преждевременные роды, отслойка плаценты, преэклампсия.

Эссенциальная тромбоцитемия у  $1/3$  больных протекает бессимптомно и обнаруживается только при рутинном исследовании анализа периферической крови. Увеличение селезенки, обычно незначительное, наблюдается в 50–56% случаев, а у 20–50% пациентов — и гепатомегалия. Первыми признаками заболевания у 20–35% пациентов являются кровотечения, а у 25–80% (по разным источникам) — тромбозы.

В начальных стадиях ИП основные симптомы заболевания связаны с плеторическим синдромом (гиперпродукция эритроцитов), выражающимся эритроцианотической окраской кожи лица и видимых слизистых оболочек, особенно мягкого нёба, резко контрастирующей с обычной окраской твердого нёба (симп-

том Купермана), чувством жара, повышением температуры конечностей. В то же время некоторые пациенты адаптированы к плеторе и могут не предъявлять никаких жалоб. Примерно у 25% больных в дебюте заболевания развиваются венозные тромбозы, инфаркт миокарда или церебральные нарушения, а в 30–40% случаев отмечаются проявления геморрагического синдрома. Кожный зуд наблюдается у каждого второго пациента. Выявляются сплено- и гепатомегалия, а также различные проявления тромбогеморрагического синдрома. В фазе гематологических исходов постэритремический миелофиброз развивается у 10–20% больных, трансформация в острый лейкоз встречается в 20–40% случаев.

Увеличение селезенки — основной клинический симптом при ИМ и встречается у 97–100% пациентов. ИМ долгое время протекает бессимптомно, и спленомегалия выявляется случайно. Наиболее частой причиной обращения к врачу у пациентов с ИМ служит слабость, вызванная анемией у половины пациентов, в том числе тяжелой степени у 25%. При значительной спленомегалии пациенты часто жалуются на тяжесть в области живота, ощущение сдавления желудка и кишечника, периодические острые боли, вызываемые инфарктом селезенки и периспленитом. Гепатомегалия встречается более чем у половины больных на момент диагностики. Эволюция ИМ приводит к развитию острого лейкоза у 5–20% больных.

**Лабораторно-инструментальные исследования.** При цитогенетическом исследовании костного мозга при всех ХМПЗ отсутствует филадельфийская хромосома.

ЭТ может быть заподозрена при стойком увеличении количества тромбоцитов более  $600 \times 10^9/\text{л}$ . В костном мозге обнаруживается пролиферация большого количества гиперплазированных многодольчатых мегакариоцитов. Костный мозг обычно нормоили гиперклеточный. Изменений со стороны эритроидного и гранулоцитарного ростков кроветворения не отмечается.

Наличие ИП следует предположить при повышении уровня гемоглобина более 165 г/л у женщин. Как правило, содержание лейкоцитов и тромбоцитов также увеличено и составляет  $10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$  и более  $400 \times 10^9/\text{л}$  соответственно. Большей частью отмечается повышение щелочной фосфатазы в нейтрофилах

в 80% случаев и витамина В<sub>12</sub> в сыворотке. При исследовании костного мозга определяется типичная картина его гиперклеточности с пролиферацией трех ростков кроветворения и нередко гиперплазией мегакариоцитов.

При ИМ в периферической крови обнаруживают пойкилоцитоз эритроцитов, дакроциты, нормобласты. В префибротической стадии заболевания анемия умеренная или отсутствует, в то время как для поздних стадий заболевания характерна выраженная анемия. При гистологическом исследовании выявляются коллагеновый фиброз, а в поздних стадиях — остеомиелосклероз, приводящие к уменьшению клеточности костного мозга и приводящие к его недостаточности.

**Дифференциальная диагностика.** В каждом случае необходимо исключить вторичный характер развития тромбо-, эритро- и лейкоцитоза, вызываемого повышением цитокинов в ответ на инфекцию, воспаление, травму тканей и др.

В связи со схожестью клинико-морфологических особенностей необходима как внутригрупповая дифференциация, так и с Rh-положительным лейкозом (хроническим миелолейкозом) на основании клинико-лабораторных данных.

**Лечение. Медикаментозная терапия.** В терапии больных ХМПЗ отмечается сходная терапевтическая тактика, направленная на профилактику сосудистых осложнений и борьбу с тромбоцитозом. Данных о тактике лечения ХМПЗ во время беременности крайне мало, поэтому до сих пор не разработаны единые терапевтические подходы к ведению беременности, родоразрешению и послеродовому периоду. В настоящее время применение непроникающих через плаценту и необладающих тератогенным действием препаратов позволило значительно улучшить качество жизни, прогноз и исход данных заболеваний, а также способствует сохранению беременности у пациенток.

*Программа лечения ХМПЗ во время беременности:*

- 1) всем беременным с тромбоцитозом назначают ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг;
- 2) при уровне тромбоцитов более  $600 \times 10^9/\text{л}$  — рекомбинантный интерферон- $\alpha$  (ИФ- $\alpha$ ) вводят в дозе 3 млн МЕ в день (или через день), позволяющей поддерживать число тромбоцитов на уровне  $(200\text{--}300) \times 10^9/\text{л}$ ;



- 3) при тромбоцитозе более  $400 \times 10^9/\text{л}$  введение ИФ- $\alpha$  продолжают, если это лечение проводилось еще до беременности и/или существует высокий тромбогенный риск;
- 4) назначают антикоагулянты прямого действия (низкомолекулярный гепарин) по показаниям при отклонениях в плазменном звене гемостаза.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендовано применять медицинские компрессионные чулки. Чтобы снизить риск развития кровотечения, необходимо отменить прием аспирина за 2 нед. до родоразрешения. Региональная анестезия не должна использоваться ранее 12 ч от последней профилактической дозы НМГ, в случае применения лечебной дозы НМГ — не ранее чем через 24 ч. Начинать прием НМГ можно спустя 4 ч после удаления эпидурального катетера. При плановом кесаревом сечении прием профилактической дозы НМГ необходимо прекратить за один день до родоразрешения и возобновить через 3 ч после окончания операции (или через 4 ч после удаления эпидурального катетера).

В послеродовом периоде, опасном по развитию тромбоэмболических осложнений, необходимо продолжение лечения в течение 6 нед. В связи с тем что рекомбинантный ИФ- $\alpha$  экскретируется с молоком, грудное вскармливание во время лечения противопоказано.

*Показания к госпитализации:* при возникновении тромбогеморрагических осложнений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — С. 263–300.
- Рукавицын О.А., Поп В.П.* Хронические лейкозы. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2004. — С. 44–81.
- Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2003. — Т. 2. — С.16–29.
- Цветавва Н.В., Хорошко Н.Д., Соколова М.А. и др.* Хронические миелопролиферативные заболевания и беременность // Тер. архив. — 2006.
- Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И.* Новые подходы к терапии анемии гестационного периода (обмен мнениями) // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 1993. — № 6.

- Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Е., Сопоева Ж.А.* Коррекция железодефицитных состояний у беременных с гестозом // Проблемы репродукции. — 2002. — № 6. — С. 30–34.
- Вахрамеева С.Н., Денисова С.Н., Хотимченко С.А., Алексеева И.А.* Латентная форма железодефицитной анемии беременных женщин и состояние здоровья их детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 1996. — № 41 (3). — С. 26–30.
- Воробьев П.А.* Анемический синдром в клинической практике. — М., 2001. — С. 36–94.
- Дворецкий Л.И.* Железодефицитные анемии // Русский медицинский журнал. — 1997. — № 5 (19). — С. 1234–1242.
- Идельсон Л.И.* Гипохромные анемии. — М.: Медицина, 1981. — 190 с.
- Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Калашникова Г.В. и др.* Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии // Клин. фармакол. и тер. — 2000. — № 2. — С. 88–91.
- Лосева М.И., Сазонова О.В., Зюбина Л.Ю. и др.* Методика раннего выявления и лечения пациентов с железодефицитными состояниями // Тер. архив. — 1989. — № 7. — С. 36–40.
- Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада-Х, 1999. — С. 373–458.
- Beaufreire B., Bresson J.L., Briend A. et al.* Iron and pregnancy // Arch. Pediatr. — 1995. — Vol. 2. — P. 1209–1218.
- Barbui T., Barosi G., Grossi A. et al.* Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythaemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation // Haematologica. — 2004. — № 89(2). — P. 215–232.
- Conrad M.E.* Iron Overloading Disorders and Iron Regulation // Seminars in Hematology. — W.B. Saunders Company, 1998. — Vol. 35. — P. 1–4.
- Cook J.D., Skikne B.S., Baynes R.D.* Iron deficiency: the global perspective // Adv. Exp. Med. Biol. — 1994. — Vol. 356. — P. 219–228.
- Frewin R., Henson A., Provan D.* Iron deficiency anaemia // BMJ. — 1997.
- Harrison C.* Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases // Brit. J. of Haematol. — 2005. — Vol. 129(3). — P. 293–306.

## Глава 2

### АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

**А**ртериальную гипертензию (АГ) диагностируют, если систолическое АД составляет 140 мм рт. ст. и более, а диастолическое — 90 мм рт. ст. и более у лиц, не принимающих гипертензивные препараты. Диагноз АГ должен основываться на данных многократных (не менее 2 раз) измерений АД в различной обстановке, не связанных с сиюминутной ситуацией (так называемой реакцией на белый халат).

АГ при беременности определяется по абсолютному уровню АД (140/90 мм рт. ст. или выше) или по подъему АД в сравнении с его уровнями до зачатия или в I триместре беременности (подъем САД > 25 мм рт. ст. и/или подъем ДАД > 15 мм рт. ст.) (Савельева Г.М., Шалина Р.С., 1998; Шехтман М.М., 1999; Кулаков В.И., Серов В.Н., 2005).

АГ делят на две группы: первичная АГ (эссенциальная, идиопатическая, эссенциальная гипертензия, гипертоническая болезнь) и симптоматическая.

#### Код МКБ-10

- **О10–О16.** Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде.

- **O10.** Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период:
  - **O10.0.** Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.
  - **O10.1.** Существовавшая ранее кардиоваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.
  - **O10.2.** Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.
  - **O10.3.** Существовавшая ранее кардиоваскулярная и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.
  - **O10.4.** Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.
  - **O10.9.** Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточненная.

**Краткие эпидемиологические данные.** В России число больных артериальной гипертензией (АГ) в возрасте 15 лет и старше достигает 30–40%, среди женщин – 41,1%. Обращаются за медицинской помощью и получают медикаментозное лечение только 30% из числа нуждающихся. Эффективным оно оказывается лишь у 40% пациенток, получающих терапию, несмотря на возрастающее с каждым годом количество гипотензивных препаратов (Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В., 2004).

Частота гипертензивных состояний у беременных женщин колеблется от 15 до 20%, в различных регионах России она составляет от 7 до 29%. Окончательных и однозначных цифр по частоте встречаемости гестационной и хронической АГ нет. По данным ВОЗ, материнская смертность при АГ достигает 40% случаев. Кроме того, АГ у беременных относится к факторам риска развития ишемической болезни сердца и дальнейшего прогрессирования АГ после родов (Адашева Т.В., Демичева Т.В., 2004; Кулаков В.И., Серов В.Н., 2005).

**Классификация (табл. 2.1).**

Таблица 2.1

**Классификация уровней АД (мм рт. ст.)**

Категория АД	САД	ДАД
Оптимальное	< 120	< 80
Нормальное	120–129	80–84
Высокое нормальное	130–139	85–89
АГ 1-й степени	140–159	90–99
АГ 2-й степени	160–179	100–109
АГ 3-й степени	≥ 180	≥ 110
Изолированная систолическая артериальная гипертензия	≥ 140	< 90

**Стадии гипертонической болезни (по рекомендациям ВОЗ, 1999)**

*Стадия I* — отсутствие поражений органов-мишеней.

*Стадия II* — наличие по крайней мере одного из следующих признаков поражения органов-мишеней:

- гипертрофия левого желудочка, определяемая, главным образом, эхокардиографией, рентгенографией и ЭКГ;
- локальное или генерализованное сужение сосудов сетчатки;
- микроальбуминурия (выделение с мочой более 50 мг/сут альбумина, что определяется специальными методиками), протеинурия, небольшое повышение концентрации креатинина в плазме крови (1,2–2,0 мл/дл);
- ультразвуковые или ангиографические признаки атеросклеротического поражения аорты, коронарных, сонных, подвздошных или бедренных артерий.

*Стадия III* — наличие симптомов нарушения функции или повреждения органов-мишеней:

- сердце: стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность;
- головной мозг: проходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт, гипертоническая энцефалопатия;
- почки: концентрации креатинина в плазме крови более 2,0 мл/дл, почечная недостаточность;
- сосуды: расслаивающаяся аневризма, симптомы окклюзионного поражения периферических артерий.

При III стадии гипертонической болезни беременность противопоказана.

### **Факторы риска развития гипертонической болезни**

**Наследственность.** Генетическая предрасположенность (полиморфизм гена АПФ, патология клеточных мембран) реализуется через воздействие внешних факторов.

**Масса тела.** При избыточной массе тела риск развития ГБ увеличивается в 2–6 раз (индекс Кетле, представляющий отношение массы тела к росту, выраженному в  $m^2$ , превышает 25; окружность талии > 88 см у женщин и > 102 см у мужчин).

**Метаболический синдром.** Характеризуется ожирением андроидного типа, резистентностью к инсулину, гиперинсулинемией, нарушением липидного обмена (низкий уровень липопротеидов высокой плотности).

**Потребление алкоголя.** САД и ДАД у лиц, потребляющих алкоголь ежедневно, соответственно на 6,6 и 4,7 мм рт. ст. выше, чем у лиц, употребляющих алкоголь 1 раз в неделю.

**Потребление соли.** Снижение потребления соли до 5 г/сут через 2 нед. снижает уровень АД на 10 мм рт. ст.

**Физическая активность.** У лиц, ведущих сидячий образ жизни, вероятность развития ГБ на 20–50% выше, чем у физически активных людей.

**Психосоциальный стресс** (острая стрессорная нагрузка и длительный хронический стресс).

**Диагностика. Жалобы и объективные данные на:** периодические головные боли, головокружение, сердцебиение, одышку, боли в грудной клетке, нарушение зрения, похолодание конечностей, парестезии, пароксизмальные эпизоды потоотделения, иногда жажду, полиурию, никтурию, гематурию, немотивированное чувство тревоги.

Физикальное исследование беременной с АГ направлено на выявление факторов риска, признаков вторичного характера АГ и органических поражений (табл. 2.2).

**Основные правила измерения АД.** АД следует измерять через 1–2 ч после приема пищи. В течение часа до измерения АД воздержаться от курения, приема пищи, кофе, крепкого чая, лекарственных препаратов, способных повысить уровень АД (симпатомиметики, глазные и назальные капли).

Таблица 2.2

## Стратификация риска у больных АГ

Факторы риска (ФР), поражение органов-мишеней (ПОМ) или ассоциированные клинические состояния (АКС)	Категория АД (мм рт. ст.)			
	высокое нормальное	АГ 1-й степени	АГ 2-й степени	АГ 3-й степени
Нет	Незначительный риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
1–2 ФР	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный риск	Очень высокий риск
≥ 3 ФР или ПОМ	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
АКС или сахарный диабет	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Измерять АД следует в положении сидя, после 5-минутного отдыха, не напрягая мышц рук и ног, без задержки дыхания во время процедуры и не разговаривая с окружающими; рука, на которой измеряется АД, должна находиться на уровне сердца.

Измерение АД следует проводить на обеих руках и ориентироваться на более высокое значение АД.

При измерении АД нагнетание давления в манжетке, предварительно укрепленной на 2 см выше локтевого сгиба, производится равномерно до уровня, превышающего обычное систолическое АД на 30 мм рт. ст.; последующее снижение давления в манжетке осуществляется медленно (рекомендуемая скорость — 2 мм рт. ст. в секунду).

Для регистрации тонов Короткова, по которым оценивается уровень АД, капсулу стетоскопа фиксируют в локтевой ямке; появление тонов соответствует уровню систолического АД, их исчезновение — уровню диастолического АД.

Рекомендуется АД определять 2–3 раза с интервалом 3–5 мин.

Целесообразно измерить АД на ногах (следует использовать широкую манжету, расположив фонендоскоп в подколенной ямке).

В настоящее время общепризнанно, что регулярное самостоятельное измерение АД в домашних условиях обеспечивает адекватный контроль за эффективностью гипотензивной терапии и позволяет отработать ее оптимальный режим для каждой беременной. Следует с осторожностью трактовать результаты автоматических и полуавтоматических приборов, измеряющих АД на предплечьях и пальцах кисти, в связи с неточностью получаемых результатов (Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В., 2004).

Измеряют рост, массу тела, окружность талии, бедер, вычисляют индекса массы тела. При исследовании сердечно-сосудистой системы определяют размеры сердца, изменение тонов, наличие шумов, признаков сердечной недостаточности, патологии сонных, почечных и периферических артерий, коарктации аорты. При исследовании легких выслушивают хрипы, признаки бронхоспазма. Сосудистые шумы над аортой, почечными арте-



риями, увеличение почек, печени, патологическую пульсацию аорты выявляют при исследовании брюшной полости. Определяют пульсацию на периферических артериях и наличие отеков на конечностях.

Обязательные лабораторно-инструментальные исследования:

- общий анализ крови;
- анализ мочи общий и по Нечипоренко;
- содержание в плазме крови глюкозы (натощак);
- содержание в сыворотке крови калия, мочевины, креатинина, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности;
- ЭКГ;
- исследование глазного дна;
- ЭхоКГ;
- амбулаторное суточное мониторирование АД.

*Суточное мониторирование АД (СМАД)* – информативная методика исследования вариабельности АД для определения влияния на АД поведенческих факторов, изучения динамики антигипертензивной терапии, получения дополнительной информации для диагностических и терапевтических заключений.

*Показания к проведению СМАД:*

1. АГ, рефрактерная к медикаментозному лечению.
2. Симптоматическая гипотония.
3. Подозрение на гипертонию белого халата.
4. Широкие колебания АД во время одного или нескольких визитов.

Рекомендуемая программа СМАД предполагает регистрацию АД с интервалами 15 мин в дневные часы и 30 мин – в ночные. Ориентировочные нормальные значения АД для периода бодрствования составляют 135/85 мм рт. ст.; в период сна – 120/70 мм рт. ст. со степенью снижения в ночные часы на 10–20%. Артериальная гипертензия диагностируется при среднесуточном АД  $\geq 135/85$  мм рт. ст., в период бодрствования  $> 140/90$  мм рт. ст., в период сна  $\geq 125/75$  мм рт. ст.

Для уточнения генеза АГ и проведения дифференциальной диагностики рекомендуют следующие *дополнительные исследования:*

- УЗИ почек и надпочечников;
- УЗИ щитовидной железы;
- УЗИ брахиоцефальных и почечных артерий;
- исследование мочи на бактериурию, количественную оценку протеинурии;
- определение микроальбуминурии (обязательно при наличии СД).

**Дифференциальная диагностика.** Углубленное исследование проводится в целях дифференциальной диагностики *вторичных форм заболевания*:

- выявление вторичных форм АГ — исследование в крови концентрации альдостерона, кортикостероидов, активности ренина, тиреотропных гормонов, гликированного гемоглобина, клиренса креатинина;
- определение катехоламинов и их метаболитов в суточной моче;
- магнитно-резонансная томография надпочечников и головного мозга.

**Лечение.** *Цель лечения* — снижение АД до нормальных уровней при минимальном эффективном количестве безопасной для плода назначаемой терапии с максимальным снижением риска развития сердечно-сосудистых и акушерских осложнений у беременной и созданием оптимальных условий для развития плода.

**Немедикаментозное лечение.** Неотъемлемой частью врачебных мероприятий у беременных с АГ должно стать повышение образовательного уровня пациенток с тем, чтобы сделать их участие в лечебно-профилактическом процессе наиболее осознанным и эффективным.

Всем беременным, в том числе и получающим гипотензивную терапию, должны быть рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни: отказ от курения и алкоголя, снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут, изменение режима питания с уменьшением потребления растительных и животных жиров, увеличением в рационе овощей, фруктов, зерновых и молочных продуктов. Беременные должны регулярно принимать седативные фитосборы и витамины, пребывать на свежем воздухе несколько часов в день. С 9-й недели гестации пациентке

следует рекомендовать режим *Bed rest* (пребывание в положении преимущественно на левом боку с 10 до 13 и с 14 до 17 ч).

### **Медикаментозная терапия**

#### **Препараты первой линии:**

- Агонисты центральных  $\alpha_2$ -рецепторов:
  - метилдопа по 500 мг 2–4 раза в сутки.

#### **Препараты второй линии:**

- Селективные  $\beta$ -блокаторы:
  - атенолол по 25–100 мг 1 раз в сутки;
  - метопролол 25–100 мг 1 раз в сутки.
- Антагонисты кальция:
  - а) производные дигидропиридина:
    - нифедипин (ретард) 20–40 мг 2 раза в сутки;
    - амлодипин перорально 2,5–10 мг 1–2 раза в сутки;
    - исрадапин-ретард 2,5–10 мг 1–2 раза в сутки;
  - б) производные фенилалкиламина:
    - верапамил перорально 120–240 мг 1–2 раза в сутки;
    - фелодипин перорально 2,5–20 мг 2 раза в сутки.

#### **Препараты третьей линии:**

- Метилдопа + препарат второй линии.

Короткими курсами для аддитивности действия основных групп гипотензивных препаратов, применяемых при беременности, могут назначаться *тиазидные мочегонные*: гидрохлортиазид по 6,25–12,5 мг утром натощак.

Для снижения выраженности неблагоприятных эффектов назначаемых препаратов и достижения выраженного гипотензивного эффекта предпочтительнее использовать комбинированную терапию невысокими дозами двумя гипотензивными препаратами (предпочтительные комбинации):

- $\beta$ -адреноблокаторы + тиазидные мочегонные;
- $\beta$ -адреноблокаторы + антагонисты кальция дигидропиридинового ряда;
- антагонисты кальция + тиазидные мочегонные.

Нерекомендованные комбинации:  $\beta$ -адреноблокаторы + верапамил.

Наблюдение терапевтом и акушером в женской консультации проводится 1 раз в 2 нед. на протяжении беременности, 1 раз в неделю с 30-й нед. беременности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. — М., 2005. — 1152 с.
- Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В.И. Кулакова. — М., 2005. — 512 с.
- Адашева Т.В., Демичева Т.В.* Артериальная гипертензия беременных: патогенез, классификация, подходы к лечению // *Лечащий врач.* — 2004. — № 2. — С. 43–47.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) / Под общ. ред. И.Е. Чазовой, С.А. Бойцова, Д.В. Небиеридзе. — М., 2004. — 20 с.
- Ушакова Е.А.* Лечение артериальной гипертензии во время беременности // *Фарматека.* — 2003. — № 11. — С. 27–33.
- Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова. — М., 2004. — 218 с.
- Серов В.Н.* Гестоз — современная врачебная тактика // *Российский медицинский журнал.* — 2005. — Т. 13. — № 1 (225). — С. 2–7.
- Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада-Х, 1999. — 816 с.
- Савельева Г.М., Шалина Р.С.* Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии, профилактики гестоза // *Акушерство и гинекология.* — 1998. — № 5. — С. 6–9.
- Мурашко Л.Е.* Гестоз. Актуальные вопросы патологии родов, плода и новорожденного: Пособие для врачей. — М., 2003. — С. 3–18.

## Глава 3

### ГЕСТАЦИОННЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

**Пиелонефрит** — неспецифический инфекционно-воспалительный процесс с преимущественным и первоначальным поражением интерстициальной ткани, чашечно-лоханочной системы и канальцев почек с последующим вовлечением клубочков и сосудов почек.

#### Код МКБ-10

- **O23.0.** Инфекция почек при беременности (именуется также как «гестационный пиелонефрит»).

**Эпидемиология.** Инфекции мочевыводящих путей являются наиболее распространенными заболеваниями во время беременности, в том числе у практически здоровых женщин при наличии нормальной функции почек и отсутствии структурных изменений в мочевыводящих путях. В последние годы отмечается рост патологии мочевыделительной системы при беременности. Это приводит к росту перинатальной заболеваемости и смертности. Гестационный пиелонефрит выявляется у 1–12% беременных.

Первичным очагом инфекции является любой гнойно-воспалительный процесс в организме женщины. Пути проникновения инфекции в почку различны: гематогенный, уриногенный (при наличии пузырно-мочеточниковых рефлюксов) и др. Инфицирование в основном происходит гематогенным путем.

Пиелонефрит чаще диагностируется у первобеременных, что объясняется недостаточностью адаптационных механизмов к тем изменениям (иммунологическим, гормональным и др.), которые присущи организму женщины во время гестационного процесса. У большинства женщин атаки пиелонефрита отмечаются во II триместре беременности (22–28 нед.).

Развитие гестационного пиелонефрита может приводить к нарушению течения беременности, родов и послеродового периода. Так, при пиелонефрите беременность в 40–70% случаев может осложниться гестозом, увеличивается частота преждевременных родов, развиваются гипотрофия плода, хроническая плацентарная недостаточность.

**Этиология.** Виды микроорганизмов, вызывающих инфекции мочевыводящих путей, а также факторы их вирулентности сходны у беременных и небеременных женщин, чем подтверждается общность механизмов проникновения инфекции в мочевые пути.

Этиология гестационного пиелонефрита непосредственно связана с облигатной и факультативной микрофлорой кишечника. Наиболее частыми возбудителями внебольничного пиелонефрита являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, из которых на долю *Escherichia coli* приходится до 80–90% случаев заболевания. Этиологическое значение других микроорганизмов — как грамотрицательных (*Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*), так и грамположительных бактерий (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp. (*saprophyticus* и *aureus*)) — существенно возрастает в случае госпитальной инфекции.

В качестве редких возбудителей могут выступать грибы родов *Candida*, *Blastomyces*, возбудители заболеваний, передающихся половым путем (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*).

Вирусы и внутриклеточные паразиты не считаются самостоятельными этиологическими факторами, но, выступая в ассоциации с бактериями, могут играть роль пускового механизма.

**Патогенез.** Пути распространения инфекции:

- 1) гематогенный из очага инфекции;
- 2) уриногенный (восходящий) путь при пузырно-мочеточниковом рефлюксе.

Факторами риска развития гестационного пиелонефрита являются:

- предшествующий анамнез инфекции мочевыводящих путей, особенно до 20 нед. беременности;
- пороки развития почек и мочевых путей, камни почек и мочеточников;
- воспалительные заболевания женских половых органов;
- сахарный диабет;
- нарушения уродинамики, обусловленные беременностью (дилатация и гипокинезия внутриполостной системы почек, мочеточников на фоне метаболических изменений);
- низкий социально-экономический статус.

Острый пиелонефрит беременных развивается у 20–40% женщин с нелеченой бессимптомной бактериурией, что позволяет рассматривать последнюю также в качестве фактора риска развития гестационного пиелонефрита. Экстрагенитальные заболевания также являются преморбидным фоном развития пиелонефрита при беременности. Среди экстрагенитальных заболеваний основное место принадлежит хроническому тонзиллиту и сахарному диабету.

**Классификация.** Единой классификации нет. Различают следующие формы пиелонефрита по *патогенезу*:

- Первичный.
- Вторичный:
  - обструктивный, при анатомических аномалиях;
  - при дизэмбриогенезе почек;
  - при дисметаболических нефропатиях.

Классификация пиелонефрита *по течению*:

- Острый.
- Хронический:
  - манифестная рецидивирующая форма;
  - латентная форма.

Классификация пиелонефрита *по периоду*:

- Обострение (активный).
- Обратное развитие симптомов (частичная ремиссия).
- Ремиссия (клинико-лабораторная).

Классификация пиелонефрита *по сохранности функции почек*:

- Без нарушения функции почек.
- С нарушением функции почек.
- Хроническая почечная недостаточность.

**Клиническая картина.** Клинически гестационный пиелонефрит протекает в острой или хронической формах. При обострении хронического пиелонефрита заболевание следует рассматривать как острое воспаление. Клиническая картина гестационного пиелонефрита в различные периоды беременности имеет типичные особенности. Они обусловлены степенью нарушения пассажа мочи из верхних мочевыводящих путей. Если в I триместре беременности могут наблюдаться выраженные боли в поясничной области с иррадиацией в нижние отделы живота и наружные половые органы, напоминая почечную колику, то во II и III триместрах боли обычно неинтенсивные.

Для острого пиелонефрита беременных характерны симптомы общей интоксикации организма, лихорадки с ознобом и потоотделением, артралгиями и мышечными болями в сочетании с жалобами на боли в поясничной области, нередко с иррадиацией в верхнюю часть живота, паховую область, бедро. Могут иметь место дискомфорт при мочеиспускании, дизурия. При физическом обследовании выявляются болезненность при надавливании в костовертебральном углу на стороне поражения, положительный симптом поколачивания, при одновременной бимануальной пальпации поясничной и подреберной областей — локальная болезненность в пояснице и напряжение мышц передней брюшной стенки.

У части больных симптомы общей интоксикации превалируют над локальными проявлениями, в связи с чем для уточнения диагноза необходимо проведение лабораторного исследования.

Хронический пиелонефрит во время гестационного процесса может протекать с обострениями (клиническая картина остро го пиелонефрита), в виде бессимптомной бактериурии или быть в стадии ремиссии.

**Диагностика** гестационного пиелонефрита имеет свои особенности, которые заключаются в том, что во время беременности нет возможности использовать весь комплекс диагностических методов. В частности, не могут быть применены рентгенологические методы исследования. Нежелательно при беременности



применять хромоцистоскопию, так как она малоинформативна и способствует инфицированию. Противопоказаны и радионуклидные методы исследования. Поэтому ведущими в диагностике являются клинические, лабораторные и эхографические методы исследования.

### **Лабораторная диагностика**

*Клинический анализ крови.* Выявляются лейкоцитоз свыше  $11 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет увеличения палочкоядерных форм, гипохромная анемия (гемоглобин ниже  $100 \text{ г/л}$ ), повышение СОЭ.

*Биохимический анализ крови.* Уровни общего белка, холестерина, остаточного азота при пиелонефрите длительное время остаются нормальными; диагностическое значение имеет обнаружение диспротеинемии, повышение уровня сиаловых кислот, мукопротеинов, положительная реакция на С-реактивный белок.

*Анализ мочи.* Пиурия присутствует практически у всех больных пиелонефритом и является ранним лабораторным симптомом. Количественное определение — лейкоцитурия более 4000 в 1 мл мочи (проба Нечипоренко). Отсутствие пиурии может служить основанием для альтернативного диагноза. При микроскопии мочевого осадка наряду с лейкоцитурией могут выявляться цилиндрурия (преимущественно за счет гиалиновых или лейкоцитарных цилиндров, обнаружение которых на фоне пиурии с высокой степенью вероятности подтверждает диагноз пиелонефрита), незначительная протеинурия, иногда микрогематурия. Чаще обнаруживается щелочная реакция мочи вследствие жизнедеятельности продуцирующих мочевины бактерий.

*Проба Реберга.* Фильтрация нарушается лишь при тяжелом поражении почек; уменьшение реабсорбции наступает раньше, чем фильтрации.

*Микробиологическое исследование.* Наличие большого количества слущенного эпителия в мазках мочи свидетельствует о контаминации мочи влагиалищной флорой, в связи с чем необходимо повторение анализа.

Выявление одной или более бактериальных клеток в поле зрения микроскопа свидетельствует о наличии в 1 мл мочи  $10^5$  и более микроорганизмов.

Стандартным методом микробиологического исследования является посев мочи с определением чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам. Диагностическая ценность бактериологического исследования мочи может быть определена как высокая при обнаружении роста возбудителя в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ/мл. Необходимым условием достоверности результатов бактериологического исследования является правильность забора мочи. Взятие мочи для бактериологического исследования должно производиться после тщательного туалета наружных половых органов и ограничения доступа влагалищных выделений. Средняя порция мочи собирается в стерильный контейнер с крышкой в количестве 10–15 мл. Мочу для проведения микробиологического исследования следует забирать до начала антибактериальной терапии. В случае если пациентка получает антибактериальные препараты, их следует отменить за 2–3 дня до исследования. Интерпретация результатов бактериоскопии и посева мочи должна производиться с учетом клинических данных. В моче до 10% пациентов с инфекциями мочевыводящих путей могут присутствовать два микроорганизма, каждый из которых может рассматриваться в качестве возбудителя заболевания. При обнаружении более двух видов микроорганизмов результаты оценивают как подозрение на контаминацию и требуют повторения анализа.

У 10–20% пациенток с пиелонефритом возбудитель выделяется из крови. Обычно обнаруживаемый в крови микроорганизм аналогичен обнаруженному в моче. При этом исследование гемокультуры не рассматривается в ряде обязательных методов исследования.

*Ультразвуковое сканирование почек.* При ультразвуковом сканировании возможно в течение нескольких минут получить достаточную информацию о тяжести воспалительного процесса в почке, степени ретенционных изменений в чашечно-лоханочной системе, диагностировать конкременты, врожденную и приобретенную патологию и дифференцированно подходить к лечению. Это способствует своевременному решению вопроса об оперативном вмешательстве.

Косвенными признаками острого пиелонефрита являются увеличение размеров почки, понижение эхогенности паренхимы в результате отека. Ультразвуковое исследование почек при хроническом пиелонефрите малоинформативно.

**Критерии диагноза.** Диагноз гестационного пиелонефрита считается определенным при наличии у беременной характерной клинической картины (остролихорадочное начало заболевания, дизурические явления, положительный симптом поколачивания), наличие лейкоцитурии более 4000 в 1 мл мочи, бактериурии более  $10^5$  КОЕ/мл, лейкоцитоза более  $11 \times 10^9$ /л, сдвига формулы крови влево.

**Дифференциальная диагностика.** Дифференциальный диагноз необходимо производить со следующими заболеваниями и патологическими состояниями:

- аппендицит;
- острый холецистит;
- почечная колика на фоне МКБ;
- эктопическая беременность;
- разрыв овариальной кисты;
- инфекции респираторного тракта (при лихорадке);
- токсоплазмоз.

**Лечение беременных и родильниц с гестационным пиелонефритом** следует проводить в стационаре. При подозрении на гестационный пиелонефрит необходимо определить степень нарушения пассажа мочи из верхних отделов мочевых путей. Для восстановления нарушенного пассажа мочи применяется катетеризация мочеоточника пораженной почки катетером типа Stent.

Основными целями терапии являются: купирование основных симптомов заболевания, нормализация лабораторных показателей, восстановление функции мочевыделительной системы, подбор антибактериальной терапии с учетом срока беременности, тяжести и длительности заболевания, профилактика рецидивов и осложнений заболевания.

### **Медикаментозное лечение**

**Антибактериальная терапия.** При выборе антибактериального препарата для лечения пиелонефрита у беременных необ-

ходимо учитывать не только антимикробную активность лекарственного средства, но и его возможное влияние на плод.

В начале заболевания проводится эмпирическая терапия до микробиологической идентификации возбудителя, затем возможна коррекция с учетом чувствительности к антибактериальному препарату.

Для эмпирической терапии в I триместре беременности оптимальными антимикробными средствами по результатам исследований *in vitro* и *in vivo* являются ингибиторзащищенные аминопенициллины. Применение ингибиторзащищенных пенициллинов позволяет преодолевать резистентность энтеробактерий, продуцирующих хромосомные  $\beta$ -лактамазы широкого и расширенного спектра класса А, а также стафилококков, вырабатывающих плазмидные  $\beta$ -лактамазы класса А.

Во II триместре для эмпирической терапии применяются ингибиторзащищенные пенициллины и цефалоспорины.

Аминопенициллины не рекомендуются назначать в качестве препаратов выбора при данной патологии в связи с доказанными общемировыми и высокими региональными показателями резистентности.

При выборе доз антибактериальных препаратов необходимо учитывать его безопасность для плода: нельзя использовать фторхинолоны в течение всего периода беременности; сульфаниламиды противопоказаны в I и III триместрах, аминогликозиды допустимо применять только по жизненным показаниям.

Доказанная тератогенность тетрациклинов, ограниченная чувствительность линкосамидов, римфаницина, гликопептидов (не действуют на грамотрицательные бактерии) изначально исключают данные антимикробные средства из списка препаратов выбора.

Также следует учитывать суммарную функциональную способность почек. При гипостенурии и снижении клиренса креатинина дозы препаратов должны быть снижены в 2–4 раза во избежание кумуляции и развития побочных реакций. Сначала используется парентеральный путь введения препаратов с последующим переходом на пероральный прием. Длительность терапии составляет не менее 14 дней. При отсутствии положительной клинической и лабораторной динамики заболевания на

фоне эмпирической терапии в течение 3 дней необходимы проведение микробиологического исследования и коррекция терапии в соответствии с результатами определения резистентности выделенного патогена.

Антибактериальная терапия в различных триместрах беременности и послеродовом периоде имеет свои особенности.

*I триместр беременности* — следует отдавать предпочтение природным и полусинтетическим пенициллинам из-за возможного вредного действия препаратов других групп на плод в период его органогенеза. В связи с высокой устойчивостью уропатогенных штаммов *E. coli* к природным пенициллинам рекомендовано применение аминопенициллинов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (табл. 3.1).

Таблица 3.1

### Режим дозирования антибактериальных ЛС для терапии пиелонефрита в I триместре беременности

ЛС	Внутрь	Парентерально
Бензилпенициллин	–	2–4 млн ЕД 4 раза в сутки
Амоксициллин	0,25–0,5 г 3 раза в сутки	–
Ампициллин	0,25–0,5 г 4 раза в сутки	0,5–1,0 г 4 раза в сутки
Ампициллин/клавуланат	0,375–0,625 г 3 раза в сутки	1,2 г 3 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	–	1,5–3,0 г 2–4 раза в сутки
Тикарциллин/клавуланат	–	3,1 г 4 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	–	2,25–4,5 г 3–4 раза в сутки

*Во II–III триместрах беременности* кроме препаратов из табл. 3.1 можно применять цефалоспорины II–III поколений, аминогликозиды, макролиды. Цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалексин и цефрадин) обладают слабой активностью в отношении *E. coli* (табл. 3.2).

*В послеродовом периоде* в случаях непереносимости или неэффективности препаратов, приведенных в табл. 3.1 и 3.2, применяются карбопенемы, фторхинолоны, ко-тримоксазол, нитро-

фураны; при этом на период антибактериальной терапии необходимо временно прекратить грудное вскармливание (табл. 3.3).

Таблица 3.2

**Режим дозирования антибактериальных ЛС для терапии пиелонефрита во II–III триместрах беременности**

ЛС	Внутрь	Парентерально
Цефуроксим	–	0,75–1,5 г 3 раза в сутки
Цефуроксим аксетил	0,25–0,5 г 2 раза в сутки	–
Цефоперазон	–	2,0 г 3–4 раза в сутки
Цефтриаксон	0,375–0,625 г 3 раза в сутки	1,2 г 3 раза в сутки
Эритромицин	0,25–0,5 г 4 раза в сутки	–
Спирамицин	1,5–3 млн МЕ 3 раза в сутки	–
Офлоксацин	0,1–0,2 г 2 раза в сутки	–

Таблица 3.3

**Режим дозирования антибактериальных ЛС для терапии пиелонефрита в послеродовом периоде**

ЛС	Внутрь	Парентерально
Бензилпенициллин	–	2–4 млн ЕД 4 раза в сутки
Амоксициллин	0,25–0,5 г 3 раза в сутки	–
Ампициллин	0,25–0,5 г 4 раза в сутки	0,5–1,0 г 4 раза в сутки
Ампициллин/клавуланат	0,375–0,625 г 3 раза в сутки	1,2 г 3 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	–	1,5–3,0 г 4 раза в сутки
Тикарциллин/клавуланат	–	3,1 г 4 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	–	2,25–4,5 г 3–4 раза в сутки
Цефуроксим аксетил	0,25–0,5 г 2 раза в сутки	–
Цефоперазон	–	2,0 г 3–4 раза в сутки
Цефтриаксон	0,375–0,625 г 3 раза в сутки	1,2 г 3 раза в сутки

Продолжение ↗

ЛС	Внутрь	Парентерально
Эритромицин	0,25–0,5 г 4 раза в сутки	—
Спирамицин	1,5–3 млн МЕ 3 раза в сутки	—
Меронем	—	0,5 г 3–4 раза в сутки
Офлоксацин	0,1–0,2 г 2 раза в сутки	0,1–0,2 г 2 раза в сутки
Пефлоксацин	0,4 г 2 раза в сутки	0,4 г 2 раза в сутки
Норфлоксацин	0,4 г 2 раза в сутки	—
Ко-тримоксазол	0,96 г 2 раза в сутки	—

На фоне антибактериальной терапии необходимы инфузионная, дезинтоксикационная, седативная, десенсибилизирующая, метаболическая терапия, растительные и салуретические (дробно, малыми дозами) мочегонные препараты. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием плода, обязательна профилактика гипоксии и гипотрофии плода. При выявлении задержки развития плода назначается соответствующее лечение. В тяжелых случаях при развитии гнойного пиелонефрита и клинической картины уросепсиса на фоне остроты инфекционного процесса (особенно осложненного острой почечной недостаточностью) проводится терапия ДВС-синдрома: антикоагулянты — гепарин подкожно в дозе 10000 ЕД/сут, низкомолекулярные гепарины, дезагреганты (пентоксифиллин, тиклопидин), переливания (струйное из расчета 10 мл/кг массы тела больной) свежезамороженной плазмы. Плазма необходима при появлении признаков геморрагического синдрома, развитии острой почечной недостаточности, выраженной интоксикации. При безуспешности консервативной терапии показано оперативное лечение (нефростомия, декапсуляция почки, нефрэктомия).

**Хирургическое лечение острого гнойного деструктивного гестационного пиелонефрита.** Для благополучного течения беременности и успешного исхода лечения заболевания важно дифференцировать две клинические формы острого гнойного пиелонефрита: *диффузно-гнойную* (недеструктивную) и *очагово-гнойную* (деструктивную). От формы пиелонефрита в значительной мере зависят лечебные тактики — акушерская и урологическая.

Острый пиелонефрит у большинства беременных (95–97%) клинически протекает как неструктурный, а потому может быть успешно излечен консервативными методами. Различные стадии гнойно-деструктивного воспаления в почках диагностируются у 3–5% больных.

Диагностика гнойно-деструктивных форм (апостематозного нефрита, карбункула и абсцесса почки) проводится на основе клинической симптоматики заболевания и динамики лабораторных данных (с учетом эффективности проводимой терапии). Критерием тяжести состояния беременной или родильницы и воспалительного процесса в почке являются степень выраженности и обратимость интоксикации в результате антибактериальной и детоксикационной терапии. Тяжесть интоксикации оценивают по температурной реакции организма, частоте пульса и показателям гемодинамики, выраженности озноба, потливости, диспептических расстройств. Для гнойно-деструктивных форм острого пиелонефрита характерна гектическая лихорадка с перепадом температур в течение суток на 2–3 °С, сопровождаемая выраженной потливостью. Тревожным признаком, указывающим на обширное гнойное воспаление в почке, является постоянно высокая, резистентная к антибактериальным препаратам температура тела.

О тяжести гнойного пиелонефрита и септической интоксикации можно судить по лабораторным показателям: уровню снижения гемоглобина, лейкоцитозу, сдвигу лейкоцитарной формулы крови влево. На необходимость экстренной люмботомии и ревизии пораженной почки указывает развитие печеночно-почечной недостаточности (желтуха, гипербилирубинемия, гиперкреатинемия, повышение уровня печеночных ферментов).

Локальные симптомы острого гнойно-деструктивного пиелонефрита беременных могут быть неярко выраженными; они зависят от степени тяжести и распространенности воспалительного процесса в почке и околопочечной жировой клетчатке. Нередко болезненность почки удается выявить только при глубокой бимануальной пальпации и легком поколачивании по поясничной области (симптом Пастернацкого).

В дифференциальной диагностике форм острого гестационного пиелонефрита (неструктурный или гнойно-деструк-



тивный) и, следовательно, рациональной тактики лечения существенную помощь оказывает оценка эффективности консервативной терапии. Если антибактериальная терапия, проводимая на фоне катетеризации мочеочника, оказывается безуспешной, следует думать о пределе ее возможностей. При отсутствии улучшения в состоянии больной в течение 3–4 дней (гектическая температура, ознобы, проливной пот, нарастание лейкоцитоза, интоксикация, проявляющаяся рвотой, бледностью, сухостью языка, патологической эйфорией или заторможенностью) необходимо ставить вопрос об оперативном вмешательстве.

*Показаниями к консультации уролога являются:*

- восстановление нарушенного пассажа мочи (катетеризация мочеочников);
- развитие гнойно-деструктивного воспаления (апостематозного нефрита, карбункула и абсцесса почки) — для проведения оперативного лечения.

*Тактика хирургического лечения острого гнойно-деструктивного пиелонефрита беременных.* Гестационный пиелонефрит — двустороннее заболевание. В клинически благополучной почке пиелонефрит протекает латентно и, как правило, излечивается под влиянием антибактериальной терапии. Неадекватное лечение острого пиелонефрита у беременных приводит к прогрессированию деструктивных изменений в почке и развитию тяжелых, жизненно опасных осложнений. Оказание раннего оперативного пособия, обеспечивающего полноценное дренирование заблокированной почки, и эффективная антибиотикотерапия являются основными задачами комплексного лечения очаговых форм острого гестационного пиелонефрита. Вовремя и адекватно восстановленный отток из септической почки — неперемное условие, которое необходимо для обеспечения эффективности всех остальных лечебных мероприятий у беременных с гнойным пиелонефритом.

Нецелесообразно и даже опасно широкое использование чрескожной пункционной нефростомии в терапии гнойно-деструктивного пиелонефрита беременных. Только люмботомия позволяет осуществить тщательную ревизию почки и забрюшинного пространства, оценить степень выраженности макроскопических изменений почечной паренхимы, определить необходимый

объем операции. При раннем хирургическом вмешательстве в большинстве случаев удается выполнить нефростомию с декапсуляцией почки. Эта операция позволяет сохранить функцию пораженной почки.

Основным методом оперативного лечения гнойно-деструктивного гестационного пиелонефрита являются люмботомия, декапсуляция почки, иссечение гнойно-некротических участков почечной ткани и нефростомиа.

Наиболее сложен выбор рациональной хирургической тактики у беременных с очагово-гнойным поражением обеих почек, когда, по существу, возникает необходимость в двусторонней люмботомии. Поэтому остановимся на особенностях лечебной тактики в случаях развернутой клинической картины двустороннего гнойно-деструктивного пиелонефрита беременных.

Предпочтительна тактика двухэтапного оперативного лечения почек. Радикальная хирургическая санация очагов деструкции в более пораженной почке в сочетании с нефростомией оказывает выраженное положительное воздействие на исход воспалительного процесса в коллатеральной почке. Поэтому у части беременных процесс в другой, неоперированной почке может быть излечен в результате только антибактериальной терапии. В тех же случаях, когда гнойно-деструктивный пиелонефрит оказывается симметрично расположенным с обеих сторон, а односторонняя нефростомиа не способна обеспечить стойкой ремиссии заболевания в целом, возникает необходимость в хирургическом вмешательстве и на противоположной почке.

У беременных с двусторонним поражением почек наблюдаются тяжелые септические осложнения со стороны других органов, которые трудно поддаются терапии и требуют длительного комплексного стационарного лечения. Осложнения гнойного пиелонефрита проявляются в виде токсического гепатита с печеночно-почечной недостаточностью, пневмонией, метроэндометритом (септическая матка), а у части беременных и полиорганной недостаточностью с выраженными признаками энцефалопатии.

Последовательно выполненные органосохраняющие операции на почках в сочетании с рационально проводимой антибактериальной терапией, плазмаферезом не только ликвидируют

возникшие жизненно опасные осложнения, но и позволяют достичь физиологических сроков и методов родоразрешения.

Органосохраняющие вмешательства целесообразны, когда гнойно-деструктивные изменения почки имеют ограниченную (в пределах 1–2 сегментов) распространенность. Необоснованное расширение показаний к нефростомии вместо нефрэктомии в случаях с далеко зашедшими и распространенными формами поражения почки чревато развитием труднокурабельных септических осложнений (септический эндометрит, фибринолитическое маточное кровотечение и др.). Вторичную нефрэктомию после неэффективной нефростомии приходится осуществлять по жизненным показаниям, когда из-за тяжести общего состояния беременной, плода и полиорганной недостаточности резко возрастает риск повторных операций и наркоза.

Для хирургического лечения острого гнойного пиелонефрита беременные должны быть переведены в урологическое отделение.

*Показания для перевода беременных в урологическое отделение:*

1. Беременные с торпидно текущими формами острого пиелонефрита, резистентными к антибактериальной и детоксикационной терапии, в особенности проводимой на фоне катетеризации мочеточника.
2. Рецидивное течение острого пиелонефрита, когда после непродолжительной клинической ремиссии вновь возникает обострение воспалительного процесса.
3. Вынужденные повторные катетеризации мочеточника, не обеспечивающие стойкого стихания острого пиелонефрита.
4. Все формы острого пиелонефрита, развившиеся на фоне сахарного диабета, поликистоза почек и губчатой почки.
5. Некупирующаяся почечная колика, тем более осложненная лихорадкой.
6. Все виды макрогематурии, в том числе бессимптомные.
7. Обнаружение с помощью УЗИ объемного образования в почке (опухоль, большая киста).

*Техника нефростомии при остром пиелонефрите беременных.* Чаще всего у беременных производится нефростомия.

Показания для нефростомии:

- апостематозный нефрит;
- карбункул или абсцесс почки, когда площадь поражения ограничивается пределами двух сегментов и отсутствуют клинические проявления и осложнения гнойно-септической интоксикации;
- гнойно-деструктивный пиелонефрит единственной почки независимо от клинической стадии процесса.

В случае двустороннего поражения почек оперативное лечение осуществляют в два этапа. Вначале люмботомия и нефростомия выполняются на стороне более выраженных клинических проявлений острых воспалительных изменений в почке.

**Немедикаментозное лечение.** Используется только в комплексе с медикаментозным. Это уросептическая терапия растительными препаратами (канефрон, фитолизин и др.). При выборе фитотерапии следует учитывать наличие следующих благоприятных для почечной функции *эффектов лекарственных растений*:

- мочегонное действие, зависящее от содержания эфирных масел, сапонинов, силикатов (можжевельник, петрушка, листья березы);
- противовоспалительное действие, связанное с присутствием танинов и арбутина (листья брусники, толокнянки, клюква);
- антисептическое действие, обусловленное фитонцидами (чеснок, лук, романка).

Также широко применяются позиционная терапия и эфферентные методы лечения (плазмаферез) при тяжелых формах пиелонефрита.

**Плазмаферез в лечении осложненных форм острого гнойного гестационного пиелонефрита.** Плазмаферез в отличие от других методов детоксикации прост в технике выполнения, хорошо переносится больными, во время выполнения процедуры имеется возможность коррекции белковых и электролитных нарушений. Применительно к терапии гестационного пиелонефрита особенно ценным является отсутствие противопоказаний к этому методу, который используется в акушерской практике при лечении гестозов и других состояний, сопровождающихся

эндогенной интоксикацией. Помимо механического удаления бактерий, продуктов их метаболизма, криоглобулинов, патологических иммунных комплексов, аутоантител и других веществ, определяющих степень интоксикации, плазмаферез способствует ликвидации дефицита клеточного и гуморального иммунитета, стимулирует выработку свежей плазмы и поступление ее в кровяное русло. Последний эффект способствует мобилизации собственных тканей организма для борьбы с эндотоксикозом.

*Показания к плазмаферезу у беременных с острым пиелонефритом:*

- все торпидно текущие формы острого пиелонефрита беременных, сопровождающиеся хронической интоксикацией, и в особенности при двусторонних поражениях;
- осложненные и тяжелые формы острого пиелонефрита (токсический гепатит с признаками печеночно-почечной недостаточности, септическая пневмония, энцефалопатия, метрозандрометрит и др.);
- острый пиелонефрит единственной почки;
- острый пиелонефрит, возникший на фоне сахарного диабета, поликистоза почек.

Плазмаферез осуществляется дискретным методом с использованием пластиковых контейнеров «Гемикон 500» и рефрижераторной центрифуги РС-6 и ЦЛП-3-3,5. Кратность лечебных процедур определяется характером и тяжестью осложнений, эффективностью терапии и составляет в среднем 3–5 сеансов. За 1 сеанс плазмафереза допустимо удаление 600–900 мл плазмы, за курс лечения — до 2000–3000 мл. Дефицит ОЦК компенсируется инфузией физиологического раствора, гемодеза, а при удалении больших объемов плазмы, гипопротеинемии и электролитных нарушениях — трансфузией свежезамороженной плазмы, белковыми (альбумин, протеин) и солевыми растворами.

После родов в дополнение к плазмаферезу используется ультрафиолетовое облучение аутоэритроцитов из расчета облучения 2 мл на 1 кг массы тела роженицы. Применяется аппарат «Изольда». При комбинированном лечении плазмаферезом и ультрафиолетовым облучением эффект наступает быстрее, обычно через 1–3 сеанса, проводимых ежедневно.

Лечебный плазмаферез может быть использован и в качестве предоперационной подготовки беременных с острым гнойным пиелонефритом. В этих случаях объем хирургических вмешательств на почках имеет преимущественно органосохраняющий характер (нефростомия, радикальное иссечение очагов деструкции почечной паренхимы), а сами операции и послеоперационный период протекают без существенных осложнений.

Использование лечебного плазмафереза в комплексной детоксикационной и антибактериальной терапии позволяет расширить показания для щадящих почку оперативных вмешательств (нефростомия, декапсуляция) благодаря снижению повреждающего действия бактериальных токсинов на пораженную почечную ткань. Плазмаферез сокращает число акушерских осложнений (метроэндометрит, слабость родовой деятельности, необходимость кесарева сечения, ампутации или экстирпации матки).

*Критерием излеченности* является отсутствие лейкоцитурии при трехкратном исследовании мочи. В дальнейшем проводится контроль за лабораторными показателями 1 раз в 2 нед.

При частых обострениях пиелонефрита вне беременности общепринятым подходом является назначение ежемесячных профилактических курсов (1–2 нед.) антибактериальных препаратов. Однако в настоящее время нет достоверных данных, свидетельствующих об эффективности и целесообразности профилактических курсов антибактериальных препаратов при пиелонефрите. Кроме того, профилактическое применение антибиотиков способствует селекции устойчивых штаммов микроорганизмов, что позволяет признать профилактическое назначение антибиотиков у беременных необоснованным.

Гораздо более оправданны немедикаментозные мероприятия по профилактике обострений пиелонефрита, которые включают адекватный питьевой режим (1,2–1,5 л), позиционную терапию (коленно-локтевое положение для улучшения оттока мочи), применение фитотерапии. Хотя и не существует достоверных доказательств эффективности фитотерапии, к ней следует относиться положительно, так как она, по крайней мере, способствует улучшению мочевыведения и не приводит к развитию серьезных нежелательных явлений.

**Профилактика** гестационного пиелонефрита направлена на раннее выявление бессимптомной бактериурии, нарушений уродинамики, начальных признаков заболевания.

Антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии у беременных значительно снижает вероятность возникновения пиелонефрита.

Поскольку бессимптомная бактериурия и гестационный пиелонефрит связаны с высоким риском возникновения преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, у пациенток, имеющих в анамнезе указанные состояния, ежемесячно следует проводить микробиологическое исследование мочи и лечение с учетом результатов чувствительности.

В целях профилактики обострений пиелонефрита у беременных рекомендованы курсы супрессивной терапии антимикробными препаратами в низких дозах (нитрофурантоин 50–100 мг внутрь 4 раза в день). Нитрофураны должны быть отменены не позднее, чем за 2 нед. до срока предполагаемых родов, из-за риска осложнений для плода (ядерная желтуха, гемолиз).

**Методы родоразрешения.** Роды у беременных с острым пиелонефритом, как правило, протекают самопроизвольно. В родах показано широкое применение спазмолитических средств. При хроническом пиелонефрите вследствие частого развития позднего токсикоза беременных наблюдается больший процент искусственного родоразрешения (15,9%), причем у значительно-го числа рожениц (0,3%) приходится прибегать к медикаментозному родовозбуждению.

Оперативное родоразрешение у беременных с острым пиелонефритом допустимо лишь по строгим показаниям.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Довлатян А.А., Шехтман М.М. Лечение и профилактика гнойно-деструктивного пиелонефрита у беременных: Пособие для врачей. — 1999. — 39 с.
- Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада-Х, 1999. — С. 459–636.
- Angel J.L., O'Brien W.F., Finan M.A., Morales W.J. Acute pyelonephritis in pregnancy: a prospective study of oral versus intravenous antibiotic therapy // Obstetrics & Gynecology. — 1990. — Vol. 76. — P. 28–32.

- Bacheller C.D., Bernstein J.M.* Urinary tract infections // *Med. Clin. North Amer.* – 1997. – Vol. 81. – P. 719–729.
- Berg C., Atrash H., Koonin L., Tucker M.* Pregnancy-related mortality in United States, 1987–1990 // *Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 88. – P. 11–167.
- Berkow R. et al.* The Merck Manual of diagnosis and therapy // Merck Research Lab. – 1992. – Vol. 2. – № 14. – P. 252.
- Connolly A., Thorp J.M.Jr.* Urinary tract infections in pregnancy // *Urol. Clin. North Amer.* – 1999. – Vol. 26. – № 4. – P. 779–787.
- Cunningham F.G., Lucas M.J.* Urinary tract infections complicating pregnancy // *Baillieres Clinical Obstetrics and Gynecology.* – 1994. – Vol. 8. – P. 353–373.
- Daniel F. Sahm, Clyde Thornsberry, Laurie J. Kelly, Mark E. Jones, James A. Karlowsky.* In Vitro Activities of Commonly Used Antibiotics Against Prevalent Uropathogens: Implications for Empiric Therapy // *Infections in Urology.* – 2001.
- Delzell J.E. Jr; Lefevre M.L.* Urinary tract infections during pregnancy // *Amer. Fam. Physician.* – 2000. – Vol. 1. – № 61(3). – P. 713–721.
- Gupta T., Hooton T.M., Roberts P.L., Stamm W.E.* Antimicrobial resistance in uropathogens from patients utilizing self-initiated therapy for recurrent UTI // Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – December 16–19, 2001.
- Gupta T., Scholes D., Stamm W.E.* Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281. – P. 736–738.
- Henry D. Isenberg.* Clinical Microbiology Procedures Handbook // *Clinical Microbiology Procedures Handbook Supplement.* – № 1. – ASM, 1996.
- Hooton T.M., Stamm W.E.* Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // *Infect. Dis. Clin. North Amer.* – 1997. – Vol. 11. – P. 551–581.
- Krcmery S., Hromec J., Demesova D.* Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy // *Int. J. of Antimicrobial Agents.* – 2001. – Vol. 17. – Issue 4. – P. 279–282.
- Lindsay E.* Epidemiology of Urinary Tract Infection // *Infections in Medicine.* – 2001. – Vol. 18. – № 3. – P. 153–162.
- MacLean A.B.* Urinary tract infection and pregnancy // In: *Cattel W.R.* (eds.) *Infections of the Kidney and Urinary Tract.* – Oxford: Oxford University Press, 1996.
- McNair R.D., MacDonald S.R., Dooley S.L., Peterson L.R.* Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients // *Amer. J. of Obstet. and Gynecol.* – 2000. – Vol. 182. – № 5. – P. 1076–1079.
- McNeeley S.G.* Treatment of urinary tract infection during pregnancy // *Qin. Obstet. Gynaecol.* – 1988. – Vol. 31. – P. 480–487.



- Millar L.K., Cox S.M.* Urinary tract infections complicating pregnancy // *Inf. Dis. Clin. of North Amer.* — 1997. — Vol. 11(1). — P. 13–26.
- Millar L.K., DeBuque L., Wing D.A.* Uterine contraction frequency during treatment of pyelonephritis in pregnancy and subsequent risk of preterm birth // *J. of Perinatal Medicine.* — 2003. — Vol. 31. — Issue 1. — P. 41–46.
- Naber K.G.* Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections // *Adv. Clin. Exp. Med.* — 1998. — Vol. 7. — P. 41–46.
- Rouse D.J., Andrews W.W., Goldenberg R.L., Owen J.* Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis // *Obstetrics & Gynecology.* — 1995. — Vol. 86. — № 1. — P. 119–123.
- Smaill F.* Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Cochrane Review) // In: *The Cochrane Library.* — Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2004. — Issue 2.
- Vazquez J.C., Villar J.* Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy (Cochrane Review) // In: *The Cochrane Library.* — Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2004. — Issue 2.
- Villar J., Lydon-Rochelle M.T., Gülmezoglu A.M., Roganti A.* Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy (Cochrane Review).
- Wing D.A., Hendershott C.M., Debuque L., Millar L.K.* Outpatient treatment of acute pyelonephritis in pregnancy after 24 weeks // *Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 683.
- World Health Organization. Coverage of maternity care, a listing of available information. — Geneva, Switzerland: maternal and newborn health motherhood. — WHO/RHT/MSM/96.28, 1997.

## Глава 4

### БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКОЙ

**Е**динственная почка является врожденной аномалией развития или следствием удаления другой почки, пораженной патологическим процессом.

#### Код МКБ-10

- N39. Другие болезни мочевыделительной системы.

**Эпидемиология.** Врожденное отсутствие одной почки встречается с частотой 1 случай на 1800–2000 урологических больных (Кан Д.В., 1986). При отсутствии патологических процессов в такой почке эта аномалия часто остается нераспознанной и впервые может выявиться во время беременности. Лица с аплазией почки вследствие достаточной приспособляемости ее к повышенной нагрузке с самого рождения реже страдают заболеваниями почки, чем пациенты с единственной почкой, оставшейся в организме после нефрэктомии (Шехтман М.М., 1996).

Часто аплазия почки сочетается с пороками половой системы, что объясняется общностью эмбриогенеза. Неправильное развитие вольфовых протоков обуславливает ненормальное формирование мочеточника и всей ренальной системы. Поскольку вольфов проток развивается несколько раньше, чем мюллеров проток, дефект или отсутствие вольфова протока задерживает

рост вниз мюллерова протока. В результате этого маточные трубы, матка и влагалище развиваются неправильно. Это объясняет тот факт, что при недоразвитии почки на той же стороне часто наблюдаются аномалии матки и влагалища.

Аплазии влагалища при функционирующей недоразвитой матке у 50% больных сопутствует аплазия почки, а добавочное замкнутое влагалище всегда сочетается с аплазией почки на одноименной стороне поражения.

Чаще встречаются лица с единственной оставшейся после нефрэктомии почкой. В большинстве случаев почки удаляют по поводу доброкачественных заболеваний: пиелонефрит, мочекаменная болезнь, гидронефроз. Нефрэктомия по поводу злокачественных заболеваний составляет только 10–12% от общего количества операций.

Частота родов у женщин с единственной почкой, по данным разных авторов, составляет 150–270 случаев на 30 000 родов. По нашим данным, частота родов обследованных женщин с одной почкой составила 200 случаев на 32 500 родов, прошедших в НИЦ АГиП за 10 лет (Петрова С.Б., 1999).

Функциональное состояние единственной почки у женщин имеет большое значение, так как беременность часто сопровождается гестозом, нередко тяжело протекающим и плохо поддающимся терапии, увеличивающим число преждевременных родов, рождение недоношенных и гипотрофичных детей, перинатальную смертность (Becker G., Packham D., 1992).

В свою очередь, беременность вследствие гормонального и механического факторов неблагоприятно влияет на функцию почки, способствуя обострению хронического пиелонефрита, развитию почечной недостаточности.

Чем бы ни была вызвана причина отсутствия почки, возможность сохранения беременности зависит прежде всего от состояния единственной оставшейся почки. Поэтому необходимы тщательное исследование ее функционального состояния, выявление инфекции мочевыводящих путей.

**Этиология и патогенез.** В понятие «единственная почка» входят не только врожденное отсутствие почки, но также потеря одной из почек или ее функции в результате какого-либо заболевания.

Различают *агенезию* почки — полное отсутствие органа и *аплазию* почки — эмбрионально нарушенный нефункционирующий зачаток органа. При отсутствии патологических процессов в такой почке эта аномалия часто остается нераспознанной и впервые может выявиться во время беременности. Единственная врожденная почка может быть дефектной: раздвоенной, поликистозной или эктопической.

В клинической практике чаще встречаются женщины с единственной оставшейся после нефрэктомии почкой.

Резервные возможности почки велики. В норме одновременно функционирует лишь  $\frac{1}{4}$  почечной паренхимы. Оставшаяся после нефрэктомии единственная почка, компенсаторно увеличиваясь на 75% за счет гипертрофии и на 25% за счет гиперплазии ее ткани, берет на себя двойную нагрузку, в целом на  $\frac{3}{4}$  восстанавливая функцию утраченного органа. Этот процесс протекает в 2 стадии. Первая характеризуется напряжением всех резервных нефронов (но функция почки при этом еще не увеличивается), острой гиперемией почки и начинающейся гипертрофией. Во второй стадии происходит увеличение функции почки в 2 раза, восстановление функционального резерва (часть нефронов не функционирует).

Поскольку гиперфункция единственной сохранившейся почки не полностью компенсирует функцию двух здоровых почек, в дальнейшем возможно постепенное развитие латентной стадии хронической почечной недостаточности с изменением почечной гемодинамики, нарушением канальцевой секреции и реабсорбции, несмотря на викарное увеличение органа.

**Клинические проявления.** Самым частым заболеванием единственной почки является пиелонефрит (Lindsay E. et al., 2001; Millar L.K., 2003). По данным Научного центра акушерства и гинекологии, это заболевание выявляется у 78% беременных с единственной почкой, что значительно чаще, чем у беременных в популяции, у которых, по различным данным, пиелонефрит встречается в 2–20% случаев (Connolly A., 1999; Delzell J.E. Jr., Lefevre M.L., 2000; Довлатян А.А., 2004).

Почти у каждой второй женщины отмечалось обострение пиелонефрита в течение беременности. Хуже пиелонефрит протекал у женщин с нефрэктомией в анамнезе, что объясняется

большей предрасположенностью к инфекции оставшейся после удаления почки, особенно если после нефрэктомии прошло более 4–5 лет.

Острый пиелонефрит беременных развивается у 20–40% женщин с нелеченой бессимптомной бактериурией, что позволяет ее рассматривать также в качестве фактора риска развития гестационного пиелонефрита (Connolly A. et al., 1999; Christensen B., 2000; Lindsay E., 2001; Krcmery S., Hromec J., Demesova D., 2001; Smaill F., 2004).

Наличие почечной недостаточности резко ухудшает течение и исходы беременности: в 2 раза чаще возникает угроза прерывания беременности, в 3 раза чаще присоединяется гестоз, в 70% случаев имеют место внутриутробная гипотрофия и инфицирование плода (Naber K.G., 1998).

Течение гестационного процесса у женщин с одной почкой сопровождается различными осложнениями, частота встречаемости которых также выше, чем в общей популяции (табл. 4.1).

Таблица 4.1

**Частота акушерских осложнений у беременных с единственной почкой**

Осложнение	Популяция в целом, %	Беременные с единственной почкой, %
Гестоз	15,1–17,8	28,3
Отслойка нормально расположенной плаценты	1,02–1,07	2,0
Преждевременные роды	10,3	25,3
ВЗРП	8–11	23,4
Совокупные потери плода и новорожденного	2,3–2,5	6,1
Кесарево сечение	9,6–12,2	39,4

**Диагностика.** Всем беременным с единственной почкой помимо физикального обследования для уточнения функционального состояния почки показано проведение *следующего обследования*:

- клинический анализ крови и мочи;
- анализ мочи по Нечипоренко;

- проба по Зимницкому;
- бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к основным противомикробным ЛС;
- биохимический анализ крови (определение содержания в сыворотке крови общего белка, сывороточного железа, креатинина, мочевины, глюкозы, калия, натрия, хлора);
- исследование клиренса креатинина;
- УЗИ почек;
- доплерографическое исследование почек.

### **Лечение**

#### ***Немедикаментозное лечение:***

- позиционная терапия (коллено-локтевое положение);
- эфферентные методы лечения (плазмаферез) при тяжелых формах пиелонефрита;
- уросептическая терапия растительными препаратами.

При выборе фитотерапии следует учитывать наличие следующих благоприятных для почечной функции эффектов лекарственных растений: мочегонное действие, зависящее от содержания эфирных масел, сапонинов, силикатов (можжевельник, петрушка, листья березы); противовоспалительное действие, связанное с присутствием танинов и арбутина (листья брусники, толокнянки, клюква); антисептическое действие, обусловленное фитонцидами (чеснок, лук, ромашка) (Jepson R.G., 2004).

При подозрении на гестационный пиелонефрит необходимо определить степень нарушения пассажа мочи из верхних отделов мочевых путей. Для восстановления нарушенного пассажа мочи применяется катетеризация мочеточника пораженной почки катетером типа Stent.

При выборе антибактериального препарата для лечения пиелонефрита у беременных необходимо учитывать не только антимикробную активность лекарственного средства, но и его возможное влияние на плод (Vazquez J.C., Villar J., 2004).

При выборе доз препаратов исходят из данных о суммарной функциональной способности почки. При гипостенурии и снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 50–60 мл/мин дозы препаратов должны быть снижены в 2–4 раза во избежание кумуляции и побочных эффектов.

В начале заболевания проводится эмпирическая терапия до микробиологической идентификации возбудителя, затем возможна коррекция с учетом чувствительности к антибактериальному препарату (Warren J.W. et al., 1999; Krcmery S. et al., 2001; Rubenstein J.N., Schaeffer A.J. 2003). Применение ингибиторзащищенных пенициллинов позволяет преодолевать резистентность энтеробактерий, продуцирующих хромосомные  $\beta$ -лактамазы широкого и расширенного спектра класса А, а также стафилококков, вырабатывающих плазмидные  $\beta$ -лактамазы класса А (Daniel F.S. et al., 2001).

Аминопенициллины не рекомендуются к назначению в качестве препаратов выбора при данной патологии в связи с доказанными общемировыми и высокими региональными показателями резистентности (Gupta T. et al., 2001).

*При обострении пиелонефрита в I триместре назначают:*

- амоксициллин/клавулат 375 мг раза в сутки;
- ампициллин/сульбактам 1,5 г 2–4 раза в сутки;
- ампициллин/клавулат 0,5 г 4 раза в сутки;
- тикарциллин/клавуланат 3,1 г 4 раза в сутки;
- пиперациллин/тазобактам 2,25 г 3–4 раза в сутки.

*Со II триместра назначают:*

- цефуроксим 0,75–1,5 г 3 раза в сутки;
- цефуроксим аксетил 0,25–0,5 г 2 раза в сутки;
- цефоперазон 2,0 г 3–4 раза в сутки;
- цефтриаксон 0,375–0,625 г 3 раза в сутки;
- цефаклор 0,25 г 3 раза в сутки;
- спирамицин 1,5–3 млн МЕ 3 раза в сутки.

*В послеродовом периоде применяют карбопенемы, фторхинолоны, ко-тримоксазол, нитрофураны (Страчунский Л.С., 2002; Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д., 2004):*

- меронем 0,5 г 3–4 раза в сутки;
- офлоксацин 0,1–0,2 г 2 раза в сутки;
- пефлоксацин 0,4 г 2 раза в сутки;
- норфлоксацин 0,4 г 2 раза в сутки;
- ко-тримоксазол 0,96 г 2 раза в сутки.

**Профилактика пиелонефрита.** Антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии у беременных значительно снижает

вероятность возникновения пиелонефрита (Rouse D. et al., 1995; Smaill F. 2004).

Назначают растительные уросептики (канефрон, фитолизин, отвары и настои травы толокнянки, пол-полы, брусничного листа, клюквы и др.) в течение всего гестационного процесса.

**Прогноз.** В большинстве случаев наличие единственной почки у женщины не является противопоказанием для наступления беременности, поскольку при условиях динамического контроля за состоянием мочевыделительной системы и правильно подобранной терапии благоприятные исходы имеют место в 95% наблюдений. Наличие почечной недостаточности резко ухудшает течение и исход беременности: в 2 раза чаще наблюдается угроза прерывания беременности, в 3 раза чаще присоединяется гестоз, в 70% случаев возникают внутриутробная гипотрофия и инфицирование плода.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д.* Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. — М., 2004. — 176 с.
- Довлатян А.А.* Острый пиелонефрит у беременных. — М.: Медицина, 2004. — 216 с.
- Кан Д.В.* Руководство по акушерской и гинекологической урологии. — М.: Медицина, 1986. — 488 с.
- Петрова С.Б.* Врачебная тактика у беременных с единственной почкой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М., 2002. — 381 с.
- Шехтман М.М., Петрова С.Б.* Беременность у женщин, перенесших нефрэктомия // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинек. — 1996. — № 3. — С. 94–97.
- Becker G., Packham D., Kincaid-Smith P.* Pregnancy and the kidney // Asian nephrology (Fifth Asian Pasific Congress of nephrology. — New Deli, India, 1992). — P. 463–469.
- Christensen B.* Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? // J. Antimicrob. Chemother. — 2000. — Vol. 46.
- Connolly A., Thorp J.M.* Urinary tract infections in pregnancy // Urol. Clin. North Amer. — 1999. — Vol. 26. — № 4. — P. 779–787.
- Daniel F. Sahm, Clyde Thornsberry, Laurie J. Kelly, Mark E. Jones, James A. Karlowsky.* In Vitro Activities of Commonly Used Antibiotics Against Prevalent Uropathogens: Implications for Empiric Therapy // Infections in Urology. — 2001.



- Delzell J.E. Jr, Lefevre M.L.* Urinary tract infections during pregnancy // Amer. Fam. Physician. – 2000. – Vol. 1. – № 61(3). – P. 713–721.
- Gupta T., Hooton T.M., Roberts P.L., Stamm W.E.* Antimicrobial resistance in uropathogens from patients utilizing self-initiated therapy for recurrent UTI // Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. December 16–19, 2001.
- Jepson R.G., Mihaljevic L., Craig J.* Cranberries for preventing urinary tract infections (Cochrane Review) // In: The Cochrane Library. – 2004. – Issue 2.
- Krcmery S., Hromec J., Demesova D.* Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy // Int. J. of Antimicrobial Agents. – 2001. – Vol. 17. – Issue 4. – P. 279–282.
- Millar L.K., DeBuque L., Wing D.A.* Uterine contraction frequency during treatment of pyelonephritis in pregnancy and subsequent risk of preterm birth // J. of Perinatal Med. – 2003. – Vol. 31. – Issue 1. – P. 41–46.
- Naber K.G.* Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections // Adv. Clin. Exp. Med. – 1998. – Vol. 7. – P. 41–46.
- Renal Disease in Pregnancy // New Treatments. – February 8, 2002.
- Rouse D.J., Andrews W.W., Goldenberg R.L., Owen J.* Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis // Obstetrics & Gynecology. – 1995. – Vol. 86. – № 1. – P. 119–123.
- Smaill F.* Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Cochrane Review) // In: The Cochrane Library. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2004. – Issue 2.
- Vazquez J.C., Villar J.* Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy (Cochrane Review) // In: The Cochrane Library. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2004. – Issue 2.
- Villar J., Lydon-Rochelle M.T., Gülmezoglu A.M., Roganti A.* Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy (Cochrane Review).
- Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R. et al.* Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women // Infectious Diseases Society of America (IDSA). – Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 29. – № 4. – P. 745–758.

# Глава 5

## БЕРЕМЕННОСТЬ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

**Б**ронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором играют роль многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление вызывает сопутствующее повышение *гиперреактивности дыхательных путей*, приводящее к повторным эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности *bronхиальной обструкцией*, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения. БА — это поддающееся лечению заболевание с возможностью эффективной профилактики.

### Код МКБ-10

- **O99.** Другие болезни матери, классифицированные в других рубриках, но осложняющие беременность, роды и послеродовой период:
  - **O99.5.** Болезни органов дыхания, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период.
- **J45.** Астма:
  - **J45.0.** Астма с преобладанием аллергического компонента.
  - **J45.1.** Неаллергическая астма.

- J45.8. Смешанная астма.
- J45.9. Астма неуточненная.

### **Классификация тяжести БА по клиническим признакам перед началом лечения**

*Ступень 1 – интермиттирующая БА:*

- симптомы реже 1 раза в неделю;
- короткие обострения;
- ночные приступы не чаще 2 раз в неделю;
- $\text{ОФВ}_1$  или ПСВ  $\geq 80\%$  от должных значений;
- вариабельность показателей ПСВ или  $\text{ОФВ}_1 < 20\%$ .

*Ступень 2 – легкая персистирующая БА:*

- симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день;
- обострения могут влиять на физическую активность и сон;
- ночные приступы чаще 2 раз в месяц;
- $\text{ОФВ}_1$  или ПСВ  $\geq 80\%$  от должных значений;
- вариабельность показателей ПСВ или  $\text{ОФВ}_1 = 20\text{--}30\%$ .

*Ступень 3 – персистирующая БА средней тяжести:*

- ежедневные симптомы;
- обострения могут влиять на физическую активность и сон;
- ночные симптомы чаще 1 раза в неделю;
- $\text{ОФВ}_1$  или ПСВ от 60 до 80% от должных значений;
- вариабельность показателей ПСВ или  $\text{ОФВ}_1 > 30\%$ .

*Ступень 4 – тяжелая персистирующая БА:*

- ежедневные симптомы;
- частые обострения;
- частые ночные приступы;
- $\text{ОФВ}_1$  или ПСВ  $< 60\%$  от должных значений;
- вариабельность показателей ПСВ или  $\text{ОФВ}_1 > 30\%$ .

**Диагностика.** Обязательные исследования беременной при БА включают:

- исследование клинического анализа крови, в котором диагностически значима эозинофилия более  $0,40 \times 10^9/\text{л}$ ;
- исследование мокроты, где при микроскопическом исследовании обнаруживают эозинофилы, кристаллы Шарко–Лейдена, метахроматические клетки;

- функциональное исследование легких проводится для оценки степени обструкции дыхательных путей, количественной оценки эффекта лечения, а также для дифференциальной диагностики БА. Важнейшими показателями этих исследований при БА являются объем форсированного выдоха за первую минуту (ОФВ<sub>1</sub>) и связанная с ним форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), а также пиковая скорость выдоха (ПСВ). Диагноз БА можно подтвердить при проведении спирометрии, когда после ингаляции бронхолитика или в ответ на пробную терапию глюкокортикостероида отмечается увеличение ОФВ<sub>1</sub> хотя бы на 12%. Регулярное измерение показателей с определенным интервалом, зависящим от тяжести заболевания, способствует контролю за прогрессированием заболевания и долгосрочными эффектами лечения. Так, ПСВ желательно измерять утром и вечером перед сном. Дневной разброс ПСВ более чем на 20% рассматривается как диагностический признак болезни, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания;
- измерение специфического IgE в сыворотке для диагностики БА у беременных малоинформативно;
- рентгенография легких у беременных с БА для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики проводится по строгим показаниям.

Кожные тесты с аллергенами проводить во время беременности противопоказано.

**Эпидемиология.** По данным эпидемиологических исследований, распространенность БА достигает 5% общей популяции населения, и имеется повсеместная тенденция к дальнейшему росту численности больных, отмечается устойчивое увеличение числа пациентов, которые часто госпитализируются в связи с тяжелым течением болезни. Чаще всего среди патологии бронхолегочной системы у беременных встречается именно БА, составляя 5%. Начиная с переходного возраста, женская часть населения страдает БА чаще, чем мужская. В репродуктивном возрасте соотношение женщин и мужчин достигает 10:1. Аспирин-индуцированная БА также чаще встречается у женщин.

**Этиология.** В этиологии БА играют роль как внутренние факторы (или врожденные характеристики организма), которые обуславливают предрасположенность человека к развитию БА или защищают от нее, так и внешние факторы, вызывающие начало или развитие БА у предрасположенных к этому людей, приводящие к обострению БА и/или длительному сохранению симптомов болезни.

Внутренние факторы включают генетическую предрасположенность к развитию БА либо атопию, гиперреактивность дыхательных путей, пол, расовую принадлежность.

*К внешним факторам относятся:*

- домашние аллергены (домашняя пыль, лакокрасочные изделия, строительные материалы, копать и др.);
- внешние аллергены (пыльца, пассивное и активное курение, воздушные поллютанты);
- респираторные вирусные инфекции, а также хламидии, микобактерии, паразитарные инфекции;
- лекарственные препараты, пищевые добавки, пищевая аллергия в младенческом возрасте.

К факторам (триггерам), которые вызывают обострение БА и/или способствуют персистенции симптомов, относят: аллергены, аэрополлютанты, респираторные инфекции, физические нагрузки и гипервентиляцию, погодные изменения, двуокись серы, продукты питания, пищевые добавки и лекарства, эмоциональные нагрузки. Обострение БА могут вызвать беременность, менструация, риниты, синуситы, гастроэзофагеальный рефлюкс, и др.

**Патогенез.** В основе патогенеза БА лежит специфический воспалительный процесс в бронхиальной стенке, приводящий к обструкции дыхательных путей в ответ на воздействие различных триггеров. Основной причиной обструкции является *снижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов*, вызванное действием агонистов, высвободившихся из тучных клеток, локальных центростремительных нервов и из постганглионарных центробежных нервов. В дальнейшем сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей усиливаются вследствие утолщения стенки бронхов из-за острого *отека*, клеточной инфильтрации и *ремоделирования дыхательных путей* — хронической гиперплазии

гладкой мускулатуры, сосудов и секреторных клеток и отложения матрикса в стенке бронхов. Обструкцию усугубляет плотный вязкий секрет, вырабатываемый бокаловидными клетками и подслизистыми железами. Фактически все функциональные нарушения при БА вызваны обструкцией, вовлекающей все участки бронхиального дерева, но выраженной максимально в мелких бронхах диаметром от 2 до 5 мм.

БА, как правило, связана с таким состоянием дыхательных путей, когда они сужаются слишком легко и/или сильно *«гиперреактивно»* в ответ на воздействие провоцирующих факторов.

У больных БА существует не просто *хроническая гиперсекреция слизи*. Вырабатываемый секрет отличается также по вязкости, эластичности и реологическим свойствам. Патологическое повышение вязкости и «ригидность» такого секрета происходят из-за повышенной выработки муцина и скопления эпителиальных клеток, альбумина, основных белков и ДНК из разложившихся клеток воспаления. В мокроте больных БА эти изменения проявляются в виде слизистых сгустков (спирали Куршманна).

Признаки воспаления бронхов сохраняются даже в бессимптомный период заболевания, а их выраженность коррелирует с симптомами, определяющими тяжесть заболевания.

**Клиника.** При обострении БА у больной имеются симптомы астмы: одышка, раздутие крыльев носа на вдохе, поднятые плечи, наклон туловища вперед, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, положение ортопноэ, затруднения при разговоре из-за прерывистой речи, постоянный или прерывающийся кашель, нарушающий сон, тахикардия, цианоз. Аускультативно выслушиваются сухие хрипы, усиливающиеся на выдохе. Однако у некоторых больных в период обострения БА хрипы могут не выслушиваться вследствие обструкции мелких бронхов. Важным является указание на то, что появление симптомов провоцируется аллергенами или неспецифическими раздражителями, а исчезновение симптомов происходит спонтанно или после применения бронходилататоров.

Оценка функции легких (в особенности обратимости ее нарушений) обеспечивает наиболее точную степень обструкции дыхательных путей.

**Дифференциальный диагноз.** Несмотря на имеющиеся четкие диагностические признаки БА, возникает ряд сложностей при анализе течения заболевания у беременных, страдающих другой легочной патологией, сопровождающейся бронхиальной обструкцией: хронической обструктивной болезнью легких, муковисцидозом, опухолями органов дыхания, поражениями верхних дыхательных путей, трахеобронхиальной дискинезией, легочными васкулитами, констриктивным бронхолитом, синдромом гипервентиляции, острой и хронической левожелудочковой недостаточностью, синдромом апноэ-гиппноэ сна, грибковыми поражениями легких и др. БА может встречаться у пациенток, страдающих вышеперечисленными заболеваниями, что также отягощает течения заболевания.

**Лечение.** Перед планированием беременности пациентки с БА должны пройти обучение в «Школе для больных бронхиальной астмой» для наиболее полной информированности о БА и создания устойчивой мотивации к самоконтролю и лечению. Планировать беременность следует после проведения аллергологического обследования и достижения под наблюдением пульмонолога максимального контроля над течением БА. Наступление беременности и рождение ребенка не следует планировать в период цветения растений, к которым сенсibilизирована мать.

Беременная должна придерживаться гипоаллергенной диеты, по возможности максимально уменьшить контакт с аллергеном, прекратить активное и исключить пассивное курение, своевременно санировать очаги инфекции.

При тяжелой и среднетяжелой степенях БА для уменьшения количества и дозировок лекарственных средств следует использовать эфферентные методы лечения (плазмаферез).

Во время беременности тяжесть течения БА нередко меняется, и больным может понадобиться более тщательное врачебное наблюдение и изменение схемы лечения. Ретроспективные исследования показали, что во время беременности примерно у трети женщин течение БА ухудшается, у трети становится менее тяжелым, у оставшейся трети не меняется. Общий перинатальный прогноз для детей, рожденных матерями, у которых БА контролировалась хорошо, сопоставим с прогнозом для детей,

рожденных матерями, не болеющими БА. Плохо контролируемая БА приводит к повышению перинатальной смертности, увеличению числа преждевременных родов и рождению недоношенных детей. По этой причине применение препаратов для достижения оптимального контроля БА оправданно даже тогда, когда их безопасность при беременности неоспорна. Лечение ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами, теофиллином, кромогликатом натрия, ингаляционными глюкокортикостероидами не сопровождается увеличением частоты врожденных пороков развития плода.

В настоящее время принят **ступенчатый подход к терапии БА** в связи с тем, что наблюдается значительное разнообразие тяжести течения БА не только у разных людей, но у одного и того же человека в различное время. Цель данного подхода — достижение контроля БА с применением наименьшего количества препарата. Количество и частота приема лекарственных средств увеличиваются (ступень вверх), если течение БА ухудшается, и уменьшается (ступень вниз), если течение БА хорошо контролируется.

Лекарственные средства при БА назначаются для устранения и предотвращения симптомов и обструкции дыхательных путей и включают *базисные препараты*, контролирующие течение заболевания, и *симптоматические средства*.

Препараты для контроля заболевания — ЛС, принимаемые ежедневно, длительно, помогающие достичь и сохранить контроль над персистирующей БА: *противовоспалительные средства и бронхолитики длительного действия*. Они включают ингаляционные глюкокортикостероиды, системные глюкокортикостероиды, натрия кромогликат, недокромил натрия, теофиллины замедленного высвобождения, ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия и системную нестероидную терапию. Сегодня наиболее эффективными препаратами для контроля БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды.

К симптоматическим препаратам (средства скорой или неотложной помощи, препараты быстрого облегчения), устраняющим бронхоспазм и облегчающим сопутствующие симптомы (свистящие хрипы, чувство стеснения в грудной клетке, кашель), относятся быстродействующие ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты,



системные глюкокортикостероиды, ингаляционные антихолинэргические препараты, теофиллины короткого действия и пероральные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия.

Препараты для лечения БА вводятся различными путями, включая ингаляционный, пероральный и парентеральный. Основное преимущество при поступлении ЛС непосредственно в дыхательные пути при ингаляции — более эффективное создание высоких концентраций препарата в дыхательных путях и сведение к минимуму системных нежелательных эффектов. При назначении беременным женщинам следует отдавать предпочтение ингаляционным формам введения препаратов. Аэрозольные препараты для лечения представлены в виде дозированных аэрозольных ингаляторов, активируемых дыханием дозированных аэрозольных ингаляторов, сухих дозированных ингаляторов с сухим порошком и «влажных» аэрозолей, которые подаются через небулайзер. Использование спейсера (резервуарной камеры) улучшает поступление препарата из ингалятора, дозирующего аэрозоль под давлением.

### ***Ступень 1. Интермиттирующая БА***

#### ***ЛС выбора (схемы лечения)***

Базисные препараты не показаны. Для контроля симптомов БА, но не чаще 1 раза в неделю ингаляции:

- сальбутамол по 100–200 мкг (1–2 дозы);
- тербуталин по 100 мкг по (1–2 дозы);
- фенотерол по 100 мкг по (1–2 дозы) (с осторожностью применять в I триместре беременности).

Перед предполагаемой физической нагрузкой или контакте с аллергеном:

- сальбутамол по 100–200 мкг (1–2 дозы);
- кромогликат натрия по 5 мг (1–2 дозы) (противопоказан в I триместре беременности).

### ***Ступень 2. Легкая персистирующая БА***

#### ***ЛС выбора (схемы лечения)***

Ежедневный длительный профилактический прием:

- сальбутамол по потребности (но не чаще 3–4 раз в день);
- беклометазона дипропионат 250 мкг по 1 дозе 2 раза в сутки;
- будесонид 200 мкг по 1 дозе 2 раза в сутки;
- флунизолид 250 мкг по 1 дозе 2 раза в сутки;

- флютиказон пропионат 50–125 мкг по 1 дозе 2 раза в сутки;
- ± ипратромиум бромид 20 мкг по 2 дозы 4 раза в сутки.

*Альтернативные ЛС (схемы лечения):*

- кромогликат натрия 5 мг по 1–2 дозы 4 раза в сутки;
- недокромил 2 мг по 1–2 дозы 2–4 раза в сутки;
- теofilлин 200–350 мг по 1 капсуле ретард 2 раза в сутки.

**Ступень 3. Персистирующая БА средней степени тяжести**

*ЛС выбора (схемы лечения):*

- сальбутамол по потребности (но не чаще 3–4 раз в день).  
Ежедневный длительный профилактический прием:
- беклометазона дипропионат 250 мкг по 1 дозе 2–4 раза в сутки;
- будесонид 200 мкг по 1 дозе 2–4 раза в сутки;
- флунизолид 250 мкг по 2 дозы 2–4 раза в сутки;
- флютиказон 125 мкг по 1 дозе 2–4 раза в сутки (25, 50, 100, 125, 250, 500) + формотерол 12 мкг 1–2 дозы 2 раза в сутки;
- сальметерол 25 мкг по 1–2 дозы 2 раза в сутки;
- беклометазона дипропионат 250 мкг по 1 дозе 2–4 раза в сутки + теofilлин 200–350 по 1 капсуле ретард 2 раза в сутки;
- беклометазона дипропионат 250 мкг по 2 дозы 4 раза в сутки.

**Ступень 4. Тяжелая персистирующая БА**

*ЛС выбора (схемы лечения):*

- сальбутамол по потребности (но не чаще 3–4 раз в день).  
Ежедневный длительный профилактический прием:
- беклометазона дипропионат 250 мкг по 2 дозы 4 раза в сутки;
- будесонид 200 мкг по 1 дозе 4 раза в сутки;
- флунизолид 250 мкг по 2 дозы 4 раза в сутки;
- флютиказон 250 мкг по 1 дозе 2–3 раза в сутки (25, 50, 100, 125, 250, 500) + формотерол 12 мкг 1–2 дозы 2 раза в сутки;
- сальметерол по 25 мкг 1–2 дозы 2 раза в сутки  
+ теofilлин 200–300 мг по 1 капсуле ретард 2 раза в сутки,  
+ преднизолон 5 мг по 1–6 1 раз в сутки,  
+ метилпреднизолон 4 мг 5–10 1 раз в сутки.

**Ошибки и необоснованные назначения.** При обострении БА назначение теофиллина парентерально неоправданно, если беременная уже принимает его внутрь. При аспирин-индуцированной БА необоснованно применение каких-либо системных глюкокортикостероидов, кроме дексаметазона.

Препараты, назначение которых во время беременности противопоказано в связи с эмбриотоксичностью и тератогенностью: адреналин, эфедрин, бромфенирамин, триамцинолон, бетаметалон.

**Оценка эффективности лечения.** Если в течение 1 мес. на фоне проводимой терапии симптомы астмы не возникают, а легочная функция (МСВ и показатели спирометрии) находятся в пределах ожидаемых величин, то можно уменьшить терапию (сделать «шаг назад»), достигая минимальной терапии, необходимой для контроля БА, снижения побочных явлений и нежелательных эффектов от лекарственных препаратов для матери и создания оптимальных условий для развития плода.

Тяжелые приступы БА, развитие дыхательной недостаточности служат показанием к прерыванию беременности на ранних сроках или досрочному родоразрешению. Для прерывания беременности и стимуляции родов не рекомендуется использовать простагландин F<sub>2</sub>-альфа, так как он усиливает бронхоспазм.

**Родоразрешение.** Роды предпочтительнее вести через естественные родовые пути. Приступы удушья в родах бывают редко и купируются ингаляцией бронходилататоров или в/в введением эуфиллина. Если ранее пациентка с БА принимала перорально кортикостероиды, то в день родоразрешения необходимо ввести дополнительно 60–120 мг преднизолона в/в со снижением дозировки в 2 раза в последующие 2 суток.

В родах проводится постоянное мониторирование плода. Тяжелая дыхательная и легочно-сердечная недостаточность служит показанием для оперативного родоразрешения путем кесарева сечения под эпидуральной анестезией или фторотановым наркозом. Промедол во время родов и седативные препараты во время операции применяются только в исключительных случаях, так как они угнетают дыхательный центр и подавляют кашлевой рефлекс.

При досрочном родоразрешении в целях стимуляции созревания сурфактантной системы легких у плода беременным в течение 2 дней назначают дексаметазон по 16 таблеток в сутки.

В раннем послеродовом периоде у родильниц возможно кровотечение, а также развитие гнойно-септических осложнений, обострение БА.

У родильниц со среднетяжелой и тяжелой степенью БА рекомендовано подавить лактацию.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Симпатомиметики при тяжелом обострении бронхиальной астмы // Рус. мед. журн. — 2000. — Т. 8. — № 4. — С. 166–173.
- Архипов В.В. и др.* Заболевания легких при беременности / Под ред. А.Г. Чучалина, В.И. Краснопольского, Р.С. Фассахова. — М.: Атмосфера, 2002. — 88 с.
- Бронхиальная астма и беременность: Пособие для врачей. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. — 28 с.
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2002. — 160 с.
- Ефанов А.А., Федорова М.В., Малиновская В.В. и др.* Нарушение функции системы интерферона у беременных с бронхиальной астмой // Материалы III Российского форума «Мать и дитя». — М., 2001. — С. 57–58.
- Княжеская Н.П.* Длительная терапия бронхиальной астмы // Рус. мед. журн. — 1999. — Т. 7. — № 17. — С. 830–835.
- Княжеская Н.П., Чучалин А.Г.* Нестероидные противовоспалительные препараты и бронхиальная астма // Клин. фармакол. и тер. — 2000. — № 5. — С. 57–59.
- Княжеская Н.П.* Тяжелая бронхиальная астма // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4. — № 4. — С. 189–195.
- Мазурская М.Н., Шугинин И.О., Маркосян А.А. и др.* Функция внешнего дыхания у матери и состояние внутриутробного плода и новорожденного при хронических неспецифических заболеваниях легких // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинекол. — 1996. — № 1. — С. 22–25.
- Молчанова Л.Г., Кириллов М.М., Сумовская А.Е.* Хронические неспецифические заболевания легких, беременность и роды // Тер. архив. — 1996. — № 10. — С. 60–63.
- Цой А.Н., Архипов В.В.* Клиническая фармакология современных стимуляторов  $\beta_2$ -адренергических рецепторов // Клин. фармакол. и тер. — 2000. — № 5. — С. 40–47.
- Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада-Х, 1999. — 816 с.
- Шехтман М.М.* Неотложная помощь при экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: МЕДпресс, 2001. — 80 с.

## Глава 6

### ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

**П**невмония — острое инфекционное заболевание, преимущественно бактериальной этиологии, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

#### Код МКБ-10

- **О99.** Другие болезни матери, классифицированные в других рубриках, но осложняющие беременность, роды и послеродовой период:
  - **О99.5.** Болезни органов дыхания, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период.
- **J18.** Пневмония без уточнения возбудителя:
  - **J18.0.** Бронхопневмония неуточненная.
  - **J18.1.** Долевая пневмония неуточненная.
  - **J18.8.** Другая пневмония, возбудитель не уточнен.
  - **J18.9.** Пневмония неуточненная.

**Классификация.** Терапевт, курирующий беременных, пользуется *клинической классификацией пневмоний*:

- внебольничная (домашняя) приобретенная амбулаторная;
- внутрибольничная (нозокомиальная) госпитальная;
- на фоне иммунодефицитных состояний;
- атипичные пневмонии.

В акушерской практике чаще приходится иметь дело с первой группой пневмоний.

*Внебольничная пневмония* (ВП) — острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях (вне стационара или диагностируемое в первые 48 ч от момента госпитализации или развившееся у пациентки, не находившейся в отделениях длительного медицинского наблюдения более 14 сут), сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей и рентгенологическими признаками «свежих» очаговых изменений в легких.

В 92% случаев ВП развиваются во II и III триместрах гестации и в 44% случаев осложняются преждевременными родами. У 68% беременных с ВП имеются тяжелые сопутствующие соматические заболевания и/или осложненное течение беременности.

Пневмония бывает *крупозной*, когда поражается целая доля или несколько долей легкого, или *очаговой*, если воспалительный процесс захватывает только дольки, сегменты и ацинусы. В последние годы классическое циклическое течение крупозной пневмонии встречается редко, что связано с ранним применением антибиотиков.

**Диагностика.** Диагноз устанавливается на основании жалоб беременной, клинических и лабораторных методов исследования — анализа крови клинического и посева мокроты, рентгенографии легких в двух проекциях (при тяжелом течении и неэффективности проводимой терапии).

Примерно у 20% беременных объективные признаки ВП могут отличаться от типичных или вообще отсутствовать.

Для подтверждения клинического диагноза ВП и лечения беременной в амбулаторных условиях достаточно проведения клинического и биохимического анализов крови. Данные клинического анализа крови не позволяют высказаться о потенциальном возбудителе ВП. Однако лейкоцитоз более  $12 \times 10^9/\text{л}$

указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции; лейкопения ниже  $3 \times 10^9/\text{л}$  или лейкоцитоз выше  $25 \times 10^9/\text{л}$  являются прогностически неблагоприятными признаками. Биохимические анализы крови (функциональные тесты печени, почек, уровень гликемии и др.) не дают какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на поражение ряда органов и систем.

Исследование мокроты в поликлинических условиях не является обязательным, так как оно не оказывает существенного влияния на выбор стартовой терапии.

В стационаре обязательно проводится бактериоскопия окрашенных по Граму мазка и культуры, выделенной при посеве мокроты. Выявление в мазке большого количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией может служить ориентиром для эмпирической терапии. Посев мокроты производится тогда, когда полученные образцы удовлетворяют цитологическим критериям: более 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения при малом увеличении. Количественная оценка микрофлоры считается необходимой, так как диагностически значимыми являются концентрации более 1 млн микробных тел в 1 мл мокроты. Результаты бактериологического исследования могут быть получены через 3–4 дня, поэтому выбор антибиотика первого ряда осуществляется эмпирически. Определение чувствительности к антибиотикам микрофлоры, выделенной из мокроты, а также крови и плевральной жидкости поможет откорректировать терапию, особенно когда назначенное лечение оказалось неэффективным.

Серологическая диагностика атипичных возбудителей ВП не рассматривается в ряду обязательных исследований.

В последние годы для определения тяжести состояния определяют С-реактивный белок, однако следует учитывать, что у беременных он положительный с ранних сроков беременности.

Бронхоскопия показана при пневмонии у иммуносупрессивных больных, подозрении на туберкулез легких, отсутствии продуктивного кашля, раке легкого, аспирации, инородном теле бронха и др.

Биохимические исследования крови обязательно проводятся при тяжелом течении ВП, почечной и/или печеночной недостаточности, диабете, а также для своевременного выявления возможных побочных эффектов антибактериальной терапии.

Ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости осуществляется при дифференциальной диагностике сепсиса и эндокардита.

Тяжелое течение ВП является показанием для посева крови на аэробы и анаэробы (взятие крови производится из разных вен с интервалом 30 мин).

**Эпидемиология.** Пневмонии относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний и являются одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. Согласно официальной статистике (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ), в 1999 г. в России среди лиц в возрасте старше 18 лет было зарегистрировано 440 049 случаев заболевания (3,9‰), а в 2003 г. во всех возрастных группах показатель заболеваемости составил 4,1‰. Согласно данным Минздравсоцразвития РФ, в 2003 г. в нашей стране от пневмонии умерли 44 438 человек, что составляет 31 случай на 100 тыс. населения. Летальность при пневмонии оказывается наименьшей (1–3%) у лиц молодого и среднего возрастов без сопутствующих заболеваний. Наиболее высокая смертность от ВП регистрируется у мужчин трудоспособного возраста. Женщины болеют пневмонией несколько реже, чем мужчины

Однако пневмония – самая частая неакушерская инфекционная причина материнской смертности. Точная частота пневмоний, осложняющих беременность, неизвестна, но примерные цифры варьируют от 1 случая на 1287 родов до 1 случая на 367 родов. Несмотря на прием антибиотиков широкого спектра действия, смертность от пневмонии у беременных достигает 4%, а перинатальная смертность колеблется от 3 до 12%.

**Этиология.** Типичными возбудителями ВП у беременных являются *Streptococcus pneumoniae* (30–50% случаев заболевания). На долю атипичных микроорганизмов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) приходится от 8 до 30% случаев заболевания. К редким (3–5%) возбудителям ВП



относятся золотистый стафилококк и клебсиелла, еще реже — другие энтеробактерии. Нередко у пациенток с ВП выявляется смешанная или коинфекция. Так, у 50% беременных с пневмококковой этиологией ВП выявляются серологические признаки активной микоплазменной или хламидийной инфекции.

Среди других возбудителей ВП нередко упоминаются респираторные вирусы (вирусы гриппа типа А и В, парагриппа, аденовирус и респираторный синцитиальный вирус), но они вызывают непосредственное поражение и являются своеобразными «проводниками» бактериальной инфекции. Вызываемые вирусами такие патологические изменения в легочной ткани нельзя назвать пневмонией.

ВП может быть связана с новыми, ранее неизвестными возбудителями, вызывающими вспышки заболевания, выявленными в последние годы: ТОРС-ассоциированный коронавирус, вирус птичьего гриппа, метапневмовирус.

Ввиду ограниченной чувствительности методов бактериологического исследования этиологию ВП не удается установить в 25–60% случаев.

Для некоторых микроорганизмов (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, другие коагулазанегативные стафилококки, *Enterococcus* spp., *Neisseria* spp., *Candida* spp.) нехарактерно развитие бронхолегочного воспаления. Их выделение из мокроты, скорее всего, свидетельствует о контаминации материала флорой верхних отделов дыхательных путей, а не об этиологической значимости этих микробов.

**Патогенез.** Противоинфекционную защиту нижних дыхательных путей как во время беременности, так и вне осуществляют механические факторы, а также механизмы неспецифического и специфического (клеточного и гуморального) иммунитета.

*Выделяют четыре патогенетических механизма, с различной частотой ответственных за развитие пневмонии:*

- 1) аспирация секрета ротоглотки;
- 2) вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- 3) гематогенное распространение из внелегочного очага инфекции (эндокардит трикуспидального клапана, септический тромбофлебит вен малого таза и др.);

- 4) непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных тканей (например, абсцесса печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях легких.

Аспирация содержимого ротоглотки является основным путем инфицирования респираторных отделов легких, а значит, и основным патогенетическим механизмом развития пневмонии, как внебольничной, так и госпитальной.

Микроаспирация секрета ротоглотки — физиологический феномен, наблюдающейся у 70% здоровых людей во время сна. Однако в нормальных условиях кашлевой рефлекс, слаженный механизм мукоцилиарного клиренса, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают элиминацию инфицированного секрета из нижних дыхательных путей. В случаях же повреждения механизмов «самоочищения» трахеобронхиального дерева, например при вирусной респираторной инфекции, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, создаются благоприятные условия для развития пневмонии. Проникновение в респираторные отделы легких даже единичных высоковирулентных микроорганизмов, устойчивых к действию защитных сил макроорганизма, также приводит к развитию пневмонии.

Ингаляция аэрозоля микроорганизма — менее частый путь развития пневмонии. Он играет основную роль при инфицировании облигатными патогенами.

Еще меньшее значение по частоте встречаемости имеют гематогенное и непосредственное распространение возбудителя из очага инфекции.

Беременная обычно не рассматривается как иммунологически «скомпрометированный» хозяин. Все же беременность связана со сложными гормональными и иммунологическими изменениями, которые могут подвергнуть женщину более высокому риску возникновения тяжелой инфекции. С одной стороны, повышение уровня эстрогена в течение гестационного периода вызывает гиперемию и отек слизистой, гиперсекрецию слизи в верхних отделах дыхательных путей, что способствует снижению местного иммунитета и более свободному проникновению

инфекции в нижние дыхательные пути. С другой стороны, повышение продукции прогестерона и кортизола подавляет клеточный гуморальный иммунитет, а эстроген усиливает рост определенных патогенных микроорганизмов. В дополнение к вышперечисленным иммунологическим изменениям дыхательная система во время беременности подвергается значительным физиологическим изменениям. Так, растущая матка вызывает подъем диафрагмы на 5 см к доношенному сроку. Мышечный тонус брюшной стенки снижается, связочный аппарат ребер расслабляется, а окружность грудной клетки увеличивается на 7 см, с чем связывают уменьшение функциональной остаточной емкости легких в среднем на 21% к концу беременности. Под действием прогестерона на дыхательный центр компенсаторно увеличивается минутная вентиляция (на 19–48%) в основном за счет возрастания объема воздуха, обмениваемого в течение одного вдоха, а также увеличения частоты дыхания. Именно поэтому с ранних сроков гестации женщина находится в состоянии гипервентиляции.

Таким образом, представленные иммунологические и физиологические изменения могут способствовать увеличению заболеваемости пневмонией во время беременности.

**Клиника.** Диагноз устанавливается *на основании*:

- жалоб беременной на острое начало болезни с ознобом и лихорадкой послабляющего типа, кашель с выделением слизисто-гнойной мокроты, одышку в покое и при незначительной физической нагрузке, слабость, потливость, головную боль и др.;
- классических объективных данных (учащенное дыхание, локально выслушиваемые бронхиальное дыхание, звучные мелкопузырчатые хрипы или инспираторная крепитация, а также симптомы консолидации легочной ткани с укорочением перкуторного звука, усилением голосового дрожания и бронхофонии).

Примерно у 20% беременных отсутствуют остролихорадочное начало, боли в грудной клетке, а также объективные симптомы ВП.

При постановке диагноза ВП терапевт совместно с акушером должны решить вопрос о том, где будет лечиться беременная,

так как лечение в амбулаторных и стационарных условиях отличается по объему диагностических исследований и тактике проведения антимикробной терапии.

*Показания для госпитализации беременных с ВП можно разделить на три группы:*

- 1) непосредственно связанные с тяжелым течением ВП: тахипноэ более 30 в минуту, гипотензия (САД < 90 мм рт. ст.), нестабильная гемодинамика, гипотермия (< 35 °С) или гипертермия (> 40 °С), лейкопения менее 4,0 или лейкоцитоз более 20,0, анемия (Hb < 90 г/л), возможная аспирация, плевральный выпот, многодолевое поражение легкого, инфекционные метастазы, септический шок, неэффективное амбулаторное лечение в течение 3 дней, нарушение сознания;
- 2) связанные с сопутствующими соматическими заболеваниями (хронические обструктивные заболевания легких, гипертоническая болезнь и сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, хронические гепатиты, хронические нефриты, острая или хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани и др.);
- 3) связанные с осложненным течением самой беременности (ранний токсикоз средней и тяжелой степеней, угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность, острая и хроническая внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития плода и др.).

При принятии решения о месте лечения беременной с ВП следует также учитывать социальные и бытовые условия пациентки, пожелания ее и ее родственников относительно места лечения. Однако необходимо помнить, что в первые 3 дня амбулаторного лечения беременная нуждается в ежедневном осмотре врачом-терапевтом или патронаже квалифицированной медсестрой.

Очевидно, что госпитализации подлежит большинство беременных с ВП, причем в 1-й половине беременности — предпочтительно в терапевтический стационар, а со 2-й половины — в акушерский. В тех случаях, когда у беременной ВП имеет тяжелое

течение — тахипноэ более 30 в минуту, САД < 90 мм рт. ст., двусторонняя или многодолевая пневмоническая инфильтрация, быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких, септический шок или необходимость введения вазопрессоров более 4 ч, — требуется неотложная госпитализация в ПИТ.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальный диагноз проводится на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования с застойной сердечной недостаточностью, тромбэмболией ветвей легочной артерии, раком легкого, саркоидозом, лекарственными пневмопатиями, альвеолярными геморрагиями.

**Лечение.** Антибактериальную терапию следует назначать не позднее 4 ч после установления диагноза, и в реальных условиях она практически всегда будет эмпирической, ориентированной на наиболее вероятные возбудители заболевания с учетом знания локальной эпидемиологии, резистентности, особенностей клинического течения и степени тяжести заболевания, срока беременности, аллергологического анамнеза, сопутствующих заболеваний, непереносимости или нежелательного действия антибиотиков, стоимости препарата. Разовые и суточные дозы антибиотиков должны быть среднетерапевтическими без какого-либо понижения дозировок в связи с беременностью. Уменьшение дозировок возможно лишь при выраженной почечной недостаточности (табл. 6.1).

Таблица 6.1

**Схемы антибактериальной терапии внутрибольничной пневмонии известной этиологии**

Возбудитель	Схемы лечения
<i>S. pneumoniae</i>	<p><i>ЛС выбора</i>            Внутрь 7–10 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• амоксициллин по 500 мг 3 раза в сутки;</li> <li>• рокситромицин по 150 мг 2 раза в сутки;</li> <li>• спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в сутки;</li> <li>• цефуроксим по 500 мг 2 раза в сутки.</li> </ul> <p>В/в 5–10 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• бензилпенициллин по 2 млн ЕД 4 раза в сутки;</li> <li>• цефтриаксон по 1 г 1 раз в сутки;</li> <li>• цефотаксим по 1 г 3 раза в сутки.</li> </ul>

Возбудитель	Схемы лечения
	<p><i>Альтернативные ЛС</i> В/в 5–10 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 раза в сутки;</li> <li>• ванкомицин по 1 г 2 раза в сутки;</li> <li>• имипином по 500 мг 3–4 раза в сутки;</li> <li>• меропенем по 500 мг 3–4 раза в сутки;</li> <li>• пиперациллин/тазобактам по 2,5 г 3 раза в сутки;</li> <li>• спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в сутки;</li> <li>• цефазолин по 1 г 3 раза в сутки</li> </ul>
<i>H. influenzae</i>	<p><i>ЛС выбора</i> В/в 10–14 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ампициллин/сульбактам 1,5 г 4 раза в сутки;</li> <li>• пиперациллин/тазобактам по 2,5 г 3 раза в сутки;</li> <li>• цефепим по 1 г 2 раза в сутки в/в;</li> <li>• цефотаксим по 1 г 3 раза в сутки;</li> <li>• цефтриаксон по 1 г 1 раз в сутки;</li> <li>• цефуроксим по 500 мг 2 раза в сутки.</li> </ul> <p><i>Альтернативные ЛС</i> В/в 10–14 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в сутки</li> </ul>
<i>M. catarrhalis</i>	<p><i>ЛС выбора</i> В/в 10–14 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ампициллин/сульбактам 1,5 г 4 раза в сутки;</li> <li>• пиперациллин/тазобактам по 2,5 г 3 раза в сутки;</li> <li>• спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в сутки;</li> <li>• цефепим по 1 г 2 раза в сутки;</li> <li>• цефотаксим по 1 г 3 раза в сутки;</li> <li>• цефтриаксон по 1 г 1 раз в сутки</li> </ul>
<i>Legionella spp.</i>	<p><i>ЛС выбора</i> Внутрь 3 дня:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• азитромицин 0,5 г 1 раз в сутки.</li> </ul>
<i>M. pneumoniae</i>	<p>Внутрь 2–3 нед.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• рокситромицин по 150 мг 2 раза в сутки;</li> <li>• спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в сутки.</li> </ul>
<i>C. pneumoniae</i>	<p>В/в 2–3 нед.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в сутки</li> </ul>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<p><i>ЛС выбора</i> В/в 10–14 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• имипином по 500 мг 3–4 раза в сутки;</li> <li>• меропенем по 500 мг 3–4 раза в сутки;</li> <li>• пиперациллин/тазобактам по 2,5 г 3 раза в сутки;</li> <li>• цефтазидин по 1 г 3 раза в сутки ± аминогликозид.</li> </ul>

Продолжение ↪

Окончание табл. 6.1

Возбудитель	Схемы лечения
	<p><i>Альтернативные ЛС</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• цефтазидин по 1 г 3 раза в сутки в/в</li> <li>+ гентамицин 80 мг 2 раза в сутки в/м</li> <li>+ спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в сутки в/в или перорально</li> </ul>
<i>S. aureus</i>	<p><i>ЛС выбора</i></p> <p>В/в или в/м 10–14 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• оксациллин по 2 г 4 раза в сутки.</li> </ul> <p><i>Альтернативные ЛС</i></p> <p>В/в 10–14 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ванкомицин по 1 г 2 раза в сутки;</li> <li>• спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в сутки;</li> <li>• цефазолин по 1 г 3 раза в сутки;</li> <li>• цефуроксим по 500 мг 2 раза в сутки</li> </ul>
<i>Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter)</i>	<p><i>ЛС выбора</i></p> <p>В/в 10–14 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• цефепим по 1 г 2 раза в сутки;</li> <li>• цефотаксим по 1 г 3 раза в сутки;</li> <li>• цефтриаксон по 1 г 1 раз в сутки;</li> </ul> <p>+ аминогликозид</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• имицином по 500 мг 3–4 раза в сутки;</li> <li>• меропенем по 500 мг 3–4 раза в сутки.</li> </ul> <p><i>Альтернативные ЛС</i></p> <p>В/в 10–14 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ампициллин/сульбактам по 1,5 г 4 раза в сутки;</li> <li>• ниперациллин/тазобактам по 2,5 г 3 раза в сутки</li> </ul>

**ВП (легкая, среднетяжелая), не требующая госпитализации)**

В I триместре беременности:

- амоксициллин внутрь 0,5–1 г 3 раза в сутки 7–10 дней, или
- амоксициллин/клавуланат внутрь до или во время еды 625 мг 3 раза в сутки 7–10 дней, или
- амоксициллин/клавуланат внутрь до или во время еды 825 мг 2 раза в сутки 7–10 дней, или
- спирамицин внутрь 3 млн МЕ 2–3 раза в сутки 10–14 дней.

С 20-й недели беременности:

- азитормицин внутрь 0,5 г 1 раза в сутки в 1-е сутки, далее 0,25 г 1 раз в сутки в течение 4 сут, или

- рокситромицин внутрь по 0,15 мг 2–3 раза в сутки 7–10 дней, или
- цефуроксим аксетил внутрь после еды по 0,5 г 2 раза в сутки 7–10 дней;
- цефиксим 400 мг 1 раз в сутки 7–10 дней.

Парентеральные антибиотики при лечении ВП в амбулаторных условиях не имеют доказанных преимуществ перед пероральными. Они могут применяться лишь в единичных случаях (например, при предполагаемой низкой комплаентности при приеме пероральных препаратов, отказе или невозможности своевременной госпитализации).

В случае действительной необходимости применения антибактериальных препаратов парентерально следует отдавать предпочтение препаратам с длительным периодом полувыведения (например, цефтриаксону, назначаемому 1 раз в сутки).

При подозрении на макроаспирацию, когда становится реальным этиологическое значение анаэробов ротоглотки, рекомендуется *комбинированное лечение*.

Внутри 2–3 нед.:

- амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 раза в сутки + спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в сутки.

**ВП, требующая госпитализации.** При лечении в отделениях общего профиля возможно проведение «ступенчатой терапии», предполагающей двухэтапное применение антибактериальных препаратов: переход с парентерального на пероральный путь введения с учетом клинического состояния беременной. Перевод на пероральный антибиотик приемлем при клиническом улучшении, стабилизации гемодинамики, возможности самостоятельного приема пищи и отсутствии нарушения всасывания. В большинстве случаев это осуществимо на 2–4-й день парентеральной терапии.

*ЛС выбора для ступенчатой терапии (схемы лечения):*

- ампициллин натрия по 1 г 4 раза в сутки в/м 2–4 дня, затем ампициллин тригидрат по 250–500 мг 4 раза в сутки внутрь 7–10 дней;
- ампициллин/сульбактам по 1,5 г 4 раза в сутки в/м 2–4 дня, 4 раза в сутки в/м 2–4 дня, затем ампициллин тригидрат по 250–500 мг 4 раза в сутки внутрь 7–10 дней;



- амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 раза в сутки в/в 2–4 дня, затем амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 раза в сутки;
- спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в сутки в/в 2–4 дня, затем спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в сутки 7–10 дней;
- цефуроксим натрия по 0,5–1 г 2 раза в сутки в/в, затем цефуроксим аксетил по 500 мг 2 раза в сутки.

*Альтернативные ЛС (схемы лечения):*

В/в 10–14 дней:

- цефотаксим по 1 г 3 раза в сутки;
- цефтриаксон по 1 г 1 раз в сутки;
- цефепим по 1 г 2 раза в сутки + спирамицин по 3 млн 3 раза в сутки;
- амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 раза в сутки.

### ***Эмпирическая антибактериальная терапия ВП в отделении интенсивной терапии***

*ЛС выбора (схемы лечения):*

В/в 10–14 дней:

- цефотаксим по 1 г 3 раза в сутки;
- цефтриаксон по 1 г 1 раз в сутки;
- цефепим по 1 г 2 раза в сутки + спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в сутки.

Эффективность антимикробной химиотерапии зависит от множества факторов: возбудитель, тяжесть течения заболевания, распространенность пневмонической инфильтрации, сопутствующие заболевания, своевременность начатой терапии и др. Адекватная антибактериальная терапия приводит к уменьшению респираторных симптомов (кашля, одышки), снижению лихорадки, уровня лейкоцитов в периферической крови. Наиболее демонстративным ответом на терапию являются сроки достижения апиреksии. Так, у молодых беременных с пневмококковой пневмонией температура тела нормализуется в среднем через 2,5 дня после начала лечения. В случаях осложнения пневмонии вторичной бактериемией продолжительность лихорадки после начала лечения составляет 6–7 дней. В большинстве случаев микоплазменной пневмонии стойкая апиреksия достигается на 1–2-й день терапии. При рентгенологическом исследовании инфильтративные изменения при пневмококковой пневмонии

сохраняются в течение 4 нед., при легионеллезной — 7–12 нед. Часто у беременных лихорадка отсутствует с самого начала заболевания. В этих случаях следует ориентироваться на другие признаки интоксикации (головная боль, анорексия, общемозговая симптоматика и т.д.), а также на отсутствие прогрессирования заболевания за период проводимого лечения.

Как правило, недостаточно обоснованной представляется «автоматическая» смена антибиотиков каждые 7–8 дней, исходящая из ошибочных представлений о том, что смена антимикробных препаратов ведет к снижению антибиотикорезистентности.

Показания для смены антибиотиков — клиническая неэффективность терапии, развитие нежелательных лекарственных реакций, требующих отмены антибиотиков, или применение препаратов с кумулятивной токсичностью (например, аминогликозидов).

Основным критерием отмены антибиотиков служит регресс клинических симптомов. Сохранение постинфекционной астении, отдельных лабораторных показателей (СОЭ, палочкоядерный сдвиг) и/или рентгенологических изменений не является основанием для продолжения антибиотикотерапии у беременной с ВП.

Антибактериальная терапия может быть неэффективной при ошибочном диагнозе пневмонии, обусловленном как скрытой неинфекционной патологией, так и влиянием «инфекционных» причин (резистентные возбудители, небактериальные возбудители — грибы, вирусы, а также суперинфекция, эмпиема плевры) и неверным выбором антибиотика, дозы и пути его введения, нарушением режима приема антибиотиков и др.

Во время беременности противопоказано назначение следующих антибактериальных препаратов: доксициклин, ко-тримоксазол, сульфаниламиды, фторхинолоны. Абсолютная ошибка при лечении ВП у беременных — назначение гентамицина, так как аминогликозиды неактивны в отношении пневмококка и внутриклеточных возбудителей.

Нерационально использовать комбинации бактерицидных (пенициллин) и бактериостатических (эритромицин) антибиотиков, а также ампиокса, где фиксированная доза оксациллина недостаточная.

В настоящее время отсутствуют доказательства целесообразности назначения различных биогенных стимуляторов, антигистаминных препаратов, а также шаблонного назначения нестероидных противовоспалительных и противогрибковых препаратов. Эффективность указанных лекарственных средств не подтверждена результатами рандомизированных контролируемых исследований, что требует дальнейшего изучения и не дает оснований рекомендовать их для лечения ВП у беременных.

При развитии дисбактериоза на фоне антибактериальной терапии к лечению добавляют противогрибковые препараты (нистатин, флуконазол) и/или средства, нормализующие микрофлору кишечника (хилак, линекс).

Антибактериальная терапия является единственным научно обоснованным направлением лечения ВП.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Архипов В.В. и др.* Заболевания легких при беременности / Под ред. А.Г. Чучалина, В.И. Краснопольского, Р.С. Фассахова. — М.: Атмосфера, 2002. — 88 с.
- Ноников В.Е.* Дифференциальная диагностика и антибактериальная терапия пневмоний // *Consilium medicum*. — 2001. — Т. 3. — № 12. — С. 569–572.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Рук-во для практикующих врачей / Под общ. ред. А.Г. Чучалина. — М., 2004. — 874 с.
- Синопальников А.И., Страчунский Л.С.* Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2001. — Т. 3. — № 1. — С. 54–67.
- Сидоренко С.В.* Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей // *Consilium medicum*. — 2002. — С. 2–7.
- Страчунский Л.С.* Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // *Consilium medicum*. — 2002. — Т. 4. — № 4. — С. 180–185.
- Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада-Х, 1999. — 816 с.
- Яковлев С.В.* Формуляр антибактериальной терапии и профилактики инфекций в акушерстве и гинекологии // *Инфекция и антимикробная терапия*. — 2001. — Т. 1. — № 3. — С. 1–4.

# Глава 7

## БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПРИ МИТРАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ

**В** настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее часто встречающейся группой экстрагенитальных заболеваний у беременных и одной из ведущих причин материнской смертности, несмотря на их значительное снижение в последние десятилетия. Специфика этой проблемы обусловила создание во многих странах специализированных клиник или отделений в больницах и родовспомогательных учреждениях для наблюдения, лечения и родоразрешения беременных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Сведения о частоте сердечно-сосудистых заболеваний у беременных значительно варьируют в статистических данных разных стран, что зависит, по-видимому, среди прочего от различий в организации медицинской помощи, участия кардиологов и терапевтов в обследовании и лечении больных данной группы.

Врач должен расценивать беременность у больной сердечно-сосудистым заболеванием как большую и длительную нагрузку на пораженный орган, а подчас как фактор риска для ее жизни. Вопрос о допустимости беременности должен решаться врачом и пациенткой заранее, желательно до беременности. При наступлении беременности следует решить вопрос о возможности ее продолжения (до 12 нед. беременности). В дальнейшем ведение

беременности и родов осуществляется совместно акушером и терапевтом.

Митральный стеноз — наиболее распространенная форма порока сердца у беременных.

*Митральный стеноз* — патологическое состояние, характеризующееся уменьшением площади отверстия митрального клапана в 2–14 раз, что создает препятствие току крови из левого предсердия в левый желудочек.

### **Код МКБ-10**

- **M79.0.** Ревматизм неуточненный.

**Краткие эпидемиологические данные.** Практически всегда митральный стеноз является следствием ревматизма и обычно формируется в молодом возрасте и чаще у женщин. Довольно часто в анамнезе таких больных (до 30–60% случаев) не прослеживаются явных ревматических атак, тем не менее сомнений в ревматическом происхождении порока не должно быть.

Он может наблюдаться в «чистом» виде или в сочетании с недостаточностью митрального клапана, а также с поражением других клапанов.

Изолированный митральный стеноз, по данным хирургических стационаров, встречается в 44–68% случаев митральных пороков сердца (Маколкин В.И., 1977).

У человека площадь левого атриовентрикулярного отверстия колеблется в пределах 4–6 см<sup>2</sup>, и лишь при уменьшении его площади до 1,5–1 см<sup>2</sup> (критическая площадь) возникают отчетливые нарушения внутрисердечной гемодинамики. Атриовентрикулярные отверстия обладают значительным резервом площади, поэтому только ее уменьшение более чем наполовину может вызвать заметные гемодинамические изменения. Площадь митрального отверстия 1–1,5 см<sup>2</sup> является критической площадью, т.е. такой, при которой возникают отчетливые нарушения внутрисердечной гемодинамики. У большинства больных, нуждающихся в оперативном лечении, эта величина составляет 0,5–1 см<sup>2</sup>. Суженное митральное отверстие служит препятствием для изгнания крови из левого предсердия, поэтому для обеспечения нормального кровенаполнения левого желудочка включается ряд компенсаторных механизмов.

Для больных митральным стенозом беременность и роды представляют большую опасность. Физиологическая гиперволемиа беременности создает дополнительную нагрузку на сердце. Увеличивается количество крови, которое должно пройти через суженное митральное отверстие. По отношению к возросшему объему кровотока степень сужения митрального отверстия оказывается еще более выраженной, чем до беременности. Этим объясняется тот факт, что незначительно выраженные так называемые «немые стенозы» начинают проявляться лишь с наступлением беременности. По мнению многих авторов, средняя степень митрального стеноза во время беременности может вызвать те же самые изменения гемодинамики, что и высокая степень стеноза у небеременных женщин. Развивающаяся при этом декомпенсация сердечной деятельности ставит под угрозу не только жизнь матери, но и плода.

**Изменения гемодинамики у больных митральным стенозом. Патогенез сердечной недостаточности.** В полости левого предсердия повышается давление (от 5 мм рт. ст. в норме до 20–25 мм рт. ст.). Этот рост давления приводит к увеличению разницы (градиента) давления левое предсердие — левый желудочек, в результате чего облегчается прохождение крови через суженное митральное отверстие. Систола левого предсердия удлиняется, и кровь поступает в левый желудочек в течение более длительного времени. Эти два механизма — рост давления в левом предсердии и удлинение систолы левого предсердия — на первых порах компенсируют отрицательное влияние суженного митрального отверстия на внутрисердечную гемодинамику.

Прогрессирующее уменьшение площади отверстия вызывает дальнейший рост давления в полости левого предсердия, что приводит одновременно к ретроградному повышению давления в легочных венах и капиллярах. Давление в легочной артерии также возрастает, причем степень его повышения пропорциональна росту давления в левом предсердии, и нормальный градиент между ними (20 мм рт. ст.) обычно остается неизменным. Такой способ повышения давления в легочной артерии является пассивным, и возникающая при этом легочная гипертензия именуется *пассивной* (ретроградной, венозной, посткапиллярной),

так как давление в системе сосудов малого круга повышается вначале в венозном отрезке, а затем в артериальном. Подобная легочная гипертензия не бывает, как правило, высокой (давление в легочной артерии не превышает 60 мм рт. ст.). Тем не менее в этой стадии развития митрального стеноза к гипертрофии левого предсердия присоединяется гипертрофия правого желудочка.

У части больных (примерно у 30%, преимущественно у лиц молодого возраста) дальнейший рост давления в левом предсердии легочных венах вследствие раздражения барорецепторов вызывает рефлекторное сужение артериол (рефлекс Китаева). Функциональное сужение легочных артериол ведет к значительному повышению давления в легочной артерии, которое может превышать 60 мм рт. ст. и достигать 180–200 мм рт. ст. Такая легочная гипертензия называется *активной* (артериальной, прекапиллярной), так как имеется несоответствие между ростом давления в левом предсердии и легочной артерии. Рефлекс Китаева, будучи защитным сосудистым рефлексом, предохраняет легочные капилляры от чрезмерного повышения давления и выпотевания жидкой части крови в полость альвеол.

Функциональные, а затем анатомические изменения сосудов малого круга (артериол) создают второй барьер на пути кровотока. Включение второго барьера увеличивает нагрузку на правый желудочек. В результате его гиперфункция и гипертрофия достигают выраженных степеней.

В дальнейшем наступает ослабление правого желудочка не только вследствие значительного сопротивления в легочной артерии, но также в результате развития в его миокарде дистрофических и склеротических изменений.

В связи с резким ослаблением мышцы левого предсердия сокращения ее становятся малоэффективными. Одновременно из-за перерастяжения стенок предсердия, поражения и рубцевания проводящих путей вследствие ревматического процесса часто происходит нарушение нормального ритма работы сердца и возникает мерцание предсердий. Возникновение мерцательной аритмии свидетельствует о далеко зашедших патологических нарушениях и должно расцениваться как серьезное осложнение. При этом сокращения предсердий становятся почти полностью

неэффективными, что приводит к застою крови в малом круге и еще большему расширению полостей, что создает благоприятные условия для тромбообразования. Нередко образуются тромбы в левом предсердии. Обычно они локализуются в ушке предсердия. Отрываясь от стенки предсердий, тромбы могут свободно передвигаться в предсердии. Ток крови придает этим подвижным тромбам форму шара (шаровидный тромб). Тромб может закупорить суженное отверстие и вызвать внезапную смерть. Тромбы могут также служить источником многочисленных эмболий.

При прогрессировании митрального стеноза правый желудочек некоторое время продолжает еще выбрасывать нормальное количество крови, несмотря на значительно возросшее сопротивление, против которого ему приходится работать. Но затем он перестает справляться с чрезмерной нагрузкой и наступает декомпенсация — застой в венозной системе большого круга кровообращения, что проявляется увеличением печени, отеками, повышением венозного давления. При этом происходит значительное расширение полости желудочка (миогенная дилатация), а сократительная способность его уменьшается. Это сопровождается расширением фиброзного кольца предсердно-желудочковой перегородки и возникновением функциональной недостаточности трехстворчатого клапана. Развитие такой недостаточности и задержка крови в правом желудочке приводят к повышению давления в нем и значительному расширению правого предсердия.

В норме систолическое давление в правом предсердии равно 5 мм рт. ст., а диастолическое — 0 (при митральном стенозе оно тем больше, чем больше страдает правый желудочек и чем выше давление в нем). Степень повышения давления в правом предсердии менее выражена, чем в правом желудочке, однако увеличиваясь всего в 2–3 раза, оно резко повышает венозное давление и свидетельствует о выраженной недостаточности правого сердца. При тяжелой декомпенсации давление в полых венах достигает 300 мм вод. ст. и более (вместо нормальных 99–110 мм вод. ст.), одновременно выявляются такие признаки декомпенсации, как кардиогенный цирроз печени, асцит, отеки. Важным гемодинамическим признаком, отражающим степень нарушения сократи-



тельной способности миокарда, является повышение диастолического давления в правом желудочке. В норме в конце систолы желудочек полностью освобождается от крови, и при диастоле давление в нем бывает равно 0. При снижении сократительной способности миокарда желудочек во время систолы недостаточно освобождается от крови, вследствие чего в нем определяется положительное диастолическое давление. Этот признак имеет существенное значение и дает возможность судить о поражении миокарда.

Следовательно, развернутая картина клиники митрального стеноза определяется взаимодействием многих факторов. Ревматический процесс, обусловивший деструктивные изменения в митральном клапане и миокарде, прогрессирует в организме, поражая различные органы и ткани. Гемодинамические нарушения, возникающие и развивающиеся вследствие сужения митрального отверстия и поражения миокарда, в свою очередь, приводят к расстройству функции всех органов и развитию в них дистрофических изменений. Морфологические изменения в легочной ткани, нарушающие функцию внешнего дыхания, наряду с циркуляторными расстройствами приводят к гипоксии, что отражается на обменных процессах и жизнедеятельности всех тканей организма.

Известно, что чем меньше площадь суженного отверстия, тем меньше количество крови, выбрасываемой сердцем в минуту (минутный объем сердца). Уменьшение сердечного выброса и минутного объема крови обусловлено не только сужением митрального отверстия, но и снижением сократительной способности миокарда. Наличие препятствия для нормальной деятельности сердца может длительно компенсироваться его усиленной работой (гипертрофия и дилатация сердца) и включением ряда экстракардиальных факторов: возрастает сила сердечных сокращений, увеличивается число сердечных сокращений, снижается диастолическое давление в результате расширения артериол и капилляров, повышается использование тканями кислорода. Естественно, такие механизмы могут компенсировать имеющиеся в сердечно-сосудистой системе нарушения только до известного предела, а затем сами оказывают неблагоприятное влияние на миокард, что усугубляет нарушения гемодинамики. Скорость

кровотока замедляется. Это замедление особенно проявляется при увеличении массы циркулирующей крови. Объем циркулирующей крови, как правило, возрастает пропорционально степени недостаточности кровообращения. Артериальное же давление при хронической сердечной недостаточности остается нормальным либо отмечается некоторое повышение диастолического и уменьшение пульсового давления.

Нарушения гемодинамики сопровождаются расстройством газового обмена. Замедление скорости кровотока способствует повышению поглощения кислорода тканями, в капиллярах из крови поглощается до 60–70% кислорода вместо 30% в норме. Артериовенозная разница содержания кислорода в периферической крови возрастает. Дальнейшее нарушение газообмена при сердечной недостаточности приводит к расстройству углеводного обмена. Образующаяся в скелетной мускулатуре молочная кислота при недостаточном снабжении тканей кислородом ресинтезируется лишь частично, поэтому в крови повышается содержание молочной и пировиноградной кислоты. Увеличение содержания молочной кислоты в крови нарушает нормальное кислотно-щелочное состояние и приводит к понижению резервной щелочности. В начале развития сердечной недостаточности возникает компенсированный ацидоз, поскольку молочная кислота вытесняет углекислоту, которая выделяется легкими. Если же легочная вентиляция нарушена, а углекислота не выделяется в достаточном количестве, развивается *декомпенсированный ацидоз*. Накопление в крови недоокисленных продуктов обмена и усиленная работа мышц дыхательного аппарата приводят к повышению основного обмена, создавая порочный круг: повышенную потребность организма в кислороде при неспособности системы кровообращения ее удовлетворить. Возрастает так называемая *кислородная задолженность*.

Снижение насосной функции сердца (сердечного выброса) приводит к ухудшению кровоснабжения органов и тканей, в частности почек, что сопровождается включением почечного звена патогенеза сердечной недостаточности. Для поддержания на адекватном уровне артериального давления при сходно сниженном сердечном выбросе увеличивается активность симпатико-адреналовой системы (САС).

Гиперпродукция катехоламинов (в основном норадреналина) обуславливает констрикцию артериол и венул. Недостаточность перфузии почек приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Повышение образования ангиотензина II, который является мощным вазоконстриктором, еще больше увеличивает спазм периферических артериол и венул. Вместе с тем ангиотензин II стимулирует образование альдостерона. Альдостерон повышает реабсорбцию натрия, увеличивает осмолярность плазмы и в итоге способствует активации продукции антидиуретического гормона (АДГ) задней долей гипофиза.

Повышение уровня АДГ приводит к задержке в организме жидкости, увеличению венозного возврата (что определяется и констрикцией венул). Кроме того, АДГ наряду с норадреналином и ангиотезином II усиливает периферическую вазоконстрикцию. Увеличение уровня венозного возврата крови к сердцу сопровождается переполнением бассейна малого круга кровообращения, увеличением диастолического заполнения пораженного левого желудочка кровью. Это приводит к дальнейшей дилатации сердца и прогрессирующему снижению сердечного выброса. *Так замыкается порочный круг патогенеза сердечной недостаточности.*

**Осложнения беременности.** Наиболее известные осложнения беременности и родов у больных митральным стенозом — это преждевременные роды, которые могут развиваться почти у четверти больных. Нередки такие осложнения в родах, как раннее излитие околоплодных вод, быстрое течение родовой деятельности. Не менее опасны осложнения послеродового периода: сердечная недостаточность, отек легких, эмболия сосудов головного мозга, септические послеродовые осложнения. Физиологическая легочная гипертензия, сопровождающая беременность, усугубляет легочную гипертонию, вызванную митральным стенозом, создавая условия для возникновения отека легких. Провоцирующими моментами в развитии отека легких у больных митральным стенозом являются волнение, физическая нагрузка, задержка жидкости, операционная гипоксия и др. Если учесть свойственную беременным психоэмоциональную лабильность, нарушения водно-солевого обмена, сердечную недостаточность,

становится понятным, насколько возрастает опасность развития отека легких во время беременности или родов.

Состояние хронической гипоксии, в котором развивается плод, служит причиной формирования врожденных пороков развития, поражения центральной нервной системы. У женщин, страдающих митральным стенозом, от 11 до 23% детей рождаются недоношенными, от 29,2 до 67,8% — с признаками гипотрофии и незрелости, до 60,9% детей — с признаками гипорефлексии, арефлексии или в состоянии асфиксии. Нередко непосредственной причиной смерти детей оказываются преждевременные роды, начинающиеся в условиях острой сердечной недостаточности, приступа мерцательной аритмии или отека легких.

**Классификация митрального стеноза по А.Н. Бакулеву и Е.А. Дамиру**

*I стадия* — полная компенсация клапанного дефекта левым предсердием. Больные производят впечатление совершенно здоровых людей и не предъявляют никаких жалоб. Однако при объективном исследовании у них выявляют прямые признаки порока, и в первую очередь аускультативные. «Косвенных» симптомов нет.

*II стадия* — признаки нарушения кровообращения в малом круге выявляют только при физической нагрузке.

*III стадия* — в малом круге выраженные признаки застоя, в большом — начальные.

*IV стадия* — выраженные признаки застоя в большом и малом кругах кровообращения, мерцательная аритмия.

*V стадия* — «дистрофическая», соответствует III стадии нарушения кровообращения по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко. Необратимые изменения.

По мнению многих авторов, при I и II стадиях митрального стеноза риск беременности оправдан. Но уже III стадия — это стадия повышенного риска, а IV стадия порока связана с неоправданным риском сохранения беременности. Причем говоря о стадии развития митрального стеноза у беременной женщины, нужно принимать во внимание тот факт, что в связи с возникновением «относительного стенозирования» во время беременности II стадия развития порока может перейти в III, а III — в IV. Поэтому акушеры и кардиологи считают беременность недопу-

стимой при митральном стенозе III–IV стадий по А.Н. Бакулеву и Е.А. Дамиру, осложненной легочной гипертензией II–III степени.

***Степень риска осложнения беременности и родов при митральном стенозе (по Л.В. Ваниной)***

*I степень риска* — беременность при пороке сердца без выраженных признаков сердечной недостаточности и обострения ревматического процесса.

*II степень риска* — беременность при пороке сердца с начальными симптомами сердечной недостаточности (одышка, тахикардия) и признаками активной фазы ревматизма.

*III степень риска* — беременность при декомпенсированном пороке сердца с преобладанием правожелудочковой недостаточности, в активной фазе ревматизма, с недавно возникшей мерцательной аритмией, легочной гипертензией.

*IV степень риска* — беременность при декомпенсированном пороке сердца с признаками левожелудочковой или тотальной сердечной недостаточности, в активной фазе ревматизма, в условиях атримегалии или кардиомегалии, при длительно существующей мерцательной аритмии или кардиомегалии с тромбоэмболическими проявлениями, легочной гипертензией.

Соответственно предложенной схеме риска беременности и родов разработана и акушерская тактика.

При III и IV степенях риска беременность является противопоказанной. При I и II степенях риска беременность допустима. Необходимо тщательное наблюдение в условиях поликлиники и проведение лечения больной в специализированном кардио-акушерском стационаре. При II степени риска во 2-м периоде родов показана операция наложения акушерских щипцов для выключения потуг.

Наш клинический опыт показал, что у некоторых беременных с митральным стенозом в связи с изменениями гемодинамики и ограниченными возможностями компенсации может развиваться тяжелая сердечная недостаточность. Кроме того, несмотря на применение современных методов диагностики, возможны ошибки в установлении стадии развития митрального стеноза, так как физиологически обусловленные гиперволемиа беременных, гиперволемиа малого круга кровообращения значи-

тельно «утяжеляют» порок сердца, переводя его из невыраженного в значительно выраженный. Поэтому у больных с любой стадией развития митрального стеноза необходимо с осторожностью прогнозировать исход беременности.

**Жалобы и объективное исследование.** При беременности аускультативная картина клапанных пороков нередко бывает атипичной, изменения миокарда часто не соответствуют стадии сердечной недостаточности. Возникают трудности в дифференциальной диагностике врожденных и приобретенных пороков сердца. В то же время необходима точная топическая диагностика порока для решения вопроса о возможности пролонгирования беременности, дальнейшем ведении больной и способе родоразрешения.

Анамнез в большинстве случаев дает много предварительных диагностических сведений. Необходимо обращать внимание на длительность и характер течения заболевания. Обычно анамнез больных митральным стенозом довольно характерен: заболевание развивается после повторной атаки ревматизма, часто связанной с ангиной или гриппом. Однако не у всех больных удастся выявить из анамнеза ревматический характер заболевания: только половина больных связывает его с ревматизмом, некоторые с гриппом, у некоторых ревматизм протекает бессимптомно с первичным поражением сердца. Определенное значение имеют характер декомпенсации и эффективность консервативного лечения.

На основании анамнеза, результатов клинического, объективного и инструментального обследования должен быть составлен единый акушерско-терапевтический диагноз. В диагнозе должны быть отражены акушерские и кардиологические данные, сопутствующая патология, а также степень риска беременности и родов. На основании диагноза вырабатывается акушерская, терапевтическая и анестезиологическая тактика. Заблаговременно необходимо составить прогноз возможных осложнений во время беременности, родов и послеродовом периоде и выработать эффективный способ профилактики этих осложнений.

По мнению большинства отечественных и иностранных авторов, беременность относится к факторам, отягощающим естественное течение заболеваний сердца. В большинстве случаев

выраженность сердечной недостаточности определяет исход беременности. Поэтому одним из сложных вопросов при обследовании беременных является диагностика сердечной недостаточности и определение степени ее выраженности. В последние годы в литературе происходит переоценка как самого понятия «сердечная недостаточность», так и особенностей гемодинамики при этом состоянии. Снижение сердечного выброса и недостаточное обеспечение организма кровью не служит обязательным критерием сердечной недостаточности.

При наличии нерезко выраженного стеноза, жалобы, особенно в ранние сроки беременности, могут отсутствовать. На стадии пассивной легочной гипертензии пациентки предъявляют жалобы на одышку при физической нагрузке. Увеличенный приток крови к сердцу при физических усилиях вызывает переполнение капилляров (митральный стеноз препятствует нормальному его оттоку из малого круга) и затрудняет нормальный газообмен. При резком подъеме давления в капиллярах возможно развитие приступа сердечной астмы. Другая жалоба больных в этой стадии — кашель, сухой или с отделением небольшого количества слизистой мокроты, нередко с примесью крови.

При высокой легочной гипертензии пациенток беспокоят быстровозникающая слабость, повышенная утомляемость и сердцебиение. Значительно реже бывают боли в области сердца ноющего или колющего характера, без четкой связи с физической нагрузкой. Лишь у некоторых больных отмечаются типичные приступы стенокардии. В 25% случаев наблюдается артериальная гипертензия (до 150/100 мм рт. ст). В выраженных случаях митрального стеноза возникает мерцательная аритмия как следствие дилатации левого предсердия, дистрофических и склеротических изменений его мускулатуры.

Внешний вид больных с умеренно выраженными нарушениями кровообращения в малом круге не представляет особенностей. Однако при увеличении степени стеноза и нарастании симптомов легочной гипертензии наблюдается типичная *facies mitralis* (на фоне бледной кожи имеется резко очерченный румянец щек с несколько цианотичным оттенком, цианоз губ и кончика носа). У больных с высокой легочной гипертензией при физической нагрузке усиливается цианоз и появляется сероватое окраши-

вание кожи («пепельный» цианоз). Если порок сформировался в детстве, то отмечается общее физическое недоразвитие. При осмотре может определяться усиленная предсердная и эпигастральная пульсация (последняя еще больше усиливается при вдохе), обусловленная гипертрофией правого желудочка, иногда наблюдается пульсация в III–IV межреберьях слева от грудины.

При выраженном пороке и при длительном течении болезни наблюдаются выбухание области сердца («сердечный горб»), захватывающее нижнюю область грудины, и пульсация в эпигастрии. Эти симптомы связаны с гипертрофией и дилатацией правого желудочка и с усиленными его ударами о переднюю грудную стенку.

Верхушечный толчок отсутствует, так как левый желудочек оттеснен гипертрофированным правым желудочком. Пальпаторно сердечный толчок ослаблен или отсутствует, ощущается диастолическое дрожание. При пальпации определяется усиленный сердечный толчок, верхушечный толчок из-за смещения левого желудочка правым желудочком нередко не выявляется. При выраженном стенозе ладонью ощущается диастолическое дрожание («кошачье мурлыканье») у верхушки сердца, оно усиливается после физической нагрузки, в положении лежа на левом боку, при задержке дыхания на выдохе.

Перкуторные границы сердечной тупости смещены вверх и вправо. Если наряду со стенозом левого атриовентрикулярного отверстия имеется недостаточность митрального клапана, то границы относительной перкуторной тупости сердца могут быть расширены и влево.

*Аускультативные признаки типичны:*

- хлопающий I тон сердца (его хлопающий характер исчезает при фиброзе и кальцинозе створок клапана) и тон (щелчок) открытия митрального клапана, выслушиваемый над верхушкой сердца сразу после II тона;
- акцент и иногда раздвоение II тона над легочной артерией;
- диастолический шум низкого тембра, возникающий в различные фазы диастолы над верхушкой сердца.

У некоторых больных выслушивается и систолический шум, связанный с одновременным наличием митральной недостаточ-



ности либо с возникновением (при значительном увеличении правого желудочка) относительной недостаточности трикуспидального клапана.

При беременности некоторых пациенток вследствие усиления кровотока через суженное клапанное отверстие становятся слышимыми ранее неопределявшиеся (из-за незначительной степени сужения отверстия) при аускультации шумы, характерные для митрального стеноза (это же касается и редко встречающегося стеноза правого атриовентрикулярного отверстия). В результате этого феномена наличие митрального стеноза иногда впервые выявляется только при наступлении беременности, чаще уже в первой половине ее.

Хлопающий I тон на верхушке сердца, акцент II тона над легочной артерией и тон открытия митрального клапана с максимумом в точке Боткина–Эрба создают аускультативную картину, называемую «*ритмом перепела*». Выслушивается диастолический шум на верхушке сердца, при синусовом ритме определяется его пресистолическое усиление. Следствием легочной гипертензии может быть шум относительной недостаточности клапана легочной артерии – шум Грехема–Стилла. Опыт показывает, что беременность иногда как бы «смазывает» типичную звуковую картину порока сердца, тогда как в некоторых случаях митрального стеноза при беременности появляется типичная мелодия, которая не выслушивалась прежде.

*При митральном стенозе могут возникать следующие осложнения:*

- кровохарканье;
- приступы сердечной астмы;
- мерцание или (реже) трепетания предсердий, которым нередко предшествует групповая экстрасистолия;
- пароксизмальная предсердная тахикардия;
- образование шаровидного тромба в левом предсердии;
- тромбозы артерий головного мозга, почек, селезенки, артерий нижних конечностей;
- флеботромбозы нижних конечностей (которые нередко становятся причиной возникновения инфаркта легкого).

Общеизвестно, что митральный стеноз протекает тяжелее, чем недостаточность митрального клапана, из-за ограничения

возможностей компенсации. В то же время у некоторых больных после достижения определенной степени развития порок иногда на протяжении многих лет не вызывает субъективных расстройств, т.е. заболевание приобретает относительно благоприятное течение. Беременность и роды усугубляют гемодинамические расстройства и являются пусковым механизмом быстрого прогрессирования сердечной недостаточности.

**Лабораторно-инструментальное исследование. Электрокардиография.** Расширенный двугорбый зубец *P* в I и II отведениях (*P*-mitrale), двухфазный в отведении  $V_1$ , с уширенной отрицательной фазой. Признаки гипертрофии правого желудочка. Часто наблюдается мерцание предсердий.

**Основные показатели эхокардиографии при митральном стенозе**

*М-эхокардиография (одномерная):*

- однонаправленное диастолическое движение створок митрального клапана;
- выраженное снижение скорости раннего диастолического закрытия передней створки митрального клапана;
- снижение общей экскурсии движения митрального клапана;
- увеличение размера полости левого предсердия;
- увеличение правого желудочка.

*Двухмерная ЭхоКГ позволяет выявить:*

- уменьшение площади митрального отверстия (менее  $3 \text{ см}^2$ );
- малую подвижность створок митрального клапана;
- увеличение размеров левого предсердия при нормальных или уменьшенных размерах левого желудочка;
- содружественное движение створок митрального клапана в сторону межжелудочковой перегородки;
- уплотнение (до кальциноза) структур клапана и фиброзного кольца.

*Доплерэхокардиография:*

- изменение формы диастолической части кровотока через митральный клапан;
- увеличение широты частотного спектра диастолического кровотока;

- увеличение скорости диастолического кровотока через митральное отверстие;
- увеличение трансальвулярного градиента давления;
- при сопутствующей легочной гипертензии — регургитация трикуспидального клапана и клапана легочной артерии.

**Дифференциальная диагностика.** Клиническая картина, напоминающая митральный стеноз, наблюдается при анулярном варианте констриктивного перикардита, называемого также *«наружным митральным стенозом»*. Отличить это заболевание от митрального стеноза помогают особенности анамнеза, наличие плевроперикардальных спаек («зубчатый контур сердца»), фиброзно-известковый обруч по ходу атриовентрикулярной борозды.

Усиленный I тон, шум на верхушке сердца, постоянное или пароксизмальное мерцание предсердий наблюдаются при тиреотоксикозе, которые могут послужить причиной ошибочной диагностики митрального порока. Однако плохая переносимость жары, офтальмологические симптомы, увеличение поглощения щитовидной железой радионуклидов, характерные для тиреотоксикоза, позволяют провести дифференциальный диагноз.

**Лечение. Цели лечения.** Существует несколько вариантов лечения порока и ведения беременности у женщин, страдающих ревматическим митральным стенозом: консервативное лечение, направленное на купирование сердечной недостаточности и сохранение беременности до момента родов; прерывание беременности на различных сроках в качестве средства спасения жизни матери при безуспешности консервативного лечения; хирургическая коррекция митрального стеноза или катетерная баллонная митральная вальвулопластика.

Вопрос о прерывании беременности или ее пролонгировании должен решаться при первой госпитализации в стационар до 12-й недели беременности.

*Показаниями к прерыванию беременности в I триместре является наличие:*

- сердечной недостаточности;
- дыхательной недостаточности II и III степеней;
- легочной гипертензии;

- бактериального эндокардита;
- миокардита;
- мерцательной аритмии;
- последствий тромбоэмболии;
- сопутствующих некорригируемых пороков сердца.

**Немедикаментозное лечение.** Консервативное ведение больных митральным стенозом, как правило, включает плановую госпитализацию в специализированное отделение патологии беременности родильного дома в целях проведения активной кардиальной и антиревматической терапии. Беременным, страдающим митральным стенозом III–IV стадий, необходим длительный постельный режим, снижающий нагрузку на сердце. Диета должна быть химически, механически и термически щадящей с дробным приемом пищи (5–6 раз в сутки). Также следует ограничить прием жидкости до 800 мл в сутки и употребление поваренной соли до 2,5 г. В диету вводят продукты, богатые витаминами, белками и солями калия.

**Медикаментозная терапия.** Всем больным проводят оксигенотерапию через носовой катетер. При нарастании одышки, появлении хрипов в легких, кашля к увлажненному кислороду добавляют пары спирта в качестве пеногасящего средства для предупреждения отека легких. Основные принципы медикаментозного лечения направлены на предупреждение таких осложнений течения митрального стеноза, как сердечная астма и отек легких, легочная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца, тромбоэмболический синдром, присоединение инфекционного эндокардита.

За последние десятилетия пересмотрены многие концепции, лежащие в основе сердечной недостаточности. Доказано, что препараты, обладающие положительным инотропным эффектом, способствуют увеличению смертности при длительном применении. Поэтому на сегодняшний день эта группа лекарств более не является средством выбора для лечения сердечной недостаточности. Развивающаяся при беременности тахикардия способствует еще большему увеличению давления в левом предсердии за счет укорочения диастолы. Увеличивается трансмитральный градиент, особенно во II и III триместрах. При площади отверстия митрального клапана менее 1,5 см<sup>2</sup>

резко возрастает риск вышеописанных осложнений. При наличии симптомов легочной гипертензии или систолическом давлении в легочной артерии более 50 мм рт. ст. рекомендовано использовать  $\beta$ -адреноблокаторы. Наиболее часто выбор кардиоселективного препарата приходится на атенолол или метопролол, которые уменьшают риск взаимодействия с маточными сокращениями. Выбор дозы зависит от трансмитрального градиента, давления в легочной артерии и функциональной переносимости стеноза. На поздних сроках беременности требуется увеличение дозы препарата.

При сохраняющемся застое в легких, как правило, требуются мочегонные препараты. Предпочтительнее использовать тиазидовые диуретики (дихлортиазид) с индивидуально подобранной частотой приема, а при недостаточном эффекте — петлевые диуретики (фуросемид).

Принципы лечения нарушений ритма сердца такие же, как и вне беременности. При возникновении суправентрикулярной тахикардии назначают метаболические препараты — аденозин, кокарбоксилазу, седативные средства. При неэффективности этой терапии возможно непродолжительное назначение верапамила. Для профилактики и лечения желудочковых аритмий используются кардиоселективные  $\beta$ -блокаторы (амиодарон) или их сочетание с подбором индивидуальной дозы и контролем частоты сердечных сокращений у плода. Вышеперечисленные препараты не обладают тератогенным эффектом. Однако длительное применение верапамила может вызывать запоры, а амиодарона — в 9% случаев вызывает явления гипотиреоза у плода. При устойчивой тахиаритмии с гемодинамической нестабильностью, представляющей угрозу жизни плода, используют электрическую кардиоверсию. При брадикардии может потребоваться имплантация электрокардиостимулятора.

При наличии тромбоземболических осложнений выбор лекарственного препарата зависит от срока беременности с учетом риска раннего аборта, эмбриопатии и преждевременных родов. Так, в I триместре возможно использование оральных антикоагулянтов. При приеме 5 мг варфарина в сутки и менее риск вышеописанных осложнений очень низкий. Во II и III триместрах беременности предпочтительнее подкожное введение не-

фракционированного гепарина. Доза подбирается по адекватным показателям активированного частичного тромбопластинового времени. Рекомендуемые значения Международного нормализованного отношения (МНО) при использовании антагонистов витамина К во время беременности такие же, как и вне ее. У беременных обострение ревматического процесса наблюдается редко — около 3% случаев. Однако гемодинамические изменения, характерные для беременности, могут способствовать прогрессированию порока сердца и его декомпенсации. При достоверно подтвержденном обострении ревматизма проводится антибактериальная терапия препаратами без доказанного тератогенного и эмбриотоксического воздействия, а также используются нестероидные противовоспалительные средства. Главные принципы медикаментозного лечения беременных, страдающих ревматическим митральным стенозом, — назначение препарата по строгим показаниям с учетом срока беременности, умеренная дозировка и контроль за эффективностью и побочными действиями выбранных препаратов.

Благополучное завершение беременности и бережное родоразрешение без хирургической коррекции порока считается возможным только при II стадии митрального стеноза.

**Хирургическое лечение.** Хирургическая коррекция митрального стеноза у беременных радикально устраняет препятствие оттоку крови из левого предсердия и венозных отделов малого круга кровообращения, улучшая работу сердца, оксигенацию крови и кровоснабжение плаценты.

Оптимальным сроком проведения митральной комиссуротомии считают 16–26 нед. беременности, когда закончен эмбриогенез, начала функционировать плацента и еще нет максимальной гиперволемии. При сроке беременности 17–28 нед. выполняют закрытую митральную комиссуротомию в плановом порядке. В более поздние сроки (37–39 нед.) операцию на сердце производят одновременно с кесаревым сечением. Ургентная закрытая митральная комиссуротомия как средство неотложной помощи может быть произведена на любом сроке беременности.

С точки зрения многих авторов, показаниями и условиями для выполнения закрытой митральной комиссуротомии у беременных следует считать выраженные признаки застоя крови

в малом круге кровообращения и явления нарастающей сердечной недостаточности, одинаково опасные как для матери, так и для плода. *Основными из них являются:*

- 1) отек легких, особенно возникший в первой половине беременности, даже если его удалось купировать медикаментозными средствами;
- 2) высокая легочная гипертензия с признаками предотека легких как ситуация, потенциально опасная для развития отека легких;
- 3) нарастающее ортопноэ различной тяжести у больных с III–IV стадиями развития порока, свидетельствующее об усилении сердечной недостаточности;
- 4) кровохарканье, особенно повторное;
- 5) отсутствие эффекта от проводимой медикаментозной терапии у больных III–IV стадиями развития порока;
- 6) пароксизмальная или постоянная форма мерцательной аритмии.

Исчезновение тахикардии, застоя крови в легких у матери и улучшение кислородного обмена на уровне фетоплацентарного барьера, отмечаемые более чем у 90% оперированных больных, способствуют тому, что частота прерывания беременности после хирургической коррекции митрального стеноза снижается до 4,2–5,6%. Но даже если хирург решается провести операцию на сердце в условиях беременности, то не всегда ясно, как скоро наступит общее улучшение состояния матери после комиссуротомии, успеет ли организм плода восполнить обычное для таких ситуаций отставание в своем развитии. Роды без исключения потуг допускаются у тех женщин, которым хирургическая коррекция выполнена в первой половине беременности и при отсутствии признаков нарушения кровообращения ко времени родов. При возникновении послеоперационной митральной недостаточности или если к моменту родов после операции на сердце прошло менее трех месяцев, родоразрешение проводят в щадящем режиме с исключением потуг и наложением акушерских щипцов.

Недостатки способов хирургической коррекции ревматического митрального стеноза в условиях беременности на сегодня уже достаточно очевидны. Операционная травма грудной клетки, плевры, перикарда и самого сердца, необходимость искусственной

вентиляции легких и нередко искусственного кровообращения, опасность инфицирования операционной раны, развития эндокардита, а в случаях протезирования клапана — необходимость приема антикоагулянтов ставят перед хирургами и акушерами трудноразрешимые задачи. При этом нередко решение принимается не в пользу сохранения беременности.

Благодаря высокой эффективности и большей безопасности в последнее десятилетие стала широко применяться *катетерная баллонная митральная вальвулопластика*. И хотя все авторы единодушно сходятся в том, что рентгенохирургическая операция обладает высокой эффективностью и малотравматична для матери, отдаленное воздействие радиации на организм плода еще требует своего изучения. Потенциально рентгеновская экспозиция во время флюороскопии может представлять опасность для будущего ребенка. Большую часть рентгеновского излучения плод получает в виде рассеянных лучей. За время катетерной баллонной митральной вальвулопластики общая доза излучения может оцениваться в среднем как 0,2 рад. Это расценивается как довольно незначительная, неповреждающая доза. Тем не менее в случае необходимости многократных рентгенографических исследований или применения лечебных сеансов лучевой терапии при достижении суммарной рентгеновской экспозиции 10 рад и более показано прерывание беременности. Поэтому во всех публикациях, посвященных рентгенохирургической коррекции митрального стеноза у беременных, авторы указывают на необходимость проведения этой процедуры после 20 нед. гестации, когда уже завершено развитие органов и систем плода, а также полностью сформирована плацента.

Показания к оперативному лечению определяются состоянием больных. Для проведения катетерной баллонной митральной вальвулопластики оптимальным сроком является интервал между 14-й и 26-й неделями беременности. При более поздних сроках (32 нед. беременности и более) подвздошные сосуды значительно сдавливаются увеличенной маткой, и манипуляции катетерами в непосредственной близости от ее стенок могут привести к повышению тонуса и угрозе преждевременных родов.

Большинство исследователей считают, что для плода риск катетерной баллонной митральной вальвулопластики гораздо



ниже, чем риск хирургических методов коррекции порока и терапевтического ведения беременной, страдающей митральным стенозом.

**Показания к госпитализации.** Первая госпитализация в стационар для решения вопроса о прерывании беременности или ее пролонгировании должна проводиться на сроке до 12 нед. беременности.

Вторая госпитализация осуществляется в сроки 26–30 нед. в отделение патологии беременных для проведения обследования и профилактического лечения, так как именно в эти сроки наблюдается наибольшая гиперволемиа и, следовательно, наибольшая нагрузка на сердечно-сосудистую систему.

Третья госпитализация показана перед родами для подготовки к родоразрешению.

Также показана госпитализация при отеке легких, сердечной астме, легочной гипертензии, нарушении сердечного ритма (тахикардия в покое до 110 и более в минуту, приступ пароксизмальной тахикардии или мерцательной аритмии), сердечной недостаточности, кровохарканье, развитии тромбоэмболического синдрома, присоединении инфекционного эндокардита.

**Наблюдение.** Беременная женщина с митральным стенозом нуждается в тщательном наблюдении кардиолога и акушера-гинеколога, даже если до беременности и в I триместре заболевание было асимптомным. Трансмитральный градиент и давление в легочной артерии рекомендуется измерять с помощью доплерэхокардиографии на 3-м и 5-м месяцах беременности и далее ежемесячно. Целесообразны не менее трех госпитализаций за беременность, последняя из которых должна быть не менее чем за 2 нед. до предполагаемого срока родов.

**Родоразрешение** больных с симптомами сердечной недостаточности целесообразно проводить в специализированном родильном зале с отделением интенсивной терапии, где имеется круглосуточное дежурство врача-анестезиолога и сестры-анестезистки. Специализированный родильный зал и отделение интенсивной терапии должны быть оборудованы централизованной подачей кислорода, современной аппаратурой, наркозным аппаратом «Хирана-6», наркозно-дыхательным респиратором РО-2. Необходимы также аппарат для автоматического изме-

рения артериального давления Альдмана, электрокардиограф с тетраполярной реографической приставкой для определения минутного и ударного объемов сердца, трехканальный гистерограф, кардиотокограф для плода, импульсный кардиостимулятор, аппарат для трансректальной стимуляции матки, набор инструментов для интубации трахеи, пункции подключичной вены, артерио- и веносекции, трахеостомии, шприцы, система для внутривенного вливания, медикаментозные средства, требующиеся для проведения наркоза и интенсивной терапии. Должен быть набор инструментов для проведения urgentной митральной комиссуротомии.

Роды ведут акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог и терапевт. Во втором периоде родов к бригаде присоединяется педиатр. Основная задача заключается в том, чтобы родоразрешение было с меньшим риском как для матери, так и для плода.

Выбор способа родоразрешения строго индивидуален и находится в прямой зависимости от результатов хирургической коррекции порока, срока беременности, при котором выполнялось оперативное вмешательство, наличия или отсутствия акушерской патологии.

*Показания к оперативному родоразрешению:*

- травматическая недостаточность митрального клапана;
- неудовлетворительный эффект хирургической коррекции порока;
- остаточные явления тромбоэмболических осложнений;
- обострение ревматического процесса;
- состояние после митральной комиссуротомии по поводу рестеноза;
- состояние после митрально-аортальной комиссуротомии;
- промежуток после операции на сердце и родоразрешением меньше 8 нед.;
- наличие акушерской патологии (узкий таз, тазовое предлежание и т.д.).

Во всех остальных случаях роды ведутся через естественные родовые пути при участии акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, терапевта с тщательным поэтапным обезболиванием и родоускорением. Операция наложения акушерских

щипцов для исключения потуг во 2-м периоде родов производится при наличии сердечной недостаточности.

Наш опыт ведения родов у больных митральными пороками сердца свидетельствует о том, что оптимальным является ведение родов в плановом порядке (так называемые «программированные» роды). Сроки родоразрешения определяются индивидуально в зависимости от состояния больной и степени зрелости шейки матки. Перед родоразрешением проводят предупреждающую медикаментозную терапию. Она направлена на повышение устойчивости организма к физической нагрузке, улучшение окислительно-восстановительных процессов в организме и миокарде.

Операция кесарева сечения у больных пороками сердца представляет собой серьезную проблему. Нагрузка на сердечно-сосудистую систему, которую испытывает организм во время операции кесарева сечения, вследствие резкого перераспределения крови весьма значительна. Короткий промежуток времени, в течение которого происходят эти изменения, определяет тяжесть возможных последствий. Гемодинамические изменения, наблюдаемые после кесарева сечения у больных пороками сердца, могут проявляться снижением ударного и минутного объемов сердца, работы левого желудочка и повышением общего периферического сосудистого сопротивления как по сравнению со здоровыми роженицами, так и по сравнению с больными пороками сердца, родоразрешенными через естественные родовые пути. Стандартный подход к операции кесарева сечения у больных пороками сердца может привести к развитию осложнений как во время операции, так и в послеоперационном периоде.

Подготовку к операции следует начинать за несколько дней до родов. Наряду с традиционной терапией сердечной недостаточности и лечением активной фазы ревматизма проводят седативную терапию. Премедикацию наиболее целесообразно проводить дроперидолом, седуксеном и метацином. Перед извлечением плода (примерно за 3 мин) используют периферический вазодилататор для предотвращения резкого гемодинамического сдвига в момент извлечения. После извлечения плода наркоз продолжают введением мелких доз фентанила.

В послеоперационном периоде должное внимание следует уделять профилактике ДВС-синдрома, так как для развития данного осложнения имеется достаточно оснований: это и нарушение периферической гемодинамики, обусловленное сердечной недостаточностью, и операционный стресс, связанный с наркозом, операционной травмой, кровопотерей. В послеоперационном периоде таким больным показано назначение гепарина до 15–20 тыс. ЕД/сут под контролем коагулограммы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ванина Л.В.* Беременность и сердечно-сосудистая патология. — М.: Медицина, 1991. — 223 с.
- Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Могилевский Э.Б.* Пороки сердца. — Ташкент: Медицина, 1993. — 366 с.
- Каширина Т.Н., Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Нестерова С.Г.* Некоторые показатели тромбоцитарного гемостаза у здоровых беременных // Вопр. охраны материнства и детства. — 1992. — Т. 27. — № 6. — С. 61–63
- Коков Л.С., Сухов В.К., Шахов Б.Е.* Диагностика и рентгено-хирургическое лечение ревматических пороков сердца: Руководство для практических врачей. — М.: ООО «Соверо-принт», 2006. — 256 с.
- Корольков Б.А., Каров В.В., Гомозова И.А.* Хирургическое лечение беременных с ревматическим митральным стенозом // Ревматология. — 1996. — № 1. — С. 3–5.
- Манухин И.Б.* Ведение беременности и родов у больных с оперированным сердцем: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Киев, 1987. — 39 с.
- Макацария А.Д.* Патогенез, принципы диагностики и терапии синдрома ДВС крови при некоторых тяжелых формах акушерской патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1981. — 35 с.
- Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Казакова Л.А., Кирющенко А.П.* Гепаринотерапия у беременных с плацентарной недостаточностью // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 8. — С. 30–33.
- Макацария А.Д., Смирнова Л.М., Бильгинер Н.А.* Ведение беременности и родов у больных с пороками сердца, осложненных нарушениями ритма сердца // Акушерство и гинекология. — 1994. — № 2. — С. 3–8.
- Маколкин В.И.* Приобретенные пороки сердца. — М.: Медицина, 1977. — 197 с.
- Мареев В.Ю.* Лечение сердечной недостаточности. Достижения и перспективы // Кардиология. — 1999. — Т. 31. — № 12. — С. 5–11.
- Мельников А.П.* Диагностическое и прогностическое значение исследования параметров системы гемостаза у рожениц с пороками сердца и их новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 1998. — 27 с.

- Мурзаев М.Я.* Клинико-гемодинамическая эффективность дигоксина у беременных с пороками сердца и его влияние на плод при длительной дигитализации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 21 с.
- Мухарлямов Н.М., Мареев В.Ю.* Лечение хронической сердечной недостаточности. — М., 1995. — 208 с.
- Мухарлямов Н.М.* Хроническая недостаточность кровообращения // *Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей.* — М., 1992. — С. 475–509.
- Невзоров О.Б.* Реологические и волемические свойства крови у беременных с приобретенными пороками сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992. — 22 с.
- Ольховская Н.А.* Течение беременности и исход у больных приобретенными пороками, сопровождающимися легочной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — 24 с.
- Паллади Г.А., Метакса Я.В., Бонарь Н.П.* Близжайшие и отдаленные исходы беременности и родов для матерей, страдающих ревматическими пороками сердца // *Здравоохранение.* — Кишинев, 1983. — № 5. — С. 3–7.
- Персианинов Л.С., Демидов В.Н.* Особенности функции системы кровообращения у беременных, рожениц и родильниц. — М.: Медицина, 1977. — 288 с.
- Саламова О.Е.* Влияние терапии коагулоактивными препаратами, проводимой беременным с пороками сердца, на систему гемостаза их новорожденных // *Вопр. охр. мат. и дет.* — 1989. — № 1. — С. 18–21.
- Серов В.Н., Манухин И.Б.* Акушерская тактика у беременных с оперированным сердцем // *Акушерство и гинекология.* — 1991. — № 9. — С. 69–73.
- Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А.* Практическое акушерство: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1989. — 512 с.
- Турицев А.Т.* К вопросу о недостаточности кровообращения у больных ревматическими пороками сердца. — Целиноград, 1984. — 11 с.
- Чазов Е.И.* Лечение сердечной недостаточности // *Клин. фармакол. и тер.* — 1993. — № 4. — С. 16–20.
- Шехтман М.М.* Экстрагенитальная патология и беременность. — М.: Медицина, 2003. — 719 с.
- Язбурскити Г.Б., Макацария А.Д., Смоляницкий А.Я.* Состояние системы гемостаза у беременных с сочетанным митральным пороком сердца // *Заболевания сердца и беременность.* — М., 1995. — С. 41–44.
- Baur H.R.* Herzkrankheiten und Schwangerschaft // *Ther. Umscha.* — 1997. — Bd. 44. — № 1. — S. 28–33.
- Deeg P.* Herzerkrankungen bei Frauen in gebarfahigen Alter // *Dtsch. Arztbl.* — 1993. — Bd. 80. — S. 48–52.
- Evants-Jones J.C.* Hypertrophic cardiomyopathy in pregnancy // *J. R. Soc. Med.* — 1983. — Vol. 76. — P. 524–525.
- Jonston G.B.* Alternfives to digitalis glicosides for heart failure // *Brit. Med. J.* — 1995. — Vol. 290. — P. 803–804.

- Langance D., Warm R.* Anästhesie und Intensivtherapie in der Geburtshilfe und Neonfologie — Leipzig: VEB Georg Thieme, 1998. — 554 s.
- Limacher M.C., Ware J.A. Meara M.E. et al.* Tricuspid regurgitation during pregnancy: two-dimensional and pulsed Doppler echocardiographic observations // Amer. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 55. — P. 1059–1062.
- Lind J., van Pfpndrect H.* Obstetrical complications in a patient with the Marfan syndrome // Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. — 1994. — Vol. 18. — P. 161–168.
- Marlettini M.G., Cassani A., Boschi S. et. al.* Plasma concentrations of atrial natriuretic factor in normal pregnancy and puerperium // Clin. exp. Hypert. — Theory and Practice. — 1999. — P. 531–552.
- Mlczoch J., Mayr H., Schlemmer M., Mannheimer E.* Zur Frage von Schwangerschaften bei Patientinnen mit kongenitalen Herzfehlern // Herz-Kreisl. — 1992. — Bd. 6. — S. 350–354.
- Sullivan J. M., Ramanathan K.B.* Management of medical problems in pregnancy — severe cardiac disease // New Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 313. — P. 304–309.

## Глава 8

### ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И БЕРЕМЕННОСТЬ

**П**ролапс митрального клапана (ПМК) — провисание створок клапана в полость левого предсердия во время систолы.

#### Код МКБ-10

- **I34.1.** Пролапс (пролабирование) митрального клапана.
- **O99.4.** Болезни системы кровообращения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период.

**Краткие эпидемиологические данные.** Пролапс митрального клапана представляет собой самый частый вариант клапанной патологии сердца. Частота ПМК в общей популяции колеблется в пределах 3,4–12% (Faire G. et al., 1980, Braunwald E., 1997).

Частота осложнений ПМК варьирует от 3 до 17% в популяции (Мартынов А.И. и др., 2000). Доля ПМК в структуре врожденных заболеваний сердца у беременных составляет около 60% (Chia Y.T., Yeoh S.C., Viegas O.A. et al., 1996).

ПМК был впервые описан в 1963 г. J. Barlow и D. Rocock, продемонстрировавшими при кардиоангиографии систолическое провисание митральных створок в полость левого предсердия, совпадающее по времени с зарегистрированным на фонокардиограмме у данного пациента дополнительным высокочастотным

звуком. Этот аускультативный феномен, называемый систолическим щелчком, или кликом, был известен клиницистам еще с XIX в., однако предполагалось, что он имеет экстракардиальное происхождение и обусловлен наличием плеврокардиальных спаек. Широкое изучение ПМК стало возможным в 70-е годы XX в. с внедрением в клиническую практику неинвазивных ультразвуковых методов диагностики (ЭхоКГ).

Гемодинамические нарушения при синдроме пролабирования митрального клапана (МК) обусловлены нарушением замыкательной функции клапана и митральной регургитацией (МР). Причинами пролабирования створок МК являются понижение эластичности ткани, нарушение тканевой структуры створок с образованием выпячиваний, т.е. неполноценность соединительнотканых структур клапана.

### **Классификации ПМК**

*По количеству створок:*

- с поражением одной створки;
- с поражением обеих створок.

*По времени возникновения:*

- ранний пролапс;
- поздний пролапс.

*По глубине пролабирования:*

- I степень — 0,3–0,6 см;
- II степень — 0,6–0,9 см;
- III степень — > 0,9 см.

*По наличию гемодинамических нарушений:*

- с митральной регургитацией;
- без митральной регургитации.

По различным сообщениям, развитие МР отмечают у 68–85% лиц с ПМК; чаще она представлена как перманентная регургитация, у некоторых пациентов МР носит интермиттирующий характер (Carabello В.А., 2000).

Также различают *первичный* (идиопатический) ПМК, представляющий собой генетическую патологию с аутосомно-доминантным типом наследования, и *вторичный*, возникший на фоне других заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, кардиомиопатии, кальцификация митрального кольца, дисфункция сосочковых мышц, застойная



сердечная недостаточность, системная красная волчанка. На долю вторичного ПМК приходится не более 5% всех случаев.

В других странах принято делить ПМК на *органический* (при наличии признаков миксоматозной дегенерации — утолщение створки более 4 мм и ее пониженная экзогенность) и *функциональный* (в отсутствие ЭхоКГ-критериев миксоматозной дегенерации).

Выявление лиц с миксоматозной дегенерацией створок представляется очень важным, поскольку все осложнения ПМК (внезапная смерть, тяжелая недостаточность митрального клапана, требующая хирургического лечения, бактериальный эндокардит и инсульты) в 95–100% случаев отмечены только при наличии миксоматозной дегенерации створок (O'Rourke R.A., 2000).

#### **Диагностика:**

- случайное обнаружение у лиц, не имеющих субъективных жалоб, при плановом обследовании во время беременности;
- исследование в связи с обнаружением аускультативных признаков митральной регургитации;
- исследование по поводу субъективных жалоб, главным образом нарушений ритма, кардиалгий, синкопальных состояний;
- обнаружение ПМК в ходе диагностического поиска при любых других сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Жалобы и объективное исследование.** Диагностика ПМК основывается прежде всего на аускультативных данных, особенно при наличии систолического шума, свидетельствующего о митральной регургитации. Характерным признаком ПМК является щелчок в середине систолы, в большинстве случаев сопровождающийся поздним систолическим шумом, хорошо слышимым в IV–V межреберье слева от грудины и над верхушкой сердца. При этом наличие изолированного систолического щелчка говорит об отсутствии МР, что с большей вероятностью указывает на хороший долгосрочный прогноз. Наличие позднего систолического шума (изолированного или в сочетании с систолическим щелчком) сразу указывает на наличие МР, что даже при отсутствии признаков сердечной недостаточности значительно повышает риск осложнений и ухудшает долгосрочный прогноз. Оценка интенсивности систолического шума помогает

хотя бы приблизительно установить степень выраженности регургитации.

Клиническая картина при ПМК весьма многообразна и может быть условно поделена на *четыре больших синдрома* — вегетативной дистонии, сосудистых нарушений, геморрагический и психопатологический (Мартынов А.И. и др., 1998; Остроумова О.Д. и др., 2002).

*Синдром вегетативной дистонии* включает в себя боли в левой половине грудной клетки. Болевой синдром отличается многообразием проявлений — колющие, режущие, ноющие, давящие боли с локализацией преимущественно в области проекции верхушки сердца и за грудиной. Боли нередко иррадиируют в левое плечо и руку, что требует дифференциального диагноза с ангинозным приступом.

У одного и того же пациента боли нестереотипны: меняются их локализация, интенсивность и длительность (от нескольких часов до нескольких дней):

- чаще это субъективные ощущения дискомфорта в грудной клетке (Вейн А.М., 1995);
- гипервентиляционный синдром (центральный симптом — чувство нехватки воздуха, желание сделать глубокий, полноценный вдох);
- нарушение вегетативной регуляции деятельности сердца (жалобы на сердцебиение, чувство редкого биения сердца, ощущение неровного биения, «замирания» сердца);
- нарушение терморегуляции (ощущение «познабливания», длительно сохраняющийся субфебрилитет после инфекций);
- расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (синдром «раздраженного кишечника», функциональные желудочные диспепсии и др.);
- психогенная дизурия (частое или, напротив, редкое мочеиспускание в ответ на психоэмоциональную нагрузку);
- повышенная потливость.

*Синдром сосудистых нарушений* включает синкопальные состояния — вазовагальные (обмороки в душных помещениях, при длительном стоянии и др.), ортостатические, а также предобморочные состояния в тех же условиях, мигрени, ощущение пол-

занья мурашек в ногах, холодные на ощупь дистальные отделы конечностей, утренние и ночные головные боли (в основе которых лежит венозный застой), головокружения, идиопатические пастозность или отечность.

**Геморрагический синдром** объединяет жалобы на легкое образование синяков, частые носовые кровотечения и кровотечения из десен, обильные и/или длительные менструации у женщин. Патогенез этих изменений сложен и включает нарушение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (вследствие патологии коллагена у этих пациентов) и/или тромбоцитопатии, а также патологию сосудов по типу васкулита. У лиц с ПМК и геморрагическим синдромом часто обнаруживают тромбоцитоз и повышение АДФ-агрегации тромбоцитов, которые расценивают как реактивные изменения системы гемостаза по типу гиперкоагуляции и компенсаторную реакцию данной системы на хронический геморрагический синдром.

**Синдром психопатологических расстройств** включает неврастению, тревожно-фобические расстройства, расстройства настроения (чаще всего в виде его неустойчивости).

У части пациенток клиническая картина может отсутствовать (Богослав Т.В., 2001).

**Течение беременности.** При беременности увеличение сердечного выброса и уменьшение периферического сосудистого сопротивления могут способствовать уменьшению степени пролабирования МК. В таких случаях щелчок и поздний систолический шум становятся слабее или исчезают совсем, и при отсутствии данных ЭхоКГ диагноз поставить не удастся. После родов аускультативная симптоматика появляется вновь. При беременности могут учащаться пароксизмы аритмии, в частности тахикардий, особенно нежелательные во время родов.

В большинстве случаев при ПМК беременность протекает без осложнений, роды в нормальный срок, при выраженном пролабировании МК могут отмечаться усиление одышки, аритмия.

**Особенности течения ПМК при беременности:**

- уменьшение степени пролабирования МК;
- ослабление аускультативной симптоматики;
- учащение пароксизмов аритмий;
- ухудшение состояния на сроке 27–29 нед. беременности.

**Лабораторно-инструментальное исследование.** Важнейшим методом верификации диагноза и уточнения выраженности ПМК является *эхокардиография*. С помощью этого исследования ПМК можно обнаружить приблизительно у 10% из тех пациентов, у которых не определяется ни субъективных жалоб, ни аускультативных признаков пролабирования.

ЭхоКГ-критерием диагноза ПМК служит провисание митральной створки/створок в полость левого предсердия более чем на 3 мм (Фейгенбаум Х., 1999). Важнейшей целью ЭхоКГ является обнаружение митральной регургитации, что достигается применением ультразвуковой доплерографии и цветового доплеровского картирования. В полости левого предсердия регистрируется систолический турбулентный поток различной интенсивности. Анализ данных ультразвукового сканирования сердца у беременных с ПМК показал, что из всех показателей ЭхоКГ наиболее информативны следующие:

- конечно-диастолический размер левого желудочка;
- размер левого предсердия;
- амплитуда движения передней створки митрального клапана в диастолу;
- глубина пролабирования.

Наиболее выраженные изменения размеров полостей сердца и ухудшение клинического течения наблюдались при пролабировании обеих створок митрального клапана (Затикян Е.П., 2004).

ЭКГ у больных, не предъявляющих жалоб (хотя и имеющих аускультативные признаки пролабирования МК), может быть не изменена.

Изменения ЭКГ. при ПМК чаще всего выявляются при холтеровском мониторинге. Достоверно чаще у этих пациентов отмечены отрицательные зубцы *T* в отведениях  $V_1$  и  $V_2$ , эпизоды пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, дисфункция синусового узла, удлинение интервала *QT*, суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы в количестве более 240 за сутки, горизонтальная депрессия сегмента *ST* (продолжительностью более 30 мин за сутки). При выраженном синдроме во II и III отведениях регистрируются неспецифические изменения сегмента *ST* и отрицательные или двухфазные зубцы *T*. Эти изменения

становятся более выраженными (а иногда только появляются) при физической нагрузке. ПМК может сопровождаться разными нарушениями ритма сердца, чаще это желудочковая экстрасистолия. К другим видам аритмий относятся синусовая аритмия, пароксизмальная тахикардия, синдром слабости синусового узла, преждевременное желудочковое сокращение и другие нарушения ритма и проводимости. По разным сведениям, аритмии в покое у лиц с ПМК составляют от 16 до 60% (Бобров В.А., Шлыкова Н.А., Давыдова И.В. и др., 1996).

Из нарушений проводимости часто встречаются блокады ветвей пучка Гиса, синдромы CLC, WPW.

Опасность представляет рефрактерная желудочковая тахикардия, которая может перейти в фибрилляцию желудочков.

*Дифференциальная диагностика проводится с:*

- приобретенными пороками сердца;
- другими заболеваниями сердца, сопровождающимися митральной регургитацией (миокардиты, инфекционный эндокардит, кардиомиопатии и др.);
- аневризмой межпредсердной перегородки.

К *осложнениям* ПМК относятся развитие сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, разрыв сухожильных хорд, присоединение инфекционного эндокардита, тромбоэмболии с миксоматозно-измененных митральных створок, нарушения сердечного ритма (Bonow R.O., 2000; Carabello V.A., 2000).

Наиболее частым и тяжелым среди осложнений ПМК является *прогрессирование МР* с развитием дилатации полостей сердца, присоединением мерцательной аритмии и сердечной недостаточности. Данные осложнения развиваются, как правило, при пролабировании более 12 мм и наличии митральной регургитации 2–3-й степени.

К редким осложнениям в послеродовом периоде относится нарушение мозгового кровообращения вследствие повторных тромбоэмболий мелких сосудов головного мозга (Artal R., 1988; Goullard L., 1987), описаны случаи отека легких (Santos Iglesias L., 2001), нарушений сердечного ритма, в том числе потенциально опасных (Braverman A.C., 1991; Gowda R.M., 2003), развития инфекционного эндокардита (Souma T., 1990; Pereira Mde B., 1990).

## Лечение

### *Цели лечения:*

- коррекция основных клинических проявлений ПМК;
- купирование нарушений ритма сердца;
- профилактика осложнений;
- предупреждение возникновения нейроциркуляторной дистонии миокарда.

**Немедикаментозное лечение.** Рациональная психотерапия позволяет снизить эмоциональную напряженность, обеспечить психологическую адаптацию в течение беременности. Водные процедуры могут оказаться эффективными в коррекции вегетодистонических проявлений. Ограничение физической активности целесообразно при наличии митральной регургитации, сердечной недостаточности, желудочковых аритмий, удлинении интервала  $Q-T$ . При умеренных проявлениях симпатикотонии назначается фитотерапия седативными травами: настойка валерианы, пустырника, сбор трав (шалфей, багульник, зверобой, пустырник, валериана, боярышник), обладающий одновременно легким дегидратационным эффектом. При симпатикотонической направленности вегетативного тонуса рекомендуются определенные диетические мероприятия — ограничение солей натрия, увеличение поступления солей калия и магния.

**Медикаментозная терапия.** Тактика ведения различается в зависимости от степени пролабирования створок, характера вегетативных и сердечно-сосудистых изменений.

Беременным с ПМК проводится симптоматическое лечение при нарушениях ритма и дистрофических изменениях миокарда, а также седативная терапия.

Наиболее часто применяемыми средствами являются  $\beta$ -адреноблокаторы (атенолол, метопролол, пропранолол), обладающие помимо антиаритмического вспомогательным седативным эффектом, облегчающим состояние тревоги и беспокойства.

Редкие суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы (если они не сочетаются с синдромом удлинённого  $Q-T$ ), как правило, не требуют каких-либо медикаментозных вмешательств.

При развитии митральной недостаточности проводится традиционное лечение сердечными гликозидами, диуретиками, препаратами калия, вазодилататорами.

Профилактику системных или легочных тромбоэмболий следует проводить у ограниченного числа пациенток при наличии варикозно-расширенных вен, дефектов межпредсердной перегородки или коагулопатии.

В последние годы все большее количество исследований посвящено изучению эффективности пероральных препаратов магния. Это обусловлено тем, что ионы магния необходимы для укладки волокон коллагена в четвертичную структуру, поэтому дефицит магния в тканях обуславливает хаотичность расположения волокон коллагена — основной морфологический признак дисплазии соединительной ткани.

Известно также, что биосинтез всех компонентов матрикса в соединительной ткани, а также поддержание их структурной стабильности являются функциями фибробластов. Проведено достаточное количество исследований, доказывающих достоверное уменьшение частоты сосудистых нарушений (синкопальных состояний, мигрени, головокружений), количества эпизодов тахикардий, желудочковых экстрасистол, снижение АД и даже уменьшение глубины пролабирования створки МК в полость левого предсердия после применения препаратов магния (Lichodziejewska B. et al., 1994; Simoes-Fernandes J. et al., 1995; Мартынов А.И. и др., 2000; Школьникова М.А. и др., 2002). Применяется лактат магния (по 2 таб. 3 раза в сутки), оротат магния (500 мг 3 раза в сутки), аспарагинат магния (по 2 таб. 3 раза в сутки).

На фоне лечения препаратами магния отмечено уменьшение тяжести синдрома вегетативной дистонии, сосудистых, геморрагических и психопатологических расстройств, нарушений ритма сердца, уровня АД, улучшение кровообращения и обменных процессов в сердечной мышце (Богослав Т.В., 2001).

**Хирургическое лечение.** При тяжелой митральной недостаточности, рефрактерной к медикаментозной терапии, проводится хирургическая коррекция. *Показаниями к хирургическому лечению ПМК, осложненного тяжелой МН, являются:*

- недостаточность кровообращения II Б, рефрактерная к терапии;
- присоединение мерцательной аритмии;
- присоединение легочной гипертензии;

- присоединение инфекционного эндокардита, некурабельного антибактериальными препаратами.

*Показаниями к госпитализации являются:*

- наличие регургитации по данным ЭхоКГ;
- нарушения ритма сердца;
- выраженные проявления нейроциркуляторной дистонии;
- нарушение свертывающей системы крови.

**Наблюдение.** В течение беременности обязательно наблюдение терапевтом и кардиологом. Беременные с ПМК I степени при отсутствии клинических проявлений не нуждаются в дополнительном обследовании и лечении. Значительного внимания требуют беременные с выраженным пролабированием одной или обеих створок, нарушением их замыкательной функции и резко выраженной регургитацией (III–IV степени), а также с сочетанием ПМК со сложными нарушениями сердечного ритма.

**Профилактика.** Для профилактики развития клинических проявлений ПМК применяются фитотерапия и препараты магния.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бобров В.А., Шлыкова Н.А., Давыдова И.В. и др.* Пропалс митрального клапана (диагностика, клиника и тактика лечения) // Клин. мед. — 1996. — № 6. — С. 14–17.
- Богослав Т.В.* Вегетативное обеспечение деятельности сердца у больных с первичным пролапсом митрального клапана // Укр. кардиол. журн. — 2001. — № 6. — С. 59–63.
- Богослав Т.В.* Применение комбинированного препарата магния и пиридоксина (магне-В<sub>6</sub>) при нарушениях ритма сердца у больных с первичным пролапсом митрального клапана // Укр. кардиол. журн. — 2002.
- Вейн А.М., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. и др.* Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана // Кардиология. — 1995. — Т. 35. — № 2. — С. 55–58.
- Затякин Е.П.* Врожденные и приобретенные пороки сердца у беременных (Функциональная и ультразвуковая диагностика). — М., 2004. — 293 с.
- Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др.* Пропалс митрального клапана. Часть 1. Фенотипические особенности и клинические проявления // Кардиология. — 1998. — Т. 38. — № 1. — С. 72–80.
- Мартынов А.И., Степура О.Б., Шехтер А.Б. и др.* Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана // Тер. архив. — 2000. — Т. 72. — № 9. — С. 67–70.



- Остроумова О.Д., Стенура О.Б., Мельник О.О.* Проплап митрального клапана — норма или патология? // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10. — № 28.
- Фейзенбаум Х.* Эхокардиография. — М.: Видар, 1999. — 511 с.
- Школьникова М.А., Чупрова С.Н., Калинин Л.А. и др.* Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов: Пособие для врачей. — М., 2002.
- Artal R., Greenspoon J.S., Rutherford S.* Transient ischemic attack: a complication of mitral valve prolapse in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 71. — P. 1028–1030.
- Bonow R.O.* Valvular heart disease // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 32–34.
- Braunwald E.* The Mitral Valve Prolaps Syndrome // In: Braunwald E. (eds.). *Heart Disease: A Textbook of Cardio-vascular Medicine.* — Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. — P. 1029–1035.
- Braverman A.C., Bromley B.S., Rutherford J.D.* New onset ventricular tachycardia during pregnancy // *Int. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 33(3). — P. 409–412.
- Carabello B.A.* The pathophysiology of mitral regurgitation // *J. Heart Valve Dis.* — Vol. 9. — P. 600–608.
- Cheng T.O.* Mitral valve prolapse and hypomagnesemia: how are they casually related? // *Amer. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80, № 7. — P. 976–979.
- Chia Y.T., Yeoh S.C., Viegas O.A. et al.* Maternal congenital heart disease and pregnancy outcome // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 1996. — Vol. 22(2). — P. 185–191.
- Coghlan H.C., Natello G.* Erythrocyte magnesium in symptomatic patients with primary mitral valve prolapse: relationship to symptoms, mitral leaflet thickness, joint hypermobility and autonomic regulation // *Magnes. Trace Elem.* — 1991–1992. — Vol. 10. — № 2–4. — P. 205–214.
- Durlach J.* Primary mitral valve prolapse: a clinical form of primary magnesium deficit // *Magnes. Res.* — 1994. — Vol. 7. — № 3–4. — P. 339–340.
- Faire G., Neimann J.L., Beissel J.* Le prolapsus idiopathique de la valvule mitrale // *Coeur.* — 1980. — Vol. 11. — № 3. — P. 941.
- Goullard L., Marchand X., Decoester H. et al.* The risk of cerebrovascular complications in the combination of pregnancy and mitral valve prolapse // *Ann. Cardiol. Angeiol.* — 1987. — Vol. 36. — № 3. — P. 145–148.
- Gowda R.M., Khan I.A., Mehta N.J. et al.* Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations // *Int. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 88. — № 2–3. — P. 129–133.
- Kitlinski M., Konduracka E., Piwowarska.* Evaluation of magnesium cation levels in serum of patients with mitral valve prolapse syndrome // *Folia Med. Cracov.* — 2000. — Vol. 41. — № 3–4. — P. 17–24.
- Lichodziejewska B., Klos J., Rezler J. et al.* Symptoms of mitral valve prolapse are alleviated by correction of low serum magnesium. Placebo controlled, dou-

- ble-blind, crossover study // *Europ. Heart J.* — 1994. — Vol. 15 (Suppl.). — P. 12–14.
- O'Rourke R.A.* Syndrome of mitral valve prolapse // In: *Valvular Heart disease / J.S. Alpert, J.E. Dalen, S.H. Rahimtoola (eds.)*. — New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. — P. 157–182.
- Pereira Mde B., Timerman S., Timerman A. et al.* Staphylococcus aureus endocarditis in a puerperal woman with mitral and tricuspid valve prolapse // *Arq. Bras. Cardiol.* — 1990. — Vol. 55. — № 6. — P. 385–388.
- Ramos R.A., Vieira S.R., Ribeiro J.P.* Role of magnesium in the management of cardiopathy // *Arq. Bras. Cardiol.* — 1995. — Vol. 65. — № 5. — P. 431–435.
- Santos Iglesias L., Sanchez J., Reboso Morales J. et al.* General anesthesia with remifentanyl in two cases of emergency cesarean section // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* — 2001. — Vol. 48. 5. — P. 244–247.
- Simoes-Fernandes J., Pereira T., Carvalho J. et al.* Therapeutic effect of a magnesium salt in patients suffering from mitral valvular prolapse and latent tetany // *Magnesium.* — 1995. — Vol. 2. — P. 283–290.
- Souma T., Yokosawa T., Iwamatsu T., Irisawa T.* Successful mitral valve replacement for infective endocarditis in pregnancy // *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* — 1990. — Vol. 38. — № 6. — P. 1035–1038.

# Глава 9

## ГЕСТАЦИОННЫЙ ДИАБЕТ

**Гестационный диабет** (ГД) – любые нарушения углеводного обмена, впервые возникшие и выявленные во время беременности.

### Код МКБ-10

- **O24.4.** Сахарный диабет при беременности.

**Краткие эпидемиологические данные.** В России распространенность ГД, по данным Государственного регистра сахарного диабета, составляет 4,5%. По данным Американской диабетической ассоциации (ADA, 2004), около 7% всех беременностей (более 200 000 случаев ежегодно) осложняется ГД (от 1 до 14% в зависимости от изучаемой популяции и применяемых методов диагностики) (Gestational Diabetes Mellitus. ADA, 2004; Standards of Medical Care in Diabetes. ADA, 2005; Себко Т.В., 2003).

**Классификация.** ГД – это любая степень нарушения углеводного обмена, с началом и первым выявлением во время беременности. Он может проявляться незначительной гипергликемией натощак, постпрандиальной гипергликемией либо развитием классической клинической картины сахарного диабета с высокими цифрами гликемии.

**Диагностика. Жалобы и объективное исследование.** Жалобы зависят от степени гипергликемии. Клинические проявле-

ния в большинстве случаев отсутствуют или неспецифичны. Как правило, имеется ожирение различной степени, нередко — быстрая прибавка массы тела во время беременности. При высоких цифрах гликемии появляются жалобы на полиурию, жажду, повышение аппетита и т.д.

**Лабораторное и инструментальное исследования.** Одна из особенностей ГД заключается в том, что он часто остается нераспознанным. Поэтому диагностика ГД базируется на определении факторов риска его развития и применении тестов с нагрузкой глюкозой в группах среднего и высокого рисков. При первом визите беременной женщины к врачу необходимо оценить риск развития у нее ГД, поскольку от этого зависит дальнейшая диагностическая тактика. К группе низкого риска развития ГД относятся женщины моложе 25 лет (но данным отечественных авторов, моложе 30 лет), с нормальной массой тела до беременности, не имеющие указаний на СД у родственников первой степени родства, никогда не имевшие в прошлом нарушений углеводного обмена (в том числе глюкозурии), имеющие неотягощенный акушерский анамнез.

Для отнесения женщины в группу с низким риском развития ГД необходимо наличие всех перечисленных признаков. В этой группе женщин тестирование с применением нагрузочных тестов не проводят и ограничиваются рутинным мониторингом гликемии натощак.

По единодушному мнению отечественных и зарубежных экспертов, к группе высокого риска развития ГД относятся женщины, имеющие значительное ожирение ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), ГД в анамнезе, сахарный диабет у родственников первой степени родства, указания на нарушения углеводного обмена в анамнезе (вне беременности) (Gestational Diabetes Mellitus. ADA, 2004; Себко Т.В., 2003). Для попадания в группу высокого риска достаточно наличия одного из перечисленных признаков. Эти женщины тестируются при первом обращении к врачу (методику см. далее).

В группу со средним риском развития ГД попадают женщины, не относящиеся к группе низкого и высокого рисков: например, с незначительным избытком массы тела до беременности, с отягощенным акушерским анамнезом (крупный плод, много-

водие, аборт, гестоз, пороки развития плода, мертворождения) и др. В этой группе тестирование проводится в критические для развития ГД сроки — 24–28 нед. беременности.

Отечественные и зарубежные эксперты предлагают следующие подходы для диагностики ГД (Gestational Diabetes Mellitus. ADA, 2004; Standarts of Medical Care in Diabetes. ADA, 2005; Себко Т.В., 2003).

*Одношаговый подход* наиболее экономически оправдан у женщин с высоким риском развития ГД. Он заключается в проведении диагностического теста со 100 г глюкозы. *Двухшаговый подход* рекомендуется для группы среднего риска. При этом методе сначала выполняется скрининговый тест с 50 г глюкозы, и в случае его нарушения проводится 100-граммовый тест. Методика проведения скринингового теста такова. Женщина выпивает 50 г глюкозы растворенной в стакане воды (в любое время, не натощак), и через час определяется глюкоза в венозной плазме. Если через час глюкоза плазмы составляет менее 7,2 ммоль/л, тест считается отрицательным, и обследование прекращается. Если глюкоза плазмы равна или более 7,2 ммоль/л, показано проведение теста со 100 г глюкозы. Методика проведения теста со 100 г глюкозы предусматривает более строгий протокол. Тест выполняется утром натощак, после ночного голодания в течение 8–14 ч, на фоне обычного питания, по крайней мере, в течение 3 дней накануне исследования (не менее 150 г углеводов в день) и неограниченной физической активности. В течение теста следует сидеть, курение запрещается. В ходе теста берется венозная кровь натощак (плазма), через 1 ч, через 2 ч и через 3 ч. Диагноз ГД устанавливается, если 2 и более значений гликемии равны или превышают следующие цифры: натощак — 5,3 ммоль/л и более, через 1 ч — 10 и более, через 2 ч — 8,6 и более, через 3 ч — 7,8 ммоль/л и более. При выявлении у беременной женщины в венозной плазме высоких цифр гликемии — натощак более 7 ммоль/л и в случайной пробе крови более 11,1 и подтверждении этих значений на следующий день — проведения диагностических тестов не требуется, и диагноз ГД считается установленным.

**Дифференциальная диагностика.** Для исключения методических погрешностей определение уровня гликемии в ходе диагностических нагрузочных тестов выполняются только лабо-

раторными методами. Использование глюкометров для диагностических целей недопустимо. Любое повышение глюкозы у беременной женщины должно найти свое объяснение и требует как минимум повторного определения гликемии. Однако как следует из рекомендаций ADA (2004) и отечественных экспертов, повышение гликемии у беременной женщины позволяет отнести ее в группу высокого риска развития ГД, что подразумевает дальнейший диагностический поиск с применением нагрузочных тестов.

### **Лечение**

**Цели лечения:** стойкая компенсация углеводного обмена на протяжении всей беременности.

#### **Критерии компенсации:**

- гликемия в капиллярной крови натощак: < 5,0–5,5 ммоль/л;
- через 1 ч после еды: < 7,8 ммоль/л;
- через 2 ч после еды < 6,7–7,2 ммоль/л;
- нормальный (или ниже нормы) уровень гликированного гемоглобина.

**Немедикаментозное лечение.** Первым этапом лечения ГД является назначение диеты в сочетании с дозированными физическими нагрузками. Основные принципы диетотерапии — исключение легкоусвояемых углеводов (сахара, меда, варенья, сладостей, фруктовых соков и т.д.), а также дробный равномерный прием сложных углеводов в течение дня (3 основных и 3 промежуточных приема пищи), что предотвращает голодный кетоз. Источниками сложных углеводов являются крупы, несдобные хлебобулочные и макаронные изделия, кукуруза, бобовые, картофель. Диета должна быть богата белками (1,5 г/кг массы тела), клетчаткой, витаминами и минеральными веществами. Умеренно ограничиваются жиры (для профилактики чрезмерной прибавки массы тела). Полное голодание при беременности противопоказано! (Дедов И.И., Фадеев В.В., 1998; Себко Т.В., 2003; Gestational Diabetes Mellitus. ADA, 2004.)

**Медикаментозная терапия.** Если на диете в течение 1–2 нед. целевые значения гликемии не достигнуты, назначается инсулинотерапия. Рекомендуется использовать только генно-инженерные человеческие инсулины, данные о применении при беременности аналогов инсулина (инсулина лизпро (хумалог),

инсулина аспарт (новорапид), инсулина гларгин (лантус) и др.) ограничены. Оптимальная схема — интенсифицированная инсулинотерапия: только инсулин короткого действия (актрапид) перед основными приемами пищи 3 раза в день либо в сочетании с инсулином средней продолжительности действия (протафан) утром и/или вечером. Следует особо отметить, что при неэффективности диеты назначать пероральные сахароснижающие препараты беременным абсолютно недопустимо! Признаки макросомии при УЗИ-биометрии плода могут служить показанием для назначения инсулинотерапии беременной.

Беременным с ГД, находящимся на инсулинотерапии, необходимо ведение дневника, где регистрируются: результаты самоконтроля уровня глюкозы в крови (6–8 раз в сутки), количество углеводов на прием пищи, подсчитанных по системе хлебных единиц (ХЕ), дозы инсулина, масса тела (еженедельно), примечания (эпизоды гипогликемии, ацетонурии, артериальное давление и т. д.). Один раз в триместр исследуется уровень гликированного гемоглобина (Дедов И.И., Фадеев В.В., 1998; Себко Т.В., 2003; Gestational Diabetes Mellitus. ADA, 2004).

**Хирургическое лечение.** ГД сам по себе не является показанием для кесарева сечения или для досрочного родоразрешения до завершения полных 38 нед. гестации. Оптимальный срок родоразрешения — в течение 38-й нед. гестации (если акушерская ситуация не диктует другое). Пролонгирование беременности более 38 нед. не показано, так как увеличивает риск макросомии. Метод родоразрешения определяется акушерскими показаниями (Дедов И.И., Фадеев В.В., 1998; Федорова М.В., 2001; Себко Т.В., 2003; Gestational Diabetes Mellitus. ADA, 2004).

**Показания к госпитализации.** Госпитализация показана при первом выявлении ГД для обследования и подбора терапии, далее — в случае ухудшения течения диабета и по акушерским показаниям.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алгоритмы профилактики и лечения йододефицитных заболеваний / Под ред. Г.А. Мельниченко. — М., 2005. — 48 с.  
Дедов И.И. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.

- Дедов И.И.* Введение в диабетологию: Руководство для врачей. — М.: Берег, 1998. — 191 с.
- Дедов И.И.* Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: Методические рекомендации. — М., 2002. — 88 с.
- Герасимов Г.А. и др.* Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. — М.: Адамант, 2002. — 168 с.
- Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению узлового зоба / И.И. Дедов и др. // Клиническая тиреоидология. — 2004. — Т. 2. — № 4. — С. 47–52.
- Мельниченко Г.А. и др.* Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика: Пособие для врачей. — М.: МедЭкспертПресс, 2003. — 48 с.
- Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска / И.И. Дедов и др. — М., 2004. — 56 с.
- Себко Т.В.* Диабет и беременность // В кн.: Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. — М., 2003. — С. 364–372.
- Современные концепции клинической эндокринологии. Тезисы докладов Пятого московского городского съезда эндокринологов (23–24 марта 2006 г.). — М.: Геос, 2006. — 134 с.
- Федорова М.В.* Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М.В. Федорова, В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин. — М.: Медицина, 2001. — 288 с.
- American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // Endocr. Pract. — 2006. — Vol. 12. — № 1. — P. 63–102.
- Gestational Diabetes Mellitus. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 88–90.
- Standarts of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 4–36.



# Глава 10

## ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

### Код МКБ-10

- **E00.** Синдром врожденной йодной недостаточности:
  - **E00.0.** Неврологическая форма.
  - **E00.1.** Микседематозная форма.
  - **E00.2.** Смешанная форма.
- **E01.** Болезни щитовидной железы (ЩЖ), связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния:
  - **E01.0.** Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью.
  - **E01.1.** Многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью.
- **E02.** Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности.

**Краткие эпидемиологические данные.** По данным ВОЗ, около 2 млрд жителей Земли живут в условиях йодного дефицита. Недостаточное потребление йода угрожает здоровью более чем 100 млн россиян, в том числе создает угрозу нормальному физическому и умственному развитию 32,8 млн детей, проживающих в Российской Федерации (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др., 2004). Диффузный эутиреоидный зоб выявляется в среднем у 20% россиян. Частота узлового коллоидного

зоба, связанного с йодной недостаточностью, у женщин старше 30 лет в РФ достигает 30%.

**Классификация.** Спектр йододефицитной патологии в популяции весьма широк и включает в себя (ВОЗ, 2001):

- во внутриутробном периоде — внутриутробная гибель (аборты), мертворождения, врожденные аномалии, повышение перинатальной и детской смертности, неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие), микседематозный кретинизм (умственная отсталость, гипотиреоз, карликовость), психомоторные нарушения;
- у новорожденных — неонатальный гипотиреоз;
- у детей и подростков — нарушения умственного и физического развития;
- у взрослых — зоб и его осложнения, йод-индуцированный тиреотоксикоз;
- в любом возрасте — гипотиреоз, нарушение когнитивной функции, повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000; Герасимов Г.А. и др., 2002; Мельниченко Г.А. и др., 2005).

В данном разделе мы рассмотрим вопросы йодной профилактики и ведения женщин с диффузным эутиреоидным и узловым/многоузловым коллоидным зобом во время беременности (Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И., 2003).

### **Диагностика**

**Жалобы и объективное исследование.** Как видно из вышеприведенной классификации, клиническая картина йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) весьма вариабельна и часто неспецифична. Дефицит йода в окружающей среде приводит прежде всего к увеличению распространенности в популяции ряда заболеваний ЩЖ: в молодом возрасте (в том числе у детей и подростков) — диффузного эутиреоидного зоба, в средней возрастной группе — узлового и многоузлового коллоидного зоба, в старшей возрастной группе — функциональной автономии, в том числе многоузлового токсического зоба. При значительном увеличении щитовидной железы (ЩЖ) появляются жалобы на дискомфорт в области шеи, поперхивание, одышку, дисфонию,

дисфагию, ощущение «кома в горле». Эти жалобы особенно выражены при загрудинном расположении зоба. При пальпации ЩЖ выявляются ее диффузное увеличение ЩЖ или пальпируемые узловые образования. При диффузном зобе и узловом (многоузловом) коллоидном зобе функция ЩЖ, как правило, не нарушена; также возможно развитие субклинического и манифестного гипотиреоза. При функциональной автономии ЩЖ (диссеминированная форма или узловой/многоузловой токсический зоб) появляются симптомы тиреотоксикоза.

**Лабораторно-инструментальное исследование.** Для оценки функции ЩЖ показано определение тиреотропного гормона (ТТГ) сыворотки высокочувствительным методом. При беременности необходимо совместное определение ТТГ и свободного тироксина (СвТ4). Данные пальпации (диффузное увеличение ЩЖ различной степени, пальпируемые узлы ЩЖ) следует верифицировать с помощью ультразвукового исследования ЩЖ, во время которого можно точно оценить объем ЩЖ (в норме у женщин не более 18 мл), а также количество, размеры и экоструктуру узловых образований ЩЖ. Пальпируемые узлы ЩЖ, а также узлы размером 1 см и более по данным УЗИ ЩЖ являются показанием для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) ЩЖ с последующим цитологическим исследованием биоптата. Беременность не является противопоказанием к ТАБ.

При выявлении многоузлового коллоидного зоба в сочетании с субклиническим или манифестным тиреотоксикозом (а иногда и при эутиреозе) показана скинтиграфия ЩЖ для исключения функциональной автономии ЩЖ (исследование противопоказано при беременности). При подозрении на загрудинный зоб для исключения признаков компрессии соседних органов выполняется рентгенологическое исследование с контрастированием пищевода барием (исследование противопоказано при беременности) (Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И., 2003).

**Дифференциальная диагностика.** При диффузном зобе проводится с аутоиммунным тиреоидитом (гипертрофической формой), для которого характерно наличие в сыворотке анти-тиреоидных антител в высоких титрах, а также специфические для аутоиммунных тиреопатий изменения экоструктуры ЩЖ

(диффузная гипозоногенность). При узловых формах зоба необходима дифференциальная диагностика с другими объемными образованиями ЩЖ, которая возможна только в результате проведения ТАБ с последующим цитологическим исследованием биоптата. Наиболее часто в условиях хронического йодного дефицита при цитологическом исследовании выявляется узловый коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб, который является естественным этапом эволюции нелеченого йододефицитного диффузного зоба. При получении в результате ТАБ данных за злокачественные новообразования ЩЖ, а также при промежуточных (подозрительных) цитологических диагнозах (фолликулярная неоплазия, неоплазия из клеток Гюртле–Аскенази) показана консультация хирурга-эндокринолога (Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И., 2003).

### **Лечение**

**Цели лечения.** Основная цель лечения йододефицитных заболеваний на ранних стадиях (в том числе заболеваний ЩЖ) — обеспечить адекватное поступление йода в организм и тем самым прервать цепь патологических реакций организма, направленных на компенсацию хронического йодного дефицита. В случае развития выраженных изменений (многоузловой эутиреоидный или токсический зоб и другие последствия йодного дефицита) целями лечения являются профилактика прогрессирования имеющейся патологии и лечение осложнений.

**Немедикаментозное лечение.** Основным методом массовой профилактики ЙДЗ на территории РФ, соответствующим общепринятым международным стандартам, является употребление йодированной соли. Индивидуальная йодная профилактика и лечение в группах повышенного риска ЙДЗ проводится на фоне массовой йодной профилактики.

**Медикаментозная терапия.** Согласно рекомендациям ВОЗ и Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями, к группам повышенного риска развития ЙДЗ, требующим индивидуальной и групповой йодной профилактики фармацевтическими препаратами йода, относятся дети от 1 до 3 лет, беременные и кормящие женщины. Суточная потребность беременной женщины в йоде составляет 200 мкг по данным ВОЗ (2001) и 220 мкг по данным Национальной акаде-

мии наук (НАН) США (2001), кормящей женщины — 290 мкг (НАН, 2001). Таким образом, в период беременности и лактации женщина должна ежедневно употреблять 200 мкг йода в виде фармацевтического препарата (йодомарин, йодид, йодбаланс) или в составе минерально-поливитаминного йодсодержащего комплекса на фоне обычного употребления йодированной соли (в 1 г соли —  $40 \pm 15$  мкг).

Следует отметить, что применение биологически активных добавок с йодом во время беременности и лактации не рекомендуется. Противопоказанием для приема препаратов йода является болезнь Грейвса. Индивидуальная йодная профилактика у беременных и кормящих женщин позволяет решить одновременно несколько задач: профилактику развития (или прогрессирования) диффузного эутиреоидного зоба у женщины, а также профилактику развития ЙДЗ у плода и новорожденного. Тактика лечения диффузного эутиреоидного зоба во время беременности зависит от предшествовавшей терапии. Если женщина получала монотерапию препаратами йода (200 мкг/сут) либо комбинированную терапию препаратами йода (200 мкг/сут) и L-тироксина, то такое лечение следует продолжить и во время беременности. Если проводилась монотерапия L-тироксином, следует добавить к лечению 200 мкг йода. В любом случае проводится динамическая оценка функции ЩЖ (ТТГ, СвТ4) каждые 8 нед. (не реже 1 раз в триместр), а также объема ЩЖ. При значительном увеличении зоба и развитии гипотиреоза пациентка переводится на комбинированную терапию препаратами йода и L-тироксина. При впервые выявленном диффузном эутиреоидном зобе во время беременности показана монотерапия препаратами йода (200 мкг/сут) с регулярной оценкой функции ЩЖ. Узловой/многоузловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб (верифицированный при ТАБ) не является противопоказанием для планирования беременности, а также показанием к ее прерыванию. При выявлении узлов ЩЖ диаметром 1 см и более показана ТАБ (во время беременности). Однако если узловой зоб выявлен впервые в конце беременности, проведение ТАБ в большинстве случаев можно отложить на послеродовой период. Оперативное лечение крупного узлового коллоидного зоба, за исключением редких случаев сдавления трахеи, может

быть выполнено в плановом порядке после родов. Женщинам с эутиреоидным коллоидным узловым зобом показана индивидуальная йодная профилактика (200 мкг/сут), а также регулярная оценка функции ЩЖ (ТТГ и СвТ4 1 раз в триместр). Супрессивная терапия эутиреоидного узлового коллоидного зоба L-тироксином при беременности не проводится (Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И., 2003).

**Хирургическое лечение.** При диффузном и узловом (многоузловым) коллоидном зобе хирургическое лечение может потребоваться в случае больших размеров зоба с синдромом компрессии соседних органов или значительного косметического дефекта (редко). Хирургическое лечение является основным методом лечения декомпенсированной функциональной автономии ЩЖ. Следует отметить, что показания к оперативному лечению заболеваний ЩЖ во время беременности существенно ограничены (за исключением случаев рака ЩЖ).

**Показания к госпитализации.** Возникают в случае необходимости хирургического лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алгоритмы профилактики и лечения йододефицитных заболеваний / Под ред. Г.А. Мельниченко. — М., 2005. — 48 с.
- Дедов И.И. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
- Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы / Г.А. Герасимов и др. — М.: Адамант, 2002. — 168 с.
- Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению узлового зоба / И.И. Дедов и др. // Клиническая тиреология. — 2004. — Т. 2. — № 4. — С. 47–52.
- Мельниченко Г.А. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика: Пособие для врачей. — М.: МедЭкспертПресс, 2003. — 48 с.
- Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска / И.И. Дедов и др. — М., 2004. — 56 с.
- Современные концепции клинической эндокринологии // Тезисы докладов Пятого московского городского съезда эндокринологов (23–24 марта 2006 г.). — М.: Геос, 2006. — 134 с.
- American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // *Endocr. Pract.* — 2006. — Vol. 12. — № 1. — P. 63–102.

# Глава 11

## СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА И БЕРЕМЕННОСТЬ

**С**истемная красная волчанка (СКВ) — хроническое, прогрессирующее полисиндромное заболевание, характеризующееся генетически обусловленным несовершенством иммунорегуляторных процессов, приводящим к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам, с развитием аутоиммунного и иммунокомплексного хронического воспаления.

### Код МКБ-10

- **M32.** Системная красная волчанка.

**Этиология и патогенез СКВ** недостаточно изучены. Предполагается сочетанное воздействие факторов внешней среды (фотосенсибилизации, стресса, нарушений питания, курения), а также генетических и гормональных. Возможно, что пусковым механизмом СКВ является активация вирусов (в первую очередь ретровирусов и близких к ним).

Среди конкретных механизмов развития болезни доказано влияние иммунных нарушений в Т-клеточном репертуаре и в продукции цитокинов, которые принимают участие в активации и дифференциации В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки. Последнее ведет к гиперпродукции различных антител (в том числе и аутоантител), образованию циркулирующих им-

мунных комплексов, которые, откладываясь на базальных мембранах клеток различных органов, вызывают повреждение тканей с воспалительной реакцией и высвобождением новых антигенов, к которым формируются антитела, образуются иммунные комплексы, создавая порочный круг.

**Клиническая картина СКВ** характеризуется полиморфизмом симптомов и прогрессированием, при отсутствии лечения возможен летальный исход в связи с недостаточностью функции того или иного органа или присоединением вторичной инфекции.

*В клинической практике при постановке диагноза СКВ используются диагностические критерии Американской ревматологической ассоциации, включающие 11 признаков:*

- 1) эритема на лице («бабочка»);
- 2) дискоидная волчанка;
- 3) фотосенсибилизация;
- 4) язвы полости рта;
- 5) артрит;
- 6) серозит;
- 7) поражение почек (протеинурия 0,5 г/сут и более, наличие цилиндров в моче);
- 8) неврологические нарушения (судороги или психоз);
- 9) изменения крови:
  - а) гемолитическая анемия;
  - б) содержание лейкоцитов  $4 \times 10^9$ /л и ниже при двух исследованиях и более;
  - в) лимфопения  $1,5 \times 10^9$ /л при двух исследованиях и более;
  - г) тромбоцитопения  $100 \times 10^9$ /л;
- 10) иммунологические нарушения (LE-клетки, антитела к ДНК, антитела к Sm-антигену, ложноположительная реакция Вассермана);
- 11) антинуклеарные антитела.

При наличии любых четырех критериев диагноз СКВ считается достоверным.

СКВ поражает преимущественно женщин детородного возраста (20–30 лет). Многие годы беременность при СКВ считалась противопоказанием из-за существовавшего мнения, что она может быть причиной обострения и летального исхода за-



болевания, а также высокой частоты неонатальных осложнений. Однако совершенствование диагностики болезни, разработка современных методов ее лечения и как следствие этого улучшение прогноза заболевания позволили изменить представления о беременности при СКВ.

**Влияние беременности на СКВ.** У многих больных СКВ беременность завершается успешно и не приводит к обострению заболевания вообще или обострение не сопровождается существенным ухудшением состояния больной и легко подавляется.

Среди факторов, определяющих вероятность обострения СКВ в период гестации, первое место занимает активность заболевания на момент зачатия.

Установлено, что *наступление беременности при низкой активности СКВ в большинстве случаев не ухудшает заболевания*. На прогноз заболевания не влияют длительность болезни и дозы кортикостероидных препаратов, предшествующие наступлению гестации. Зачатие в период высокой активности волчаночного процесса с тяжелыми органными поражениями почек, центральной нервной системы, легких и сердца, тем более симптомы функциональной недостаточности любого из этих органов резко увеличивают вероятность неблагоприятного исхода и СКВ, и беременности.

Для определения степени активности СКВ применяется классификация В.А. Насоновой (1972), учитывающая ряд клинико-лабораторных показателей заболевания (табл. 11.1). Отсутствие активности СКВ или I (минимальная) степень активности позволяют разрешить беременеть больной СКВ.

«Критическими» с точки зрения обострения заболевания, когда велика вероятность активации СКВ, *являются I триместр и первая половина беременности. Заслуживают внимания и первые 2–3 месяца после родоразрешения.*

**Влияние СКВ на течение беременности.** Фертильность (способность к зачатию) у больных СКВ обычно не страдает, но тяжелые обострения заболевания и использование высоких доз кортикостероидов, умеренная почечная недостаточность вызывают субфертильность (олиго- и аменорею). К потере фертильности у больных СКВ может привести использование цитостатика циклофосфамида. Данных о влиянии других лекарственных пре-

паратов, обычно используемых при лечении СКВ, на фертильность не имеется.

СКВ может неблагоприятно сказываться на беременности и ее исходе, что проявляется повышенной частотой самопроизвольных аборт, преждевременных родов, мертворождений и гипотрофий новорожденных, а также высоким процентом аномалий родовой деятельности и послеродовых осложнений. Поздний токсикоз у беременных с СКВ встречается в 2,8 раза чаще, чем у здоровых беременных; у 18,6% больных в послеродовом и раннем послеродовом периодах возникают кровотечения. Клиника гестоза может напоминать таковую при волчаночном гломерулонефрите. Только учет клинико-лабораторной картины заболевания и времени ее проявления может быть решающим при проведении дифференциального диагноза. Различная тактика ведения больных с активным волчаночным нефритом (назначение иммуносупрессивной терапии) и гестозом (симптоматическая терапия) обуславливает практическую значимость правильной и своевременной диагностики этих состояний.

Большое значение в улучшении течения и исходов беременности и родов при СКВ имеет предшествующая гестации длительная (не менее 6–12 мес.) ремиссия заболевания.

**СКВ и антифосфолипидный синдром.** В последнее десятилетие проблема неблагоприятных акушерских исходов при СКВ приобрела новое направление, связанное с обнаружением у 30–40% больных СКВ особой группы антител – *антифосфолипидных* (АФА), к которым относятся: волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела и антитела, обуславливающие появление ложноположительной реакции Вассермана. Присутствие АФА у больных СКВ может приводить к формированию антифосфолипидного синдрома, одним из проявлений которого является привычное невынашивание беременности.

*Антифосфолипидный синдром* (АФС) впервые был описан при СКВ, а затем при некоторых других (преимущественно аутоиммунных) заболеваниях и состояниях. *Основными диагностическими критериями АФС считают:*

- венозные и артериальные тромбозы;
- привычное невынашивание беременности;
- тромбоцитопению.

Таблица 11.1

## Клинико-лабораторная характеристика активности патологического процесса при СКВ

Показатель	Степень активности		
	III	II	I
Температура тела	38 °С и выше	Менее 38 °С	Нормальная
Похудание	Выраженное	Умеренное	Незначительное
Нарушение трофики	Выраженное	Умеренное	–
Поражение кожи	«Бабочка», эритема волчаночного типа, капилляриты	Экссудативная эритема	Дискоидные очаги
Полиартрит	Острый, подострый	Подострый	Деформирующий, артралгии
Перикардит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Миокардит	Полиоочаговый, диффузный	Очаговый	Кардиосклероз, дистрофия миокарда
Эндокардит	Поражение нескольких клапанов	Поражение одного (обычно митрального) клапана	–
Плеврит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Пневмонит	Острый (васкулит)	Хронический (межуточный)	Пневмофиброз
Нефрит	Нефротический синдром	Нефритический или мочевого синдром	Хронический гломерулонефрит
Нервная система	Острый энцефалорадиоклоневрит	Энцефалоневрит	Полиневрит
Гемоглобин, г/л	Менее 100	100–110	120 и более
СОЭ, мм/ч	45 и более	30–40	16–20

Показатель	Степень активности		
	III	II	I
Фибриноген, г/л	6 и более	5	4
Альбумины, %	30–35	40–45	48–60
Глобулины:			
α <sub>2</sub> -	13–17	11–12	10–11
γ-	30–40	24–25	20–23
LE-клетки на 1000 лейкоцитов	5 и более	1–2	Единичные, отсутствуют
АНФ: титры, тип свечения	1:128 и выше Краевой	1:64 Гомогенный, краевой	1:32 Гомогенный
Антитела к нДНК, титры	Высокие	Средние	Низкие

При этом под «привычным невынашиванием беременности» подразумевается не менее двух случаев плодных потерь, не связанных с гинекологической или сугубо акушерской патологией.

Наличие одного из этих клинических признаков и повторных положительных анализов на волчаночный антикоагулянт и/или IgG-, IgM-антикардиолипиновые антитела позволяет диагностировать АФС.

Одновременное присутствие волчаночного антикоагулянта и антикардиолипиновых антител имеется у 60–80% больных. АФА могут исчезать или их титры уменьшаются в период между беременностями, а затем вновь появляться в очередную беременность.

Присутствие АФА у больных СКВ обуславливает до 90% случаев плодных потерь, при этом риск последних нарастает при наличии в анамнезе самопроизвольных выкидышей. Если гестация у беременных с АФС и не заканчивается смертью плода, которая чаще наступает в первой половине беременности, то у таких больных нередко наблюдаются поздний гестоз (в том числе пре- и эклампсия) и преждевременные роды. Описан и «послеродовой АФА-зависимый синдром», который проявляется тромбозами крупных и средних сосудов с соответствующей симптоматикой.

Таким образом, обнаружение АФА у беременных с СКВ в большинстве случаев осложняет течение беременности и послеродового периода и является одной из главных причин плодных потерь. Поэтому своевременная диагностика АФС, адекватная терапевтическая и акушерская тактика необходимы для улучшения исходов беременности у больных СКВ с сопутствующим АФС.

**Влияние СКВ на плод (неонатальная волчанка).** *Неонатальная волчанка (НВ)* — следствие пассивно приобретенного аутоиммунного заболевания, серологическими маркерами которого являются антитела к растворимым антигенам тканевых рибонуклеопротеинов — Ro/La-антитела. С НВ связано около 1% всех случаев плодных потерь при «СКВ-беременности».

Пассивная трансплацентарная передача Ro/La-антител во время беременности плоду ведет к развитию у него поражения кожи и/или сердца — двум основным признакам НВ. Редко НВ

сопровождается другими проявлениями (гепатомегалией, печеночной дисфункцией, спленомегалией, лимфоаденопатией, пневмонитом, тромбоцитопенией, анемией), которые обычно носят преходящий характер.

*Кожные высыпания* — наиболее частый синдром НВ, появляются обычно в течение первых 2 мес. жизни, типично — на лице и верхних конечностях, нередко после инсоляции или ультрафиолетового облучения по поводу неонатальной желтухи. Часто по форме сыпь представлена ограниченными округлыми пятнами и бляшками, нередко имеет сходство с подострой кожной красной волчанкой. Поражение, как правило, регрессирует в течение 6 мес., оставляя в отдельных случаях гипопигментацию.

Поражение сердца при НВ может проявляться фиброзирующим миокардитом с различными вариантами нарушения сердечной проводимости и перикардальным выпотом. Наиболее тяжелый вариант НВ — врожденная полная поперечная блокада сердца (ВППБ). ВППБ встречается редко, 1:20 000 родов, в 25% случаев сочетается с пороком развития сердца, диагностируется большей частью в последние недели беременности, хотя первые признаки поражения сердца могут быть выявлены с 18–22 нед. гестации. Приблизительно в 15% случаев ВППБ приводит к гибели плода, в 20% — возникает потребность в имплантации искусственного водителя ритма.

Терапии НВ в большинстве случаев не требует, симптоматика стихает по мере естественного выведения материнских антител (кроме ВППБ). Профилактическое назначение медикаментозных средств также не рекомендуется. Необходимость в дополнительной терапии возникает при наличии у матери ранее рожденных детей с НВ и предполагает применение высоких доз дексаметазона (как неинактивирующегося в плаценте) и плазмафереза в течение беременности.

### **Акушерская и терапевтическая тактика**

1. Наступление и вынашивание беременности у больной СКВ могут быть разрешены при клинической ремиссии или минимальной клинико-иммунологической активности заболевания (I степени, по классификации В.А. Насоновой), продолжающейся не менее 6–12 мес. до зачатия, и отсутствии симптомов функциональной недостаточности любого органа или системы.

2. Противопоказаниями для беременности при СКВ являются наличие высокой активности заболевания, симптомы волчаночного нефрита (протеинурия более 3 г/сут), нефротический синдром, почечная недостаточность (сывороточный креатинин более 130 мкмоль/л), артериальная гипертензия, недостаточный сердечно-легочный резерв, так же как функциональная недостаточность любого органа и поражение центральной нервной системы.

3. Использование медицинского аборта при СКВ как метода предупреждения обострения болезни в период гестации неоправданно. Более того, он может стать провоцирующим фактором активации СКВ. Однако терапевтический аборт показан в случаях тяжелой почечной, сердечной или легочной недостаточности у больных СКВ.

4. Наличие АФС или отдельных его синдромов у больной СКВ требует проведения повторных исследований на АФА (как на волчаночный антикоагулянт, так и на антикардиолипиновые антитела) на этапе планирования беременности и мониторинг их при наступлении последней в целях своевременной коррекции титров АФА во избежание осложнений течения заболевания и гестационного процесса.

5. У анти-Ro/La-позитивных беременных с СКВ показано повторное проведение ультразвукового исследования плода и доплерометрии пупочных сосудов после 18 нед. гестации для ранней диагностики нарушений сердечной деятельности плода и определения показаний для срочного родоразрешения.

6. Доза кортикостероидного препарата при условии стабильности состояния больной должна оставаться неизменной в течение всей беременности и не менее 2 мес. после родоразрешения. При обострении СКВ терапия кортикостероидами усиливается до адекватной степени активности болезни. Вопрос о прерывании беременности решается индивидуально.

7. Госпитализация в родильный дом должна быть не позднее 36–37 нед. гестации. В более ранние сроки при обострении течения болезни женщину целесообразно госпитализировать в ревматологический или терапевтический стационар.

8. При наличии клинических признаков активности заболевания родоразрешение производится преждевременно, что следует

учитывать при определении срока госпитализации в родильный дом. В период родов показано дополнительное парентеральное введение гидрокортизона (30–100 мг/сут) с последующим постепенным снижением этой дозы в течение 3–5 дней после родов или аборта.

9. Показаниями для оперативного родоразрешения (кесарева сечения) беременных с СКВ, кроме акушерской патологии, являются:

- высокая активность заболевания;
- наличие повторных выкидышей у больных с сопутствующим АФС с симптомами поражения центральной нервной системы;
- артериальная гипертензия.

10. *Контрацепция.* Механические барьерные методы (диафрагма, презерватив) безопасны и должны быть наиболее благоприятными средствами предупреждения беременности у больных СКВ. Внутриматочные противозачаточные средства могут применяться у больных СКВ, но в ряде случаев они ассоциируются со склонностью к кровотечениям, воспалительным и инфекционным заболеваниям тазовых органов. Использование комбинированных оральных контрацептивов, содержащих синтетические эстрогены, у больных СКВ может привести к активации СКВ, а при сопутствующем АФС — повышает риск венозных и артериальных тромбозов, поэтому их рекомендуется избегать. Прогестагены, применяемые для контрацепции, не повышают риска обострения СКВ, но могут вызывать сосудистые тромботические осложнения и нарушения менструального цикла.

11. В большинстве случаев естественное вскармливание не рекомендуют из-за передачи лекарственных препаратов с молоком.

12. Диспансерное наблюдение предусматривает выделение в группу повышенного риска женщин, страдающих СКВ, особенно в сочетании с АФС; осмотр беременной с СКВ ревматологом или терапевтом в каждом триместре беременности и после родоразрешения. Последующее курирование предполагает обследование у ревматолога не позднее, чем через 2 мес. после родов, даже при отсутствии ухудшения в самочувствии больной.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Насонов Е.Л., Шехшина С.В., Клюквина Н.Г. и др.* Новые направления фармакотерапии системной красной волчанки (опыт применения микофенолат мофетила) // *Клин. мед.* — 2002. — № 4. — С. 26–30.
- Насонов Е.Л., Иванова М.М., Аленбергова З.С. и др.* Современные подходы к оценке активности системной красной волчанки // *Клин. ревматол.* — 1995. — № 1. — С. 41–48.
- Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада-Х, 2002.
- Allisson A.C., Eugui E.M.* Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action // *Immunopharmacology.* — 2000. — Vol. 47. — P. 85–118.
- Bardsley-Elliot A., Noble S., Foster R.H.* Mycophenolate mofetil // *BioDrugs.* — 1999. — Vol. 12. — P. 363–410.
- Intravenous immune globulin: drug information* // *UpToDate.* — 2001. — Vol. 9. — № 1.
- Jayne D.* Non-transplant uses of mycophenolate mofetil // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 1999. — Vol. 8. — P. 563–67.
- Pyne D., Ehrenstein M., Morris V.* The therapeutic uses of intravenous immunoglobulin in autoimmune rheumatic diseases // *Rheumatology.* — 2002. — Vol. 43. — P. 367–374.
- Schur P.H.* General symptomatology and diagnosis of systemic lupus erythematorus // *UpToday.* — 2002. — Vol. 10. — № 2.
- Schur P.H.* Overview of the therapy and prognosis of systemic lupus erythematorus // *UpToday.* — 2002. — Vol. 10. — № 2.
- Schur P.H.* Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematorus // *UpToday.* — 2002. — Vol. 10. — № 2.

## Глава 12

### СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

**С**истемная склеродермия (ССД) — заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани, которое характеризуется прогрессирующим фиброзом кожи, внутренних органов (сердца, легких, желудочно-кишечного тракта, почек), распространенными сосудистыми нарушениями и иммунологическими сдвигами.

#### **Код МКБ-10**

- **М30–М36.** Системные поражения соединительной ткани.

Среди больных ССД преобладают женщины в соотношении к мужчинам 3,9:1, а в репродуктивном возрасте это соотношение возрастает до 10:1.

В последнее десятилетие совершенствование диагностики ССД, раннее и адекватное ее лечение улучшили прогноз заболевания, увеличили продолжительность жизни больных и привели к возрастанию в структуре экстрагенитальной патологии числа беременных и рожениц, страдающих ССД.

Плодовитость женщин, больных ССД, не отличается от плодовитости женщин в популяции, однако при наличии почечных осложнений значительно снижается.

**Этиология и патогенез.** В основе свойственного ССД генерализованного фиброза лежат гиперфункция фибробластов,

повышение биосинтеза коллагена, в меньшей степени — других компонентов соединительной ткани, увеличение неофибриллогенеза по эмбриональному типу, изменения соединительнотканного матрикса.

Не менее важным звеном патогенеза ССД являются нарушения микроциркуляции и поражение микроваскулярных структур по типу облитерации.

Благодаря детальным клинико-морфологическим и функциональным исследованиям было показано, что периферический синдром Рейно — ранний и характерный признак ССД — имеет свой «внутренний» эквивалент в виде висцерального (легкие, сердце, почки) синдрома Рейно.

Свойственные ССД вазоспастические реакции в сочетании с поражением микрососудов лежат в основе развития некрозов пальцев, легочной гипертензии, ишемических изменений миокарда и острой склеродермической нефропатии, определяя в значительной степени прогноз заболевания. Именно микроциркуляторное русло является органом-мишенью и важнейшим местом реализации патологического процесса при ССД, что проявляется повреждением эндотелия, пролиферацией гладкомышечных клеток, нарушениями собственно микроциркуляции и реологических свойств крови, микротромбозами и развитием характерной склеродермической микроангиопатии.

Важную роль играют нарушения клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Иммунофлюоресцентным методом при ССД определяют высокий процент антинуклеарных и антинуклеолярных антител, идентифицируются специфические для ССД аутоантитела — антицентромерные антитела (АЦА) и антитопоизомера-антитела (АТА), а также антитела к различным компонентам соединительной ткани (коллагену, ламинину), что отражает механизмы взаимодействия иммунной, соединительнотканной и микроциркуляторной систем.

Имеют значения генетические факторы: семейные случаи ССД и близких заболеваний. Обсуждается мультифакториальная теория наследования, когда наследуемая предрасположенность реализуется лишь при воздействии на организм неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов.

**Классификация.** Выделяют *три основных варианта течения:*

- 1) *острое* (быстро прогрессирующее);
- 2) *подострое* (умеренно прогрессирующее);
- 3) *хроническое* (медленно прогрессирующее).

Они отличаются друг от друга по началу и клинической картине, эволюции и прогнозу. Если при остром течении отчетливо доминирует быстро прогрессирующий фиброз, то при подостром чаще имеются черты иммунного воспаления (по клинико-лабораторным и морфологическим данным); при хроническом течении, которое нередко дебютирует многолетним синдромом Рейно, преобладают сосудистые нарушения.

Согласно отмеченной выше закономерности, относительно доброкачественное хроническое течение чаще имеет начало в молодом возрасте. Отчетливы различия и в выживаемости больных. В частности, 10-летняя выживаемость при хроническом течении составляет 84%, при подостром – 61%, а при остром равняется нулю, что позволяет считать характер течения ССД важным прогностическим маркером заболевания.

Международная классификация ССД предусматривает выделение *двух основных клинических форм заболевания* в зависимости от распространенности кожных проявлений: диффузной и лимитированной.

*Диффузная склеродермия* характеризуется распространенным поражением кожи с одновременным (в течение года) развитием синдрома Рейно, ранним и частым поражением легких, почек, пищеварительного тракта и миокарда, наличием антитопоизомеразных (в 30%) и отсутствием антицентромерных антител, деструкцией капилляров (при капилляроскопии).

*Лимитированная склеродермия* характеризуется ограниченным поражением кожи (кисти рук, лицо, стопы, иногда предплечья), длительным синдромом Рейно, кальцинозом, телеангиэктазиями, поздним развитием легочной гипертензии, наличием антицентромерных антител (в 70%), дилатацией капилляров.

Обсуждается возможность выделения третьей формы ССД, перекрестной с ревматоидным артритом (ССД+РА), дерматомиозитом или полимиозитом (ССД+ДМ/ПМ) и др. Отдельно выделяется *ювенильная склеродермия*.

*Различают три стадии болезни:*

- 1-я стадия* — начальные проявления (преимущественно суставные при подостром и вазоспастические при хроническом течении), наиболее перспективная в отношении лечения;
- 2-я стадия* — генерализация, когда имеется полисиндромность и полисистемность поражения с вовлечением многих органов и систем в патологический процесс (эффект лечения менее отчетлив);
- 3-я стадия* — далеко зашедшие изменения (терминальная стадия с преобладанием тяжелых склеротических, дистрофических или сосудисто-некротических поражений), нередко с недостаточностью одного или более органов; эта стадия наиболее неблагоприятна в отношении лечения и прогноза.

Кроме того, выделяют *три степени активности склеродермического процесса:*

- 1) минимальная, наблюдающаяся в основном при хроническом течении болезни и при подостром в случае достижения эффекта от лечения;
- 2) умеренная, характерная обычно для подострого процесса и обострения хронического;
- 3) высокая или максимальная, свойственная острому и подострому варианту течения ССД.

Они различаются по характеру, остроте и выраженности клинических и лабораторных тестов; лабораторные показатели более «подвижны» и имеют большее значение при определении активности и динамики процесса.

**Диагностические признаки ССД**

**Основные**

*Периферические:*

- синдром Рейно;
- склеродермическое поражение кожи;
- суставно-мышечный синдром (с контрактурами);
- остеолиз;
- кальциноз.

*Висцеральные:*

- базальный пневмосклероз;
- крупноочаговый кардиосклероз;
- склеродермическое поражение пищеварительного тракта;
- острая склеродермическая нефропатия.

*Лабораторные:*

- специфические АНА (анти-СКЛ-70 и антицентромерные антитела).

*Дополнительные*

*Периферические:*

- гиперпигментация кожи;
- телеангиэктазии;
- трофические нарушения;
- полиартралгии;
- полимиалгии, полимиозит.

*Висцеральные:*

- лимфоаденопатия;
- полисерозит (чаще адгезивный);
- хроническая нефропатия;
- полиневрит, поражение ЦНС.

*Общие:*

- потеря массы тела (более 10 кг);
- лихорадка (чаще субфебрильная).

*Лабораторные:*

- увеличение СОЭ (более 20 мм/ч);
- гиперпротеинемия (более 85 г/л);
- гипергаммаглобулинемия (более 23%);
- антитела к ДНК;
- ревматоидный фактор.

Определенный набор выделенных основных и вспомогательных диагностических признаков заболевания позволяет поставить диагноз «достоверной» и «вероятной» ССД.

Для достоверного диагноза ССД достаточно наличия любых трех основных критериев или одного из них (если это склеродермическое поражение кожи, остеолиз ногтевых фаланг или характерное поражение пищеварительного тракта) в сочетании с тремя и более вспомогательными критериями. Меньшее количество симптомов позволяет поставить лишь предполагаемый («вероятный») диагноз заболевания, требующий дальнейшего уточнения.

Течение ССД отличается неуклонным прогрессирующим, хотя скорость прогрессирования и активность процесса различны, что обуславливает в значительной степени прогноз заболевания. Основными факторами, определяющими прогноз больных ССД, являются характер течения и выраженность висцеральной патологии (почек, сердца, легких и др.), а также проводимая терапия.

**Влияние беременности на течение системной склеродермии.** Беременность и ее исходы в большинстве случаев (78%) не вызывают ухудшения состояния больных ССД. Обострения и ухудшения течения ССД в связи с беременностью наблюдаются у 22% больных.

Обострения возникают чаще в первой половине беременности, реже — после исходов беременностей (как после родов, так и после аборт и, как правило, не в первые дни, а через 1–2 мес. после прекращения беременности).

Снижение частоты обострений ССД во II и III триместрах беременности, вероятно, объясняется увеличением количества кортикостероидных гормонов и продолжительностью их циркуляции в материнском организме в эти периоды гестации в связи с замедлением метаболизма кортикостероидов и началом функционирования надпочечников плода.

Основными факторами, определяющими риск возникновения обострения, являются наличие к моменту зачатия признаков активности склеродермического процесса и подострый характер его течения. Так, у больных с низкой активностью обострения отмечаются в 4,5 раза реже, чем у больных с умеренной и высокой степенями активности. Частота обострений в зависимости от характера течения болезни свидетельствует о том, что у больных с хроническим течением они возникают реже; частота их в 3,5 раза меньше, чем у больных с подострым течением. В абсолютном большинстве случаев обострения сопровождаются поражением одной или двух органных систем (соответственно в период гестации — 76% всех случаев обострений, после родоразрешения — 88%).

Обострения наиболее часто представлены: симптомами поражения кожи (в виде усиления распространенности и выраженности плотного отека, индурации кожи, гиперпигментации и увеличением телеангиэктазий); сосудистыми и вазоспастиче-

скими нарушениями, которые характеризуются утяжелением и учащением атак синдрома Рейно и связанных с ним трофических нарушений, вплоть до появления множественных изъязвлений и сухих некрозов; поражением опорно-двигательного аппарата с появлением экссудативного полиартрита, синовита, периартрита, сгибательных контрактур и миозита.

Обострение процесса со стороны внутренних органов выражается поражением сердца с нарушением ритма и проводимости, формированием склеродермического порока сердца, перикардита и др. Поражение почек проявляется мочевым синдромом (в виде протеинурии более 0,5 г/сут, цилиндрурии), а также у части больных развитием истинной склеродермической почки. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются усиление дисфагии вплоть до рвоты, признаки рефлюкс-эзофагита, поражение кишечника с нарушением функций всасывания.

Возможны гематологические нарушения, такие как лейкопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, полиаденопатия.

Из биохимических показателей наиболее частыми и характерными признаками активности процесса служат гиперпротеинемия и гипергаммаглобулинемия. Определяются патологические величины СРБ, ДФА, серомукоида и других острофазовых белков, которые, будучи неспецифическими, тем не менее отражают выраженность воспаления и должны учитываться при контроле за эффективностью лечения.

Наиболее информативны иммунологические нарушения. При иммуноэлектрофорезе обнаруживают увеличение IgG (реже классов А и М). Более чем у  $2/3$  больных определяется ревматоидный и/или антинуклеарный фактор, причем у части из них в среднем и иногда высоком титре; у 10% больных обнаруживают LE-клеточный феномен и антинуклеарные антитела, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

При проведении капилляроскопии ногтевого ложа и широкопольной биомикроскопии конъюнктивы в период обострения заболевания у больных выявляются «активный» тип склеродермической картины с появлением выраженных бессосудистых полей, геморрагий, расширения и деформации капиллярных петель.

Обострения ССД, как правило, не наблюдаются ни в одном из тех случаев, когда к моменту беременности констатируется



клинико-лабораторная ремиссия (в том числе индуцированная терапией). У больных, получавших лечение преднизолоном вплоть до беременности, обострения возникают обычно реже и носят менее тяжелый характер.

Динамическое наблюдение больных, продолжение и коррекция дозы преднизолона во время гестационного периода и лечение другими препаратами имеют большое значение в поддержании ремиссии, предупреждении и купировании обострений.

Таким образом, течение ССД на фоне гестации, риск и тяжесть обострений определяются активностью заболевания при зачатии, характером течения склеродермического процесса, а также проводимой терапией.

**Влияние системной склеродермии на течение беременности и плод.** Около половины больных ССД имеют нарушения менструальной функции в виде позднего менархе, олигоопсомеи, аменореи с возникновением дисфункциональных маточных кровотечений. Частота их возникновения и выраженность коррелируют со степенью активности склеродермического процесса и характером его течения. Более тяжелые и стойкие нарушения наблюдаются у больных с подострым течением ССД и у больных с высокой степенью активности процесса. Патология менструальной функции возникает впервые или становится более тяжелой (вплоть до аменореи) на фоне клинически выраженного обострения склеродермического процесса. При снижении активности процесса и в ремиссии заболевания наблюдается восстановление менструальной функции.

Как правило, больные не испытывают затруднений в достижении зачатия. Наблюдаются случаи беременности при сохраняющейся выраженной активности склеродермического процесса и дисменорее.

Беременность у больных с таким тяжелым экстрагенитальным заболеванием, как ССД, относится к категории высокого риска и требует тщательного ведения. Отмечается определенная группа осложнений, которые превышают частоту осложнений у женщин в популяции в 2–3 раза. Это угрожающее прерывание беременности в I (29,2%) и II (16,1%) триместрах, неразвивающаяся беременность (9%), самопроизвольные выкидыши в I и во II триместрах (17%), угроза преждевременных родов

(18,1%) и преждевременные роды (42%), ранние (18,9%) и поздние (29,2%) токсикозы, осложнения родового акта (36,2%).

В 83% случаев беременность у больных ССД завершается родами жизнеспособным плодом, а в 17% случаев самопроизвольными выкидышами. Из всех беременностей, закончившихся родами, в 58% они, как правило, своевременные (после 37 нед. беременности) и в 42% — преждевременные (на 37-й неделе гестации и ранее). В 88% случаев родоразрешение производится через естественные родовые пути, а в 12% — путем кесарева сечения (чаще по акушерским показаниям — предлежание плаценты, узкий таз, поперечное положение плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты).

Наблюдаются следующие *осложнения родового акта*: развитие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности.

Исходы беременности в значительной мере определяются степенью активности заболевания на момент зачатия и характером течения ССД. Так, большой процент потерь беременности (30%) отмечается у больных с высокой и умеренной степенями активности процесса, при отсутствии потерь беременностей среди больных с низкой активностью. Частота преждевременных родов у больных с высокой активностью в 2 раза выше, чем среди больных с низкой активностью (20 и 40% соответственно).

Исходы беременности зависят также и от характера течения склеродермического процесса. У больных с подострым течением потери беременности и преждевременные роды обычно в 3–4 раза больше, чем у больных с хроническим течением ССД.

Некоторые клинические признаки склеродермии осложняют и создают дополнительные проблемы во время беременности и родов для женщины и врача. Так, сужение и малая растяжимость тканей ротового отверстия затрудняют введение интубационной трубки, сгибательные контрактуры верхних конечностей препятствуют внутривенным манипуляциям, затрудняют уход за ребенком, контрактуры тазобедренных суставов мешают родоразрешению через естественные родовые пути.

Осложнения послеродового периода нечасты.

Доношенные дети рождаются в удовлетворительном состоянии, с массоростовыми показателями, не отличающимися от популяционных, имеют гармоничное физическое, статико-моторное и нервно-психическое развитие. Отклонения наблюдаются у недоношенных детей.

*Основными формами патологии плода* и новорожденного в перинатальном периоде, встречающимися в различных сочетаниях, являются хроническая внутриутробная гипоксия плода, гипотрофия плода, недоношенность и связанные с нею синдромы нарушения ранней адаптации, острая гипоксия плода в родах в результате отслойки нормально расположенной плаценты. Средняя масса недоношенных новорожденных составляет менее 2500 г, у доношенных — 3400 г. Оценка по шкале Апгар при рождении снижена до 6–7 баллов. В дальнейшем недоношенные дети и те, которые рождаются в состоянии асфиксии разной степени тяжести, имеют отклонения в течении раннего адаптационного периода, на первом году жизни — задержку в физическом и нервно-психическом развитии, повышенную заболеваемость.

Неонатальные исходы определяются активностью склеродермического процесса и характером его течения у матери. Недоношенные дети и дети с признаками гипоксии и гипотрофии достоверно чаще рождаются у больных с подострым течением и имеющих высокую и умеренную степени активности в начале беременности, у которых, как правило, беременность протекает с осложнениями, при сочетании ряда патогенных факторов в системе «мать—плацента—плод» (таких как угроза прерывания в I и II триместрах, угроза преждевременных родов, гестозы, явления плацентарной недостаточности, хроническая внутриутробная гипоксия плода и др.).

### **Акушерская и терапевтическая тактика**

1. Вопрос о возможности сохранения беременности определяется степенью риска беременности для женщины.

К *1-й степени риска* относятся больные с хроническим течением болезни в стадии ремиссии.

Ко *2-й степени риска* относятся больные с хроническим течением болезни в стадии обострения и больные с подострым течением в стадии ремиссии.

К *3-й степени риска* относятся больные с подострым течением болезни в стадии обострения.

К *4-й степени риска* относятся больные с острым течением склеродермии, высокой степенью активности, с поражением почек по типу истинной склеродермической почки и с функциональной недостаточностью внутренних органов, артериальной или легочной гипертензией.

При 1-й и 2-й степенях риска беременность допустима.

При 3-й степени риска беременность относительно противопоказана.

При 4-й степени риска беременность абсолютно противопоказана.

2. Аборт в I триместре и прерывание беременности в более поздние сроки могут вызвать обострение системной склеродермии. При необходимости прерывания беременности после 13 нед. предпочтительны малое кесарево сечение или использование простагландинов.

3. Больные ССД во время гестационного периода должны динамически наблюдаться совместно терапевтом (ревматологом) и акушером-гинекологом. Осмотры рекомендуется проводить не реже 1 раз в месяц, лабораторное исследование не менее 1 раз в триместр. После родов показано обследование у ревматолога не позднее, чем через 2 месяца.

4. Проводившаяся до беременности терапия кортикостероидами должна быть продолжена в поддерживающей дозе 10–15 мг/сут. При обострении процесса доза кортикостероидов может быть увеличена до 20 мг в I триместре и до 30 мг со II триместра; если требуются более высокие дозы гормонов, вопрос о пролонгировании беременности решается индивидуально.

На протяжении всей беременности больным ССД необходимо проводить адекватную комплексную терапию сосудистыми препаратами с применением вазодилататоров, антиагрегантов, антикоагулянтов, а также неспецифическими средствами, улучшающими метаболизм тканей.

5. Госпитализация показана в I триместре беременности для решения вопроса о возможности пролонгирования беременности, а позже — при возникновении обострения ССД или появлении осложнений в течении беременности.

6. Родоразрешение проводится преимущественно через естественные родовые пути. ССД не является показанием для кесарева сечения. Необходимость в оперативном родоразрешении возникает по акушерским показаниям.

7. Женщины, страдающие ССД, нуждаются в особых условиях во время беременности и родов. Поскольку охлаждение организма может вызвать обострение синдрома Рейно и другие нежелательные вазоспастические реакции, рекомендуется все манипуляции им производить в теплом помещении, вводить в вену только подогретые растворы, во время родов обувать роженец в утепленные носки.

8. Все больные ССД в репродуктивном возрасте должны быть полностью информированы о характере и степени связанного с беременностью риска для себя и потомства и получать рекомендации по контрацепции. Оральные гормональные противозачаточные средства женщинам, страдающим ССД, противопоказаны. Контрацепцию рекомендуется осуществлять внутриматочными средствами (спираль) и барьерными методами (диафрагма, презерватив).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алекперов Р.Т.* Лечение системной склеродермии // Российский медицинский журнал. — 2002. — № 10 (22). — С. 1035–1041.
- Соколова М.Ю., Шехтман М.М.* Системная склеродермия и беременность // Врач. — 1997. — № 10. — С. 20.
- Шехтман М.М., Гусева Н.Г., Соколова М.Ю.* Системная склеродермия и беременность // Вестник акушера-гинеколога. — 1994. — № 2. — С. 25–29.
- Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада-Х, 2002.
- Black C.M.* General approach to the treatment of scleroderma // UpToDate. — 2002. — Vol. 1. — № 1.
- Black C.M.* Organ-based therapy in scleroderma // UpToDate. — 2002. — Vol. 10. — № 1.
- Kaye S.A.* Treatment of gastrointestinal disease in scleroderma // UpToDate. — 2002. — Vol. 10. — № 1.
- Subcommittee for Scleroderma Criteria of The American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma) // Arthritis Rheum. — 1980. — Vol. 23. — P. 581–590.

# Глава 13

## РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

**Р**евматоидный артрит (РА) — хроническое системное соединительнотканное заболевание с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита с быстрым развитием функциональных нарушений в них.

### Код МКБ-10

- **M05.** Серопозитивный ревматоидный артрит.
- **M06.** Другие ревматоидные артриты.

**Этиология и патогенез РА.** Этиология РА не установлена, существует множество факторов, которые могут расцениваться как предрасполагающие к РА: половой, возрастной, семейный, эндокринные, метаболические, социально-экономические, инфекционные (стрептококки группы В, микоплазмы, и особенно вирус Эпштейна—Барр). В развитии болезни важное значение имеет и генетическая предрасположенность к РА, обуславливающая повышенную частоту заболевания среди родственников больных.

Основой патогенеза РА является нарушение гуморального иммунитета — гиперпродукция аутоантител к различным типам коллагена, в том числе и к тем, которые обнаруживаются в хряще. Особое значение при этом придается наличию ревматоид-

ных факторов, являющихся антителами к Fc-фрагментам IgG, поскольку с их наличием связывается тканевое повреждение при РА.

Наиболее изучены механизмы основного проявления РА — *синовита*. Гипотетический этиологический фактор повреждает клетки синовиальной оболочки сустава, что приводит к развитию клеточной пролиферации, паннуса, костных эрозий и характерных клинических признаков хронического прогрессирующего артрита.

Патогенез большинства внесуставных (системных) проявлений РА связан с развитием иммунокомплексного васкулита, а также, возможно, с непосредственным повреждением тканей sensibilizированными лимфоцитами или аутоантителами.

Основу **клинической картины** РА составляет суставной синдром. Ревматоидный процесс локализуется преимущественно в периферических суставах в виде симметричных артритов конечностей и часто сопровождается поражением околосуставных тканей (связок, сумок и капсул сустава, сухожилий и мышц). Суставной процесс носит рецидивирующий и прогрессирующий характер. С каждым последующим обострением в процесс вовлекаются новые суставы, вследствие чего один сустав находится в более ранней, а другой — в более поздней стадии поражения. При РА могут поражаться и внутренние органы (легкие, сердце, сосуды, почки, нервная система), а также глаза, кожа и др.

*В диагностике РА широкое распространение получили критерии Американской ревматологической ассоциации (пересмотр 1987 г.), включающие 7 признаков:*

- 1) утренняя скованность в течение 1 ч в последние 6 нед.;
- 2) припухлость 3 суставов и более в течение 6 нед.;
- 3) припухлость запястий, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов в течение 6 нед. и более;
- 4) симметричность припухания суставов;
- 5) наличие подкожных ревматоидных узелков;
- 6) обнаружение ревматоидного фактора в сыворотке крови;
- 7) типичные рентгенологические изменения суставов кистей (эрозии, околосуставной остеопороз).

Наличие, по крайней мере, четырех из семи критериев позволяет диагностировать РА.

Как и при большинстве ревматических заболеваний, РА болеют преимущественно женщины, соотношение больных РА мужчин и женщин составляет 1:3–5 (что меньше, чем при СКВ, где это соотношение составляет 1:8–9). Средний возраст начала заболевания для женщин равняется 40,8 года, что является одной из причин меньшей значимости РА в акушерской практике, чем СКВ.

**Влияние беременности на ревматоидный артрит.** Изучение влияния беременности на РА позволило установить, что беременность у больных РА способствует развитию ремиссии заболевания, которая встречается в 54–95% случаев (в среднем у 77% больных). Клиническое улучшение отмечается уже в течение первых 3 мес. беременности и на протяжении всего гестационного периода. При этом уменьшаются не только явления артритов, боль и скованность в суставах, но и улучшаются другие клинические параметры, отражающие активность заболевания. Улучшение течения заболевания при беременности связывают как с изменением иммунологического статуса, так и с гормональной перестройкой (образованием ряда специфически связанных с беременностью факторов, повышением уровней различных гормонов) в организме беременной.

Отсутствие ремиссии и ухудшение течения РА в гестационном периоде можно ожидать у больных с тяжелым вариантом заболевания с выраженными системными проявлениями болезни (поражением легких, почек, сердца и др.). С окончанием беременности у 80% больных в течение первых 3 мес. наблюдается рецидив РА, по активности аналогичный таковому до гестации. Подобная тенденция изменения активности РА прослеживается и при последующих беременностях больной.

**Влияние ревматоидного артрита на беременность и плод.** У больных РА часто развивается субфертильность, что объясняют, главным образом, самим заболеванием.

Причиной осложненного течения беременности может быть высокая активность РА в течение гестации, потребовавшая «агрессивной» терапии, которая, в свою очередь, может оказывать негативное влияние на развитие гестации и родов. Неблагоприятные исходы беременности могут наблюдаться и у больных РА, серопозитивных по антифосфолипидным антителам и/или



Ro/La-антителам, с которыми (как ранее указывалось) связано формирование вторичного антифосфолипидного синдрома и синдрома Шегрена. Осложнения гестации при этом аналогичны рассмотренным у беременных с СКВ (см. выше).

Несомненно, однако, что при отсутствии активности РА в течение беременности случаи срочных неосложненных родов с рождением здорового доношенного ребенка довольно часты.

### **Акушерская и терапевтическая тактика**

1. Беременность у женщин больных РА возможна при низкой активности заболевания.
2. Противопоказаниями для беременности при РА являются высокая активность заболевания с системными поражениями (почек, легких, сердца и признаками их функциональной недостаточности), амилоидоз почек. Относительным противопоказанием служит асептический некроз головок бедренных костей.
3. Диспансерное наблюдение предусматривает выделение в группу риска беременных с РА и сопутствующим АФС, а также с синдромом Шегрена (последний — из-за повышенного риска неонатальных осложнений). Осмотр беременной с РА ревматологом проводится не реже одного раза в каждом триместре, после родоразрешения и через 2–3 мес. после родоразрешения.
4. При стойкой ремиссии заболевания в период беременности возможны уменьшение дозы принимаемых лекарственных препаратов и их временная отмена до окончания гестации.
5. Сроки госпитализации в родильный дом определяются совместно акушером и терапевтом (ревматологом).
6. Показанием для родоразрешения кесаревым сечением может быть наличие поражения тазобедренных суставов с нарушением их функции.
7. Методом выбора контрацепции у больной РА может быть применение оральных контрацептивов благодаря установленному факту, что применение женщинами противозачаточных гормональных средств снижает заболеваемость РА в 2 раза, а у больной РА способствует ремиссии заболевания. Для предупреждения беременности возможно

использование и механических барьерных, и внутриматочных средств.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Насонов Е.Л.* Противовоспалительная терапия ревматических болезней. — М.: М-СИТИ, 1996. — 345 с.
- Насонов Е.Л., Чичасова Н.В.* Ревматоидный артрит: терапевтические перспективы // *Врач.* — 1999. — № 5. — С. 7–10.
- Решетняк Д.В., Насонов Е.Л.* Новые направления лечения ревматоидного артрита: механизмы действия и клиническая эффективность лефлуномида // *Научно-практическая ревматология.* — 2001. — № 5. — С. 39–45.
- Сигидин Я.А., Лукина Г.В.* Ревматоидный артрит. — М.: АНКО, 2001. — 328 с.
- Чичасова Н.В., Насонова М.Б., Степанец О.В. и др.* Современные подходы к оценке активности ревматоидного артрита // *Тер. архив.* — 2002. — № 5. — С. 57–60.
- American College of Rheumatology And Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39. — P. 713–722.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 328–346.
- Amrett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.
- Breedveld F.C., Dayer J.-M.* Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59. — P. 841–849.
- Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al.* Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61. — P. 290–297.
- Feldman M., Brennan F., Maini R.N.* Role of cytokines in rheumatoid arthritis // *Ann. Rev. Immunol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 397–440.
- Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al.* American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1993. — Vol. 36. — P. 729–740.
- Felson DT, Anderson JJ, Meenan R.F.* Use of short-term efficacy/toxicity trade offs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials // *Arthritis Rheum.* — 1992. — Vol. 35. — P. 1117–1125.
- Fries J.F., Spitz P.W., Young D.Y.* The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire, Disability Pain Scale // *J. Rheumatol.* — 1982. — Vol. 9. — P. 789–793.

- Harris E.D.Jr.* Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 1277–1289.
- O'Dell J.R.* Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 283–285.
- Management of Early Rheumatoid Arthritis. A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- Pinals R.S.* Drug therapy in Felty's syndrome // *UpToDate.* — 2002. — Vol. 20. — P. 2.
- Pincus T., Ferraccioli G., Sokka T. et al.* Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 // *Rheumatology.* — 2002. — Vol. 42. — P. 1346–1356.
- Quin MA, Conaghan PC, Emery P.* The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? // *Rheumatology.* — 2001. — Vol. 40. — P. 1211–1230.
- Ritchie D.M., Boyle J.A., McInnes J.M. et al.* Clinical studies with an articular index for assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis // *Q. J. Med.* — 1968. — Vol. 37. — P. 393–406.
- Van der Heijde D.M.F.M., van't Hof M.A., van Riel P.L.C.M et al.* Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1992. — Vol. 51. — P. 177–181.
- Van Gestel A.M., Prevoo M.L.L, van't Hof M.A. et al.* Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39. — P. 34–40.
- Mandil L.A., Esdaile J.M.* Adult Still's disease // *UpToDate.* — 2003. — Vol. 2. — № 3.
- Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al.* Preliminary criteria for classification of adult Stills disease // *J. Rheumatol.* — 1992. — Vol. 29. — P. 424–435.

# Глава 14

## БОЛЕЗНЬ ШЕГРЕНА И БЕРЕМЕННОСТЬ

**Болезнь Шегрена** — системное заболевание секретирующих эпителиальных желез с преимущественным поражением слюнных и слезных, а также желудка, верхних дыхательных путей и влагалища.

### Код МКБ-10

- **M35.0.** Сухой синдром (Шегрена).

Болезнь и синдром Шегрена обычно встречаются у женщин (около 95%) в возрасте 30–60 лет.

Для распознавания заболевания используют *триаду признаков*:

- 1) сухой кератоконъюнктивит;
- 2) ксеростомия и/или паренхиматозный паротит;
- 3) какое-либо заболевание, патогенез которого обусловлен аутоиммунным процессом.

Наличие только двух первых признаков позволяет поставить диагноз «сухого синдрома», или первичного синдрома Шегрена, а всех трех — болезни Шегрена (или вторичного синдрома Шегрена).

Отмечается сочетание болезни с типичным ревматоидным артритом, диффузными болезнями соединительной ткани, различными аутоиммунными болезнями, такими как тиреоидит

Хошимото, хронические заболевания печени с аутоиммунными механизмами, особенно с первичным билиарным циррозом печени. В патологический процесс вовлекаются и другие экзогенные железы: верхних дыхательных путей, начиная с носовых ходов, носоглотки, трахеи, бронхов с развитием пневмонии; желудочно-кишечного тракта с развитием гистаминрезистентного ахилесического гастрита; гениталий — в виде вульвитов, вагинитов, цервицитов и др.

**Этиология и патогенез** болезни Шегрена изучены недостаточно. Наиболее распространено мнение об аутоиммунном генезе как болезни, так и синдрома Шегрена в связи с обширной лимфоидной (прежде всего В-лимфоцитарной) инфильтрацией пораженных слюнных и слезных желез, обнаружением циркулирующих аутоантител к клеткам эпителия протоков слюнных желез, IgM, ревматоидных факторов, продуцируемых в лимфоидных инфильтратах слюнных и других желез. У многих больных выявляют гиперпротеинемию и гипергаммаглобулинемию с повышением количества иммуноглобулинов всех классов.

Для болезни Шегрена характерен широкий спектр органоспецифических аутоантител, таких как антитела к тироглобулину, к эпителию париетальных клеток желудка; отмечается положительный тест Кумбса. Наблюдаются разнообразные нарушения клеточного иммунитета, характерные для той или иной болезни, с которой синдром сочетается.

Развитие многообразных иммунных нарушений в настоящее время связывают с иммуногенетическими особенностями. Значение генетического предрасположения подтверждается обнаружением повторных заболеваний в семьях.

**Взаимное влияние заболевания и беременности и акушерская тактика.** В большинстве случаев при болезни Шегрена беременность и роды протекают благополучно, без осложнений, не наблюдается самопроизвольного прерывания беременности. Беременность существенно не отражается на течении болезни, прогрессирование ее не наблюдается.

Состояние детей при рождении и их дальнейшее развитие не страдают. Но несмотря на это все больные этим заболеванием должны быть госпитализированы в ранние сроки беременности для уточнения диагноза, выявления особенностей течения бо-

лезни и решения вопроса о возможности продолжения беременности и выработке тактики лечения.

При сочетании синдрома Шегрена с системной склеродермией, системной красной волчанкой и другими диффузными заболеваниями соединительной ткани тактика ведения беременных и рожениц зависит от активности последних.

Больные с суставно-висцеральными формами в стадии ремиссии и с сохранной функцией внутренних органов могут продолжать беременность, поскольку обострение во время беременности происходит редко. При снижении функций внутренних органов беременность противопоказана.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н.* Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена // В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. — М.: Медицина, 2001. — С. 112–131.
- Creamer P., Hochberg M.C.* Classification and diagnosis of Sjogren syndrome // Up-ToDay. — 2002. — Vol. 10. — P. 2.
- Vitali C., Bombardieri S., Moutsopoulos H.M. et al.* Preliminary criteria for the classification of Sjogren syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community // Arthritis Rheum. — 1993. — Vol. 36. — P. 340.

# Глава 15

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**П**ри назначении лекарственной терапии беременным с СКВ и другими системными заболеваниями соединительной ткани соблюдают основной принцип: спектр применяемых препаратов и их дозировка должны быть необходимыми и достаточными для подавления активности заболевания и обеспечения успешного развития беременности, течения родов и послеродового периода и минимального действия препарата на эмбрион и плод.

**Возможность применения отдельных групп препаратов у беременных с системными заболеваниями соединительной ткани**

*Базисная терапия – кортикостероидные препараты.* Наступление беременности у больных системными заболеваниями соединительной ткани рекомендуется в фазе ремиссии или низкой активности заболевания, когда больные получают поддерживающую дозу кортикостероидного препарата (5–15 мг/сут в пересчете на преднизолон). Прием преднизолона, как и других кортикостероидов недлительного действия (метипреда, медрола), в подобных дозах не вызывает осложнений у беременной и плода.

Кортикостероиды длительного действия (дексаметазон, бетаметазон) в отличие от преднизолона проникают через фетоплацентарный барьер, почти не подвергаясь разрушению, поэтому их

назначение должно быть ограниченным случаями, требующими создания повышенной концентрации кортикостероидного препарата в плодной циркуляции, например при внутриутробной полной поперечной блокаде, для профилактики дистресс-синдрома у плода при досрочном родоразрешении.

Активация диффузных заболеваний соединительной ткани на фоне гестации требует увеличения доз принимаемых кортикостероидов, несмотря на нарастание вероятности развития побочных эффектов у беременных (повышенной чувствительности к инфекции, развитию гестационного диабета, гипертензионного синдрома и остеопороза).

Убедительных доказательств тератогенного эффекта кортикостероидов на плод человека нет. Отсутствие врожденных аномалий, случаев недостаточности надпочечников у новорожденных, нормальное физическое и интеллектуальное развитие детей, матери которых получали преднизолон во время беременности и в период лактации, подтверждают безопасность для плода применения низких и средних терапевтических доз преднизолона в период грудного вскармливания.

Глюкокортикостероиды (ГКС) необходимо включать в комплексное лечение больных ССД в первую очередь при наличии клинических и лабораторных признаков воспалительной активности и/или отчетливых иммунологических сдвигов. Решающим для выбора терапии ими является подострое течение ССД, при котором эти изменения (артрит, миозит, серозит, миокардоз, ускоренная СОЭ, увеличение СРБ, ЦИК, АНФ, РФ и др.) наиболее выражены. Хроническое течение ССД с преобладанием процессов склероза и атрофии тканей наряду с выраженными сосудисто-трофическими изменениями не требует, как правило, применения ГКС, за исключением коротких курсов в периоде обострений.

Переносимость ГКС обычно удовлетворительная. У больных с явлениями эзофагита, гастрита их применение сочетают с антацидами.

В период гестации важно учитывать лечение, проводимое до зачатия. При наступлении беременности на фоне поддерживающей ГКС-терапии показано продолжение приема ГКС в дозе, принимаемой на момент зачатия, так как ее уменьшение, а тем



более отмена препарата повышают риск обострения болезни и как следствие угрозу потери плода.

У беременных с РА пероральные кортикостероиды применяют при обострениях болезни. По показаниям допустимо внутрисуставное введение гидрокортизона до 250 мг (или метипреда 40 мг).

Общее системное лечение *болезни Шегрена* глюкокортикостероидами определяется в первую очередь терапией основного заболевания (ревматоидный артрит, системная склеродермия, системная красная волчанка или хронический активный гепатит).

Особого рассмотрения требует тактика ведения больных в день родоразрешения. Всем больным, получающим кортикостероиды, в этот день и последующие два дня (т.е. в течение 3 дней) дополнительно внутримышечно необходимо вводить кортикостероиды по следующей схеме: в 1-й день – 250 мг гидрокортизона, во 2-й и 3-й дни – по 125 мг при сохранении дозы преднизолона, принимаемой внутрь.

Всем больным, принимавшим ГКС, после родоразрешения, учитывая вероятность обострения заболевания, рекомендуется продолжать прием прежней дозы преднизолона не менее 2 мес.

*Цитостатические препараты и аминохинолиновые препараты* беременным и лактирующим родильницам противопоказаны.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)* нередко применяют при СКВ и АФС, ССД, при РА, *болезни Шегрена*. Использование НПВП у беременных с СКВ возможно, а в ряде случаев и показано. В настоящее время менее «опасными» из НПВП считаются диклофенак (в дозе 25 мг 3 раза в день) и ибупрофен (0,4 г 3 раза в день). Назначение диклофенака не рекомендуется в III триместре беременности. Побочные эффекты НПВП у беременных с СКВ аналогичны таковым и у небеременных.

Кроме развития побочных эффектов этой группы препаратов у матери в литературе описаны осложнения у плода и новорожденных. Снижение при беременности степени связывания НПВП с сывороточными белками крови приводит к повышению их концентрации в крови плода, что и определяет возможные

осложнения у новорожденных, прежде всего тенденцию к кровоточивости. Наиболее тяжелое осложнение у новорожденных — легочная гипертензия. В эксперименте показано, что ее развитие связано с сужением у плода артериального протока из-за разрастания соединительной ткани. Вместе с тем этот эффект НПВП применяется в неонатологической практике при лечении незаращения боталлова протока. В связи с этим применение данной группы препаратов показано с осторожностью и по четко сформулированным показаниям.

Системные проявления коллагенозов, отмечающиеся у большинства женщин — повышение температуры тела, стойкие, нередко мучительные полиартралгии, полиартрит и серозит, — делают необходимым назначение активной терапии. Лечение всегда должно начинаться с НПВП — бруфена по 1200–2000 мг/сут, вольтарена по 100–150 мг/сут, напросина по 750–1000 мг/сут. Продолжительность приема определяется эффективностью и переносимостью лекарственного средства, но следует учесть, что длительный, более 6 мес. прием больших доз этих препаратов может неблагоприятно повлиять на плод, способствует перенашиванию беременности, значительно удлиняет продолжительность родов из-за замедления синтеза простагландинов. Менее опасными среди противовоспалительных препаратов являются аспирин и парацетамол.

Антипростагландиновый эффект НПВП используется и в акушерской практике при угрозе прерывания беременности, в профилактике коагулопатических нарушений, наблюдаемых у беременных с АФС, и таких осложнений гестации, как поздний токсикоз и внутриутробная задержка развития плода и др., но систематический прием этих препаратов может таить опасность для нормального развития беременности, удлиняя ее сроки и продолжительность родов.

*Антикоагулянты.* Препараты данной группы нашли широкое применение у больных СКВ в сочетании с АФС и связанными с ними тромботическими осложнениями. Использование прямых и непрямых антикоагулянтов возможно с учетом их неблагоприятных эффектов: развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, прогрессирования остеопороза и кровотечения при ведении в родах.

*Гепарин* обладает большой молекулярной массой, практически не проникает через плаценту и поэтому не оказывает повреждающего воздействия на плод. При показаниях к применению антикоагулянтов лечение следует начинать с гепарина.

*Антикоагулянты непрямого действия* с небольшим молекулярным весом, напротив, свободно проникают через плаценту и, если беременная принимала антикоагулянты в период интенсивного органогенеза, могут вызвать «варфариновый синдром» у новорожденного, при котором наблюдаются гипоплазия носа (седловидная форма), широкие короткие кисти, укороченные дистальные фаланги пальцев. Применение препарата в более поздние сроки гестации в ряде случаев вызывает геморрагический синдром у плода.

Следовательно, лечение беременных синтетическими антикоагулянтами представляет серьезную опасность для плода: не следует назначать их на ранних сроках беременности (до 12 нед.). За 3 нед. до родов непрямые антикоагулянты целесообразно заменить гепарином.

*Применение микродоз (75–100 мг/сут) аспирина и курантила (75–150 мг/сут) при СКВ и ССД.* Дезагрегационный эффект аспирина обусловлен действием на простагландиновый синтез: аспирин подавляет синтез тромбоксана в тромбоците, не влияя на синтез простациклина в стенке сосуда, реализуя таким образом свой антитромботический эффект. Курантил способен повышать выработку простациклина сосудистым эндотелием и/или замедлять метаболизм простациклина в легких. В результате приема малых доз аспирина в сочетании с курантилом значительно повышается простациклин-тромбоксановое соотношение как в системной, так и в плацентарной циркуляции и, таким образом, удается снизить частоту осложнений, связанных с тромботическими процессами и плацентарной недостаточностью.

Больные нуждаются в динамическом наблюдении в течение всего гестационного периода: появление первых симптомов активации СКВ требует коррекции лечения. Для купирования выраженного обострения СКВ и успешного исхода беременности возможно назначение дополнительного парентерального введения до 750–3000 мг/курс (от 250 до 750 мг/сут) метипреда или

соллюмедрола. В последние годы при тяжелых обострениях СКВ, наличии анти-Ro/La-антител, плохо контролируемых различными вариантами иммунодепрессивной терапии у беременных, используется и плазмаферез.

Показаниями к назначению *лечения при обнаружении АФА* является наличие в анамнезе повторных выкидышей и тромботических эпизодов.

*Возможны следующие схемы лечения:*

1. Иммуносупрессивная терапия, цель которой — подавление образования АФА, включающая применение кортикостероидов.
2. Терапия, направленная на предупреждение тромбозов: назначение антикоагулянтов, антиагрегантов и сосудистых препаратов.
3. Попытки механического удаления АФА, включая плазмаферез и селективное выведение антикардиолипидных антител.

Наиболее целесообразным признается комбинированное использование умеренных доз преднизолона (20–30 мг/сут) и микродоз аспирина (75–80 мг/сут).

*Д-пеницилламин* является основной базисной терапией ССД вне беременности, но учитывая его выраженное тератогенное и эмбриофетотоксическое действие, он не используется.

При ССД применение *сосудистых препаратов* наряду с кортикостероидами оказывает важнейшее влияние на исходы беременности. Принципиально важно уже с начала беременности воздействие на систему микроциркуляции и синдром Рейно. Используют следующие средства:

- 1) *вазодилаторы* — группу антагонистов  $Ca^{2+}$  (нифедипин 10–20 мг 3–4 раза в день и др.); применение их показано на любом этапе синдрома Рейно, даже при наличии серьезных трофических изменений и начальной гангрены пальцев;
- 2) *деагреганты*, назначаемые при увеличении агрегационной активности клеточных элементов крови, развитии сладж-синдрома;
- 3) *антикоагулянты*, назначаемые при избыточной (для срока беременности) гиперкоагуляции, особенно при развитии ДВС-синдрома.

При наличии стойкой ремиссии РА в период беременности возможна временная отмена приема лекарственных препаратов с последующим возобновлением после родоразрешения, учитывая высокую частоту послеродовых рецидивов.

*Препараты золота* (кризанол и др.), депеницилламин беременным с РА назначать не рекомендуется, поскольку не выяснено влияние их на плод. *Колхицин* противопоказан.

Из других методов общего лечения *болезни (синдрома) Шегрена* возможно применение бромгексана (бисольвона). Его назначают по 8–16 мг 3 раза в день. Улучшение состояния секреторной активности слезных желез отмечается уже после 7–10 дней лечения.

Наряду с общим противовоспалительным и иммунодепрессивным лечением при *болезни (синдроме) Шегрена* большое значение имеет местная терапия ксерофтальмии и ксеростомии. Применение местной заместительной терапии имеет огромное значение для профилактики кератоконъюнктивита, и особенно его осложнений — перфорации роговицы и развития слепоты. Наибольшее распространение получило использование искусственных слез — 5–10% раствор ацетилцистеина, 5% раствор метилцеллюлозы и других, которые необходимо закапывать каждые 1–2 ч.

Для лечения паротита (сиалоаденита) с большим эффектом применяется диметилсульфоксид (ДМСО) в виде местных аппликаций 30% раствора или в сочетании с 5% раствором аскорбиновой кислоты, гепарином (25 000 ЕД на 150 мг 30% раствора ДМСО) и гидрокортизоном (125 мг на 150 мг 30% раствора ДМСО). Из других методов лечения рецидивирующего паротита показаны местные новокаиновые блокады, внутрипротоковое введение антибиотика (50 000 ЕД пенициллина на 0,5% растворе новокаина); при наличии стафилококков в секрете слюнных желез используют внутрипротоковое введение стафилококкового бактериофага или стафилококкового анатоксина; в случаях гнойного паротита назначают курсы антибиотиков парентерально.

При сухости слизистой оболочки влагалища целесообразно использовать местно калиево-йодистое желе, 5–10% метилурациловую и солкосерилловую мази.

## Глава 16

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ЖЕЛТУХ У БЕРЕМЕННЫХ

Причинами желтух являются, главным образом, заболевания печени, чаще всего вирусные гепатиты, но возможны и другие причины нарушения пигментного обмена, как не зависящие от беременности, так и связанные с ней.

Наиболее рациональной является классификация желтух у беременных, предложенная Н.А. Фарбером в 1990 г.

**Патогенез желтухи.** При ВХА он обусловлен избытком половых гормонов, свойственных беременности, которые стимулируют желчеобразование и ингибируют желчевыделение, что способствует обратной диффузии желчи в кровь. При вирусном гепатите желчевыделение нарушено в связи с патологией печеночных клеток: воспаление, некроз, деструкция. Желтуха при остром ожирении печени также сопровождается печеночно-клеточной недостаточностью. В пунктатах печени при раннем токсикозе беременных встречаются признаки мелкокапельного ожирения. В результате при всех заболеваниях в крови увеличивается количество прямого билирубина, поэтому дифференциально-диагностическим признаком он служить не может.

#### **Классификация желтух у беременных**

*Первая группа.* Присоединение к беременности гепатотропной инфекции, обусловленной:

- а) вирусами (гепатитов А, В, С, D, E, инфекционного мононуклеоза, цитомегалии, желтой лихорадки, ВИЧ);

- б) спирохетами (лептоспирозы, сифилис);
- в) бактериями (паратифозные палочки, иерсении, сальмонеллы);
- г) простейшими (малярия, амебиаз).

*Вторая группа.* Присоединение к беременности желтух в результате воздействия различных факторов, не обусловленных гепатотропной инфекцией и состоянием беременности:

- а) механических (холелитиаз, холециститы, неоплазмы);
- б) обменных (ожирение, гипертиреоз и т.д.);
- в) токсических (медикаментозных, профессиональных и т.д.);
- г) септико-токсических (сепсис);
- д) гемолитических (приобретенные и врожденные гемолитические желтухи различного генеза).

*Третья группа.* Желтухи, обусловленные патологией беременности:

- а) чрезмерная рвота беременных;
- б) внутрипеченочный холестааз беременных (ранее применялся термин «холестатический гепатоз беременных»);
- в) поздний токсикоз беременных с почечно-печеночным синдромом при:
  - пиелитах беременных;
  - нефропатии беременных;
- г) острая жировая дистрофия печени беременных (прежнее название «острый жировой гепатоз беременных»).

В первой группе реальное значение среди гетеротропных инфекций у беременных имеют вирусные гепатиты; остальные заболевания, способные протекать с желтухой, встречаются редко. Во второй группе неинфекционных заболеваний, присоединяющихся или обостряющихся во время беременности, доминируют желчнокаменная болезнь и гемолитическая анемия. Следует добавить к этой группе *доброкачественную гипербилирубинемия* — семейное заболевание, связанное с нарушением желчевыделительной функции печени и не сопровождающееся повреждением паренхимы печени. В третьей группе желтух, обусловленных развитием патологии беременности, преобладает внутрипеченочный холестааз беременных, но следует иметь в виду и чрезмерную рвоту, и острую жировую дистрофию печени, и изредка поздний токсикоз беременных.

**Дифференциальная диагностика** синдрома желтухи основывается на сравнительной оценке данных анамнеза, клинических и лабораторных показателей. Некоторые симптомы, важные для диагноза болезни, могут оказаться несущественными для дифференциальной диагностики, поскольку присутствуют при всех предполагаемых заболеваниях.

Первый (важнейший) вопрос, который следует решить в отношении беременной с желтухой, — больна женщина острым вирусным гепатитом (ВГ) или другим заболеванием? Другие болезни могут быть индуцированы беременностью или не зависят от нее. Среди болезней, протекающих с желтухой и связанных с беременностью, чаще всего встречается внутripеченочный холестаза беременных (ВХБ), гораздо реже — чрезмерная рвота беременных (ЧР) и острая жировая дистрофия печени беременных (ОЖДПБ).

Острый вирусный гепатит может возникнуть при любом сроке беременности, ЧР — в I триместре, ВХБ — во II–III триместрах, а ОЖДПБ — в III триместре, поскольку является тяжелой формой позднего токсикоза беременных и развивается на фоне предшествующей нефропатии.

В анамнезе у больных ВГ могут быть установлен контакт с больным желтухой, а также гемотрансфузии, внутривенные манипуляции. При ВХБ характерно появление желтухи и зуда кожи при всех предыдущих беременностях.

Желтухе у больных ВГ и ОЖДПБ предшествует продромальный (преджелтушный) период, характеризующийся астеновегетативным и диспептическим синдромами, а при ОЖДПБ — еще и мучительной изжогой вследствие эрозирования слизистой пищевода. При внутripеченочном холестазае беременных такого периода нет. Желтуха у беременных с ЧР — не ранний симптом, она появляется на фоне продолжительной многократной ежедневной рвоты, резкого похудания, обезвоживания. У больных ВГ отсутствуют потеря массы тела и обезвоживание, но рвота, в том числе многократная, может быть и при ВГ с тяжелым течением, однако в этом случае через 2–3 дня развиваются прекоматозное и коматозное состояния, чего не бывает при ЧР беременных, длящейся нередко неделями.



ВХБ — наиболее легкопротекающее заболевание, без интоксикации и лихорадки. ЧР также не вызывает интоксикации, но ей может сопутствовать субфебрилитет, свойственный 20% беременных в I триместре. Вирусный гепатит часто сопровождается выраженной интоксикацией, субфебрильной или высокой лихорадкой с ознобом. ОЖДПБ обычно протекает очень тяжело, интоксикация резко выражена, однако температура остается нормальной. Частота сердечных сокращений у больных ВХБ остается нормальной, в то время как вирусному гепатиту свойственна брадикардия, ЧР — тахикардия, а ОЖДПБ — тахикардия или нормокардия. Артериальная гипотония закономерно развивается при ЧР и не наблюдается при других анализируемых заболеваниях.

Острые вирусные гепатиты типов В, С, D часто приводят к печеночной недостаточности с энцефалопатией и комой. Тяжелая рвота беременных очень редко осложняется коматозным состоянием; этому предшествуют стойкая тахикардия, повышение температуры, олигурия с протеинурией и цилиндрурией, значительные нарушения функции нервной системы. При ВХБ таких опасных осложнений не бывает, так же как и ДВС-синдрома, присущего ОЖДПБ и острым гепатитам В и Е, способствующего гипокоагуляции и тяжелым геморрагическим проявлениям. ОЖГБ, как правило, сопровождается анемией, а ЧР — увеличением количества гемоглобина и эритроцитов, обусловленным гиповолемией, или малокровием вследствие дефицита железа, вызванного вынужденным голоданием.

При некоторых видах острых вирусных гепатитов (особенно при гепатите Е) возможно развитие тяжелой почечной недостаточности вследствие ДВС-синдрома, гемолиза эритроцитов, закупорки почечных канальцев, олигурии. ОЖДПБ также осложняется острой почечной недостаточностью; при ВГБ и ЧР она не возникает.

Характерный клинический признак ВХБ — чрезвычайно сильный зуд кожи, а ОЖДПБ — мучительная изжога, несравнимо более сильная, чем при физиологической беременности.

Печень, измеренная по Курлову (нормальные размеры 10–9–8 см), увеличена и болезненна при вирусном гепатите, уменьше-

на и нечувствительна у больных ОЖДПБ и остается нормальной при ВХБ и ЧР. Острый гепатит в 50% случаев протекает со спленомегалией, при других острых болезнях печени селезенка не увеличивается. Нормальные размеры селезенки —  $6 \times 4$  см, она не выходит за X ребро и не пальпируется.

**Клинико-лабораторная диагностика.** В отличие от яркой желтухи у больных ВГ и ОЖДПБ желтушность кожных покровов при ЧР и ВХБ выражена слабо, нередко имеется только иктеричность склер.

На цвет кала и мочи ориентироваться в диагностике не имеет смысла: они мало отличаются при этих заболеваниях.

Заслуживают внимания *биохимические показатели*. Уровень аминотрансфераз (ALT, AST) при ОЖДПБ, ХГБ повышен в 2–3 раза и более, при остром вирусном гепатите — резко увеличен, а при ЧР — не изменяется. Демонстративна и тимоловая проба: ее показатели увеличены у больных ВГА, снижены при ОЖДПБ и мало изменены при ВХБ и ЧР. Уровень холестерина крови увеличен только при ВХБ, а ОЖДПБ протекает с выраженной, труднокоррелируемой гипогликемией.

Очень важным дифференциально-диагностическим тестом является обнаружение HBsAg, что, безусловно, указывает на ВГБ; однако при этом заболевании антиген не всегда удается выявить. Лабораторные тесты на сывороточные маркеры других вариантов ВГ также очень ценны при дифференциальной диагностике желтух.

Желтуха на фоне нефропатии беременных вызывается отеком печеночной ткани. Обычно это наблюдается при самых тяжелых формах токсикоза: преэклампсии и эклампсии. Билирубин в крови при этом увеличивается незначительно, нередко появляются только желчные пигменты в моче; трансферазы если и повышаются, то мало и нестойко, отсутствует печеночная интоксикация.

Хронические заболевания, вызывающие желтуху, не связанные с беременностью, — это хронический активный гепатит (ХАГ), желчнокаменная болезнь (ЖКБ), доброкачественные гипербилирубинемии (ДГ), а также гемолитические анемии.

При расспросе беременных удастся выявить длительный характер заболевания, нередко повторные эпизоды желтухи (реци-

дивы), семейный характер болезни (при гемолитической анемии, доброкачественных желтухах), астению, диспепсию (до появления желтухи и во время нее) при указанных болезнях печени. У больных ЖКБ желтуха обычно развивается вслед за болевым приступом (печеночная колика — боли в правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку, руку сопровождаются лихорадкой, ознобом).

Постоянный, сильный кожный зуд свойствен только желчно-каменной болезни. У больных хроническим активным гепатитом можно обнаружить «печеночные ладони»: гиперемию кожи кисти в области тенар и гипотенар, а на коже верхней половины тела — сосудистые «звездочки». Следует иметь в виду, что такие же телеангиэктазии появляются на коже здоровых беременных как проявление гиперэстрогении.

Заболевания могут сопровождаться лихорадкой (при ХАГ и при гемолитических кризах нечасто, при ЖКБ кратковременно, 1–2 дня). Печеночная недостаточность возможна только у больных ХАГ, при других рассматриваемых болезнях ее не бывает. ХАГ и доброкачественная гипербилирубинемия не влияют на частоту сердечных сокращений; ЖКБ и нередко гемолитическая анемия вызывают брадикардию.

Снижение уровня гемоглобина и числа эритроцитов закономерно наблюдается при гемолитической анемии даже во время ремиссии, и особенно при гемолитических кризах, болезням печени анемия несвойственна.

Печень увеличена при ХАГ, незначительно при гемолитической анемии, не всегда при ЖКБ; у больных доброкачественной гипербилирубинемией она нормальных размеров или слегка увеличена. При пальпации печень временами болезненна у больных ХАГ, при обострении доброкачественной гипербилирубинемии и гемолитической болезни; для ЖКБ этот признак нехарактерен.

Селезенка обычно увеличена у больных гемолитической анемией, нередко настолько, что легко пальпируется, несмотря на беременную матку; спленомегалия наблюдается также у половины больных ХАГ. При ЖКБ и ДГ селезенка нормальных размеров.

*Причины желтухи* при указанных заболеваниях различны, что выявляется при изучении *лабораторных показателей*. Над-

печеночная желтуха при гемолитической болезни обусловлена повышенным распадом эритроцитов (вследствие этого увеличивается образование билирубина, вывести который печень полностью не способна). Печеночная желтуха (паренхиматозная) обусловлена повреждением гепатоцитов и желчных капилляров с повышением уровня прямого билирубина. Печеночная желтуха может быть *печеночно-клеточной* (при ХАГ, а также у больных острым вирусным гепатитом) и *энзимопатической* вследствие недостаточности ферментов, ответственных за захват, конъюгацию и экскрецию билирубина (при доброкачественных гипербилирубинемиях). *Подпеченочная* (механическая) желтуха развивается при возникновении препятствия оттоку желчи из желчных ходов в двенадцатиперстную кишку (при ЖКБ).

Реакция на билирубин в крови при ХАГ — прямая замедленная, при ЖКБ — прямая быстрая, при гемолитической анемии — непрямая. При ДГ реакция может быть прямой или непрямой, поскольку речь идет о нескольких вариантах болезни, объединенных одним общим симптомом, — *гипербилирубинемия*. Для синдрома Жильбера, чаще встречающегося у беременных, характерно повышение уровня непрямого билирубина, для синдромов Дабина–Джонсона и Ротора — прямого билирубина.

Уробилинурия резко выражена у больных гемолитической анемией, непостоянна при ХАГ и отсутствует при ЖКБ и ДГ. Темный цвет мочи наблюдается у больных ХАГ, при обострении ЖКБ и при гемолитическом кризе, обычный при ДГ. Уровень стеркобилина повышен при гемолитической анемии, не изменяется при ДГ, нормальный или снижен у больных ХАГ, понижен при ЖКБ. Малое его количество придает калу светлый цвет (при ХАГ и ЖКБ), избыточное — темный (при гемолитической анемии); у больных ДГ цвет кала нормальный. Уровень холестерина повышен при ЖКБ, тимоловая проба увеличена при ХАГ и ЖКБ. Активность трансаминаз (ALT, AST) увеличена у беременных с ХАГ, иногда также при ЖКБ и гемолитической анемии. Общая щелочная фосфатаза повышена у больных ХАГ и при обтурационной желтухе, свойственной ЖКБ, остается нормальной при гемолизе эритроцитов и при доброкачественной гипербилирубинемии.

**Тактика ведения беременных с заболеваниями печени и желчевыводящих путей.** Дифференциальный диагноз желтух у беременных необходим, так как он предопределяет прогноз и тактику дальнейшего ведения больной.

Возможность сохранения и продолжения беременности зависит от выявленной причины желтухи. Острый вирусный гепатит не требует прерывания беременности, более того, он является показанием для ее пролонгирования и родоразрешения только после исчезновения желтухи, в стадии реконвалесценции. Беременные с острым вирусным гепатитом должны госпитализироваться в родильное отделение при инфекционной больнице. Беременность может быть продолжена и при внутрипеченочном холестазах беременных, требуется лишь внимательное наблюдение за состоянием плода, поскольку для женщины это заболевание заканчивается благополучно, а плод страдает и может погибнуть внутриутробно. Острая жировая дистрофия печени беременных — чрезвычайно опасное осложнение беременности, требующее скорейшего родоразрешения, до появления признаков синдрома ДВС и внутриутробной гибели плода. Чрезмерная рвота беременных обычно курабельна, прерывание беременности требуется в редких случаях. Тяжелые формы гестоза беременных, протекающие с желтухой, стремятся быстрее родоразрешить после проведения интенсивной терапии. Хронический активный гепатит является противопоказанием для беременности, если протекает с печеночной недостаточностью, портальной гипертензией, холестазом или высокой активностью процесса. Желчно-каменная болезнь не требует прерывания беременности; приступ печеночной колики с желтухой — показание для госпитализации в хирургическое отделение в связи с высокой вероятностью необходимости хирургического лечения. При гемолитической анемии беременность допустима; ее исходы зависят от эффекта терапии кортикостероидами при аутоиммунной гемолитической анемии и от наличия или отсутствия селезенки (вследствие спленэктомии) при врожденной гемолитической анемии. Доброкачественные желтухи не сказываются отрицательно на здоровье женщины и плода во время беременности и на ее исходе.

В табл. 16.1 и 16.2 приведены дифференциально-диагностические критерии заболеваний, протекающих с синдромом желтухи.

Таблица 16.1

**Дифференциальный диагноз желтух при остром вирусном гепатите и заболеваниях, связанных с беременностью**

<b>Симптомы</b>	<b>Внутрипеченочный холестаза беременных</b>	<b>Острая жировая дистрофия печени беременных</b>	<b>Острый вирусный гепатит</b>	<b>Чрезмерная рвота беременных</b>
Анамнез	Желтуха и зуд при предыдущих беременностях, начало болезни в II–III триместре	Развивается на фоне позднего токсикоза в III триместре беременности	Контакт с больными, гемотрансфузии, венопункции	I триместр беременности
Продромальный (преджелтушный) период	Нет	Есть: диспепсия	Есть: диспепсия, астения	Множественная многодневная рвота
Интоксикация	Нет	Есть	Есть	Нет
Лихорадка	Нет	Нет	Есть	Нет
Пульс	Нормокардия	Тахикардия	Брадикардия	Тахикардия
Печеночная недостаточность	Нет	Есть	Есть при типах В и С	Нет
Энцефалопатия	Нет	Нет	Есть при типах В, С, D	Нет
Кома	Нет	Нет	Есть при типах В, С, D	Нет
ДВС-синдром	Нет	Есть	Есть при типах В, С, E	Нет
Гипокоагуляция	Нет	Есть	Есть	Нет
Геморрагии	Нет	Есть	Есть при типах В, С, E	Нет
Анемия	Нет	Есть	Нет	Может быть
Уровень желтухи	Незначительный	Выраженный	Выраженный	Незначительная

Продолжение ↗

Окончание табл. 16.1

Симптомы	Внутрипеченочный холестаз беременных	Острая жировая дистрофия печени беременных	Острый вирусный гепатит	Чрезмерная рвота беременных
Почечная недостаточность	Нет	Есть	Есть при типах С, Е	Нет
Кожный зуд	Сильный	Есть	Есть	Нет
Размер печени	Нормальный	Уменьшена	Увеличена	Нормальный
Боли в печени	Нет	Нет	Есть	Нет
Селезенка	Нет	Нет	Есть	Нет
Уровень ALT, AST	Увеличен	Увеличен	Резко увеличен	Не увеличен
Тимоловая проба	Нормальная	Снижена	Увеличена при ВГА	Нормальная
Содержание холестерина	Увеличено	Нормальное	Нормальное	Нормальное
Гипогликемия	Нет	Есть	Нет	Нет
HBsAg	Нет	Нет	Есть при ВГВ	Нет

## Дифференциальный диагноз желтух при хронических заболеваниях у беременных

Симптомы	Хронический активный гепатит	Желчнокаменная болезнь	Гемолитическая анемия	Доброкачественная гипербилирубинемия
Анамнез	Астения, диспепсия	Боли, диспепсия, похудание	Семейный характер	Диспепсия, астения, семейный характер
Кожный зуд	Нет	Постоянный, выраженный	Нет	Нет
Лихорадка	Часто	Редко	При тяжелых формах высокая	Нет
Печеночная недостаточность	Может быть	Нет	Нет	Нет
Пульс	Нормокардия	Брадикардия	Нормокардия или брадикардия	Нормокардия
Анемия	Небольшая	Нет	Есть	Нет
Увеличение печени	Есть	Есть	Есть	Незначительное или нет
Боли в печени	Возникают периодически	Нехарактерны	При обострении	При обострении
Увеличение селезенки	У 50%	Нет	Часто	Нет
Реакция на билирубин	Прямая замедленная	Прямая быстрая	Непрямая	Прямая или чаще непрямая
Уробилинурия	±	—	+++	—
Цвет мочи	Темный	Желтушный	От нормального до темного	Нормальный

Продолжение ↪



Окончание табл. 16.2

<b>Симптомы</b>	<b>Хронический активный гепатит</b>	<b>Желчнокаменная болезнь</b>	<b>Гемолитическая анемия</b>	<b>Доброкачественная гипербилирубинемия</b>
Уровень стеркобилиина в кале	Нормальный или понижен	Понижен или отсутствует	Повышен	Нормальный
Цвет кала	Светлый	Светлый	Темный	Нормальный
Уровень холестерина	Нормальный	Повышен	Нормальный	Нормальный
Активность ALT, AST	Увеличена	Нормальная	Иногда повышена	Нормальная
Тимоловая проба	Повышена	Нормальная	Нормальная	Нормальная
Уровень щелочной фосфатазы (общей)	Увеличен	Нормальный	Иногда повышен	Нормальный

# Глава 17

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ

Заболевания желчевыводящих путей, такие как хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, занимают одно из ведущих мест среди болезней органов пищеварения.

*Хронический (бескаменный) холецистит* — хроническое рецидивирующее заболевание, связанное с наличием воспалительных изменений в стенке желчного пузыря.

*Дисфункция желчевыводящих путей (ДЖВП)* — заболевание, в основе которого лежат нарушения моторики желчного пузыря и ЖВП без признаков их органического поражения.

*Желчнокаменная болезнь (холелитиаз)* — заболевание, характеризующееся образованием желчных камней в печени, желчных протоках или желчном пузыре, чаще в последнем.

### Код МКБ-10

- **K81.** Холецистит.
- **K82.8.** Другие болезни желчного пузыря.
- **K80.** Желчнокаменная болезнь (холелитиаз).

**Эпидемиология.** Особенно часто заболевания желчевыделительной системы встречаются в молодом возрасте, у женщин в 4–7 раз чаще, чем у мужчин. Хронические заболевания печени и ЖВП встречаются у 3% беременных.

Холецистит (бескаменный) встречается во время беременности редко (0,3%), так как прогестерон расслабляет гладкую мускулатуру желчного пузыря и ЖВП.

Гипомоторная дисфункция примерно у трети женщин встречается в I триместре, в остальных случаях — во II и в III триместрах.

Частота холецистэктомии при беременности составляет около 0,1–0,3%.

**Классификация.** В *желчнокаменной болезни* по клиническому течению различают бессимптомные конкременты желчного пузыря, симптоматически — неосложненное и осложненное течение заболевания.

*Дисфункцию ЖВП* разделяют на гипермоторную и гипомоторную.

**Этиология и патогенез.** Обострению хронического холецистита способствует гиперхолестеринемия, развивающаяся во время беременности. Существенную роль играет и инфекция. Возбудители — чаще стафилококк и кишечная палочка.

В основе дискинезии ЖВП лежат нарушения моторики желчного пузыря и ЖВП без признаков их органического поражения. При беременности эти нарушения встречаются особенно часто.

**Клинические признаки и симптомы.** Основным в клинике хронического холецистита является болевой синдром. Боль локализуется в правом подреберье, реже в эпигастральной области, иррадирует в правую лопатку, ключицу, плечо, реже — в левое подреберье. Возникновение боли и ее усиление обычно связаны с нарушением диеты (употребление жирных и жареных блюд, яиц), физической нагрузкой, стрессом, переохлаждением, сопутствующей инфекцией. Болевой синдром, как правило, сопровождается диспептическим синдромом (отрыжка горечью, тошнота, рвота, чувство распирания в животе, вздутие кишечника, нарушение стула). При затруднении оттока желчи может наблюдаться желтушная окраска кожных покровов. В фазе обострения возможно повышение температуры. При пальпации определяют болезненность в правом подреберье, положительные болевые симптомы холецистита.

*Гипермоторная дисфункция* также характеризуется периодически возникающими приступообразными болями в правом

подреберье и правой половине живота вследствие внезапного повышения давления в желчном пузыре большей частью после погрешностей в диете. Боли возникают через час и более после еды. Иногда приступы сопровождаются тошнотой, рвотой, запорами. Болевые симптомы, характерные для холецистита, выражены нерезко или отсутствуют. Температура тела не повышается.

Для *гипомоторной дисфункции* характерны постоянные тупые ноющие боли в правом подреберье без четкой иррадиации. Больные часто жалуются на снижение аппетита, отрыжку воздухом, тошноту, горечь во рту, вздутие живота.

Желчнокаменная болезнь может протекать бессимптомно или же клинически проявляться желчной коликой либо хроническим калькулезным холециститом, симптомы которого идентичны таковым при хроническом бескаменном холецистите.

**Диагноз и рекомендуемые клинические исследования.** Основным методом диагностики патологии ЖВП является УЗИ. Также проводят клинический анализ крови (определяют число лейкоцитов и СОЭ для оценки наличия воспалительного процесса), биохимический анализ крови (определяют уровень общего и свободного билирубина, печеночных ферментов).

Рентгенологические методы исследования при беременности не применяют.

**Клинические рекомендации.** Принципы лечения такие же, как и вне беременности.

Необходимо соблюдение диеты. При хроническом холецистите диета должна способствовать предупреждению застоя желчи в желчном пузыре, уменьшению воспалительных явлений. Питание частое, дробное. При сопутствующей гипомоторной дискинезии предпочтительны «холецистокинетические» продукты, богатые липотропными веществами. При гипермоторной форме рекомендуют минеральные воды с их уменьшением во 2-й половине беременности.

При присоединении инфекции показано назначение антибактериальных препаратов. При выборе их следует учитывать срок беременности.

Всем без исключения беременным назначают желчегонные лекарственные средства. Так как чаще превалирует гипомо-

торная форма дисфункции желчевыводящих путей, наиболее показаны холецистокинетики. Они обладают и послабляющим эффектом.

Беременным лучше назначать растительные ЛС: цветки бессмертника песчаного, кукурузные рыльца, лист мяты перечной, семена укропа, плоды шиповника, корень барбариса, которые обладают смешанным (холеретическим и холецистокинетическим) действием, отдельно или в смеси 1:1. Отвар готовят из расчета 1 ст. л измельченного сырья на 1 стакан кипятка. Далее по одной трети стакана в теплом виде за 30 мин до еды 3–4 раза в сутки. Особенно во 2-й половине беременности удобно принимать цветки бессмертника песчаного. В качестве желчегонного ЛС можно использовать шиповник (сироп из сгущенного водного экстракта плодов шиповника и сахара). Перед употреблением его можно растворить в половине стакана теплой воды.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый гепатологией за последнее десятилетие, проблема лечения хронических заболеваний желчевыводящих путей остается по-прежнему актуальной. Дело не только в многообразии клинических форм этих заболеваний, но и в различных механизмах их патогенеза. Одним из основных направлений современных фармакологических исследований является создание лекарственных средств, не обладающих отрицательным воздействием на организм человека. Так, еще в античные времена было замечено, что многие растения содержат вещества, способные оказывать лечебное воздействие при патологии печени и желчевыводящих путей, практически не обладая побочными эффектами. Сейчас наблюдается своеобразный ренессанс именно препаратов, получаемых из натурального сырья. Одним из таких препаратов является хофитол производства лаборатории ROSA-PHYTOPHARMA (Франция).

Действующее вещество хофитола — экстракт, получаемый из сока свежих листьев артишока полевого. Сырье для производства данного препарата выращивается на экологически чистых плантациях Франции, Испании, Португалии.

*Хофитол обладает следующими фармакологическими эффектами:*

- выраженное желчегонное действие за счет холеретического механизма;
- гепатопротекторное действие за счет мембраностабилизирующего эффекта растительных компонентов хофитола:
  - циннарина;
  - сесквитерпенлактона;
  - флавоноидов;
- дезинтоксикационное действие;
- гипозотемическое действие;
- антиоксидантное (уменьшение перекисного окисления липидов);
- липолитическое и гиполипидемическое за счет сдерживания синтеза эндогенного холестерина, снижение уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности;
- мягкое диуретическое.

Входящие в состав препарата биологические компоненты обладают синергизмом действия, благодаря чему осуществляется комплексное воздействие на организм беременной в целом.

*В механизме действия хофитола можно выделить три основных направления.*

1. Связывание глюкуроновых и сульфгрупп, чем обеспечивается дезинтоксикационный эффект.

2. Увеличение количества коэнзимов НАДФ2 и как следствие сдерживание синтеза эндогенного холестерина, увеличение экскреции желчи, желчных кислот, уменьшение уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности, кетоновых тел в процессе окисления липидов (сахарный диабет, жировые гепатозы, дисфункция желчевыводящих путей и др.).

Лечение хофитолом может проводиться в виде монотерапии или базисной терапии (как один из компонентов патогенетической терапии).

*Дозировка.* По 2 таб. 3 раза в день перед едой в течение 1,5–2 мес.

В полной мере эффективность препарата проявляется при адекватном назначении дозы и продолжительности курса терапии.

Препарат отличают высокая эффективность и хорошая индивидуальная переносимость.

При сравнительной оценке хофитола с другими гепатопротекторами можно отметить *следующие преимущества*:

- возможность применения у больных холестаазом;
- благоприятное сопутствующее гиполипидемическое действие делает его препаратом выбора у больных с сочетанной патологией (атеросклероз, ожирение);
- отсутствие побочных эффектов и высокая переносимость препарата;
- относительно невысокая стоимость.

На основании вышеизложенного можно сделать заключение о широком спектре показаний для использования хофитола и его высоком терапевтическом потенциале.

При выраженном болевом синдроме показаны спазмолитики и анальгетики (дротаверин, папаверин, метамизол натрий в обычных дозах).

*Метоклопрамид* нормализует моторику пузыря у беременных независимо от вида дискинезии, в том числе и при рвоте беременных.

Гипермоторная форма дисфункции ЖВП лечится диетой с ограничением холецистокинетических продуктов, приемом спазмолитиков, теплых минеральных вод низкой минерализации с их уменьшением во 2-й половине беременности.

При гипомоторной форме предпочтительны «холецистокинетические» продукты, богатые липотропными веществами. Необходимы желчегонные холецистокинетики, умеренный прием растительных стимуляторов (экстракт элеутерококка, пантокрин, женьшень).

*Цель консервативного лечения* при желчнокаменной болезни — уменьшить воспалительный процесс, улучшить отток желчи и моторную функцию пузыря и протоков. Во многом это сходно с лечением хронического холецистита (лечебное питание, желчегонные, спазмолитики, анальгетики). Прием ЛС из группы холецистокинетиков резко ограничен.

**Оценка эффективности лечения.** Критериями эффективности лечения служат уменьшение болевого синдрома, нивелирование явлений диспепсии, купирование воспаления.

**Осложнения и побочные эффекты лечения.** При приеме метоклопрамида возможно возникновение сонливости, утомляе-

мости, тревожности, растерянности, головной боли, шума в ушах. Со стороны пищеварительной системы: запор или диарея, редко — сухость во рту. Прием сорбитола может сопровождаться слабостью, тошнотой, головокружением, метеоризмом, диареей.

**Прогноз.** При неосложненном холецистите прогноз для матери и плода в целом удовлетворительный.

## ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ ГЕПАТОЗ БЕРЕМЕННЫХ

*Холестатический гепатоз беременных* известен также как внутривнутрипеченочный холестаза беременных, внутривнутрипеченочная холестатическая желтуха беременных, доброкачественная желтуха беременных, идиопатическая желтуха беременных, возвратная холестатическая внутривнутрипеченочная желтуха.

### Код МКБ-10

- **K83.1.** Закупорка желчного пузыря.

**Эпидемиология.** *Внутрипеченочный холестаза беременных* — вторая по частоте причина желтухи у беременных после вирусного гепатита. Этиологически он связан только с беременностью. По данным ВОЗ, это заболевание встречается у 0,1–2% беременных.

**Этиология и патогенез.** Патогенез внутривнутрипеченочного холестаза беременных пока точно не установлен. Предполагают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный периоду беременности, оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и ингибирующее на желчевыделение.

Снижение выделения желчи способствует обратной диффузии билирубина в кровь. Это предположение подтверждается тем, что данный патологический синдром развивается у 80–90% женщин во второй половине беременности, и подъем содержания эстрогенов коррелирует у них с развитием кожного зуда. Отмечена определенная взаимосвязь между внутривнутрипеченочным холестазом беременных и желтухой, вызываемой гормональными контрацептивами, хотя эти заболевания неидентичны. Определенная роль в развитии внутривнутрипеченочного холестаза беременных отводится генетическим дефектам метаболизма половых гормонов, проявляющимся только во время беременности.



**Клиническая картина.** Внутрипеченочный холестаза беременных характеризуется мучительным кожным зудом и желтухой. Кожный зуд возникает иногда за несколько недель до появления желтухи. В настоящее время некоторые исследователи зуд беременных считают начальной стадией или стертой формой внутрипеченочного холестаза беременных. Беременные иногда жалуются на тошноту, рвоту, небольшие боли в верхней части живота, чаще в правом подреберье. Болевой синдром для данной патологии нехарактерен, в остальном состоянии беременных почти не изменяется. Печень и селезенка, как правило, не увеличены. Заболевания может возникнуть при любом сроке беременности, но чаще отмечается в III триместре.

**Лабораторная диагностика.** При лабораторно-биохимических исследованиях наряду с повышением уровня билирубина в сыворотке крови (в основном за счет его прямой фракции) и выраженной уробилиногенурии выявляется значительное увеличение (в 10–100 раз) содержания желчных кислот. Повышение их концентрации чаще происходит за счет холевой кислоты и реже — хенодезоксихолевой. При холестазе беременных помимо увеличения содержания желчных кислот возрастает активность ряда экскреторных ферментов, свидетельствующих о холестазе (щелочная фосфатаза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, 5-нуклеотидаза). Активность трансаминаз (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза) остается в пределах нормы. У большинства беременных с холестазом увеличивается концентрация холестерина, триглицеридов, фосфолипидов,  $\beta$ -липопротеидов. Очень часто у них снижаются показатели свертываемости крови — II, VII, IX факторы, протромбин. Осадочные пробы и протеинограмма почти не изменяются.

Гистологические исследования печени при доброкачественном холестазе беременных показывают сохранение структуры долек и портальных полей, признаки воспаления и некроза отсутствуют. Единственный патологический признак — очаговый холестаза с желчными тромбами в расширенных капиллярах и отложение желчного пигмента в соседних печеночных клетках. Внутрипеченочный холестаза при первой беременности диагностировать труднее, при повторной — значительно легче, так как заболевание часто рецидивирует.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальную диагностику внутрипеченочного холестаза беременных следует проводить с острым и хроническим гепатитом, холестазом, вызванным медикаментами, холелитиазом с обтурационной желтухой и первичным билиарным циррозом печени. Для холестаза беременных патогномично его начало во II–III триместрах беременности, рецидивирующий характер при последующих беременностях, отсутствие увеличения печени и селезенки, нормальные показатели активности трансаминаз у большинства больных, исчезновение всех симптомов через 1–2 нед. после родов. Острый вирусный гепатит может развиваться на протяжении всего периода беременности. Для него характерно увеличение печени и очень часто селезенки, резкое повышение активности трансаминаз. Холелитиаз и обструкционная желтуха у беременных распознаются на основании известных клинических признаков, а также данных ультразвукового исследования желчевыделительной системы.

В диагностически трудных случаях показана биопсия печени. Эта манипуляция в период беременности не является более рискованной, чем вне ее. Однако следует помнить о том, что у беременных при внутрипеченочном холестазе нередко изменяется свертывающая система крови, поэтому имеется большой риск развития кровотечения.

Признаки холестаза, обусловленные влиянием беременности, исчезают через 1–3 нед. после родов. Большинство авторов считают, что все проявления болезни исчезают, как правило, в течение 1–3 мес. после родов.

Согласно мнению большинства авторов, данное заболевание даже при повторении его при последующих беременностях не оставляет каких-либо патологических нарушений в печени.

**Течение беременности.** Акушерская ситуация, как и у всех больных с патологией печени, характеризуется повышенной частотой преждевременных родов и большой перинатальной смертностью — до 11–13%. Отмечена также высокая частота тяжелых послеродовых кровотечений.

**Лечение.** До сих пор нет лекарства, специфически действующего на холестаз. Проводится симптоматическое лечение, основная задача которого — подавление кожного зуда. С этой целью рекомендуется применять препараты, связывающие избыток

желчных кислот в крови (прежде всего назначался холестирамин на 1–2 нед.).

В настоящее время широко используется урсодеоксихолевая кислота (урсофальк). Препарат оказывает прямое цитопротективное действие на мембрану гепатоцитов и холангиоцитов (мембраностабилизирующее действие). В результате действия препарата на желудочно-кишечную циркуляцию желчных кислот уменьшается содержание гидрофобных (потенциально токсичных) кислот. За счет уменьшения всасывания холестерина в кишечнике и других биохимических эффектов препарат оказывает гипохолестеринемическое действие.

Некоторые исследователи в целях связывания желчных кислот назначают антациды из группы невсасывающихся (маалокс, альмагель, фосфалюгель) в обычной терапевтической дозе на 2–3 нед. Показаны слепые тюбажи с ксилитом, сорбитом, желчегонные из группы холецистокинетиков. Антигистаминные средства обычно неэффективны, поэтому назначать их нецелесообразно. Лекарственный метаболизм происходит в основном в печени, поэтому крайне нежелательна медикаментозная перегрузка.

**Прогноз.** Внутрипеченочная холестатическая желтуха беременных у большинства женщин протекает доброкачественно, прерывание беременности не показано. Вместе с тем при осложнении беременности данным заболеванием следует проводить за большой тщательный врачебный контроль, следить за функцией печени, состоянием плода. Роды у таких женщин рекомендуется проводить в лечебных учреждениях, где будет обеспечено оптимальное лечение преждевременно родившегося ребенка. В критических ситуациях при появлении опасности для плода следует вызывать преждевременные роды после 37 нед. беременности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Акушерство / Под ред. Г.М. Савельевой. — М.: Медицина, 2000. — 1046 с.  
*Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепехин В.К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум, 1995. — 296 с.  
*Бурков С.Г.* Заболевания органов пищеварения у беременных. — М.: КРОН-ПРЕСС, 1996. — С. 41–61.  
*Бурков С.Г.* Клиническое течение, диагностика и лечение язвенной болезни у женщин в период беременности. — М., 1997. — 197 с.

- Ивашкин В.Т., Шентулин А.А.* Болезни пищевода и желудка: Краткое практическое руководство. — М.: МЕДпресс-информ, 2002.
- Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. — М.: ООО «М-Вести», 2001. — 458 с.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — 1046 с.
- Шентулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 5. — № 22. — С. 1472–1487.
- Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада-Х, 1999. — 860 с.
- Шехтман М.М., Бурдули Г.М.* Болезни органов пищеварения и крови у беременных. — М.: Триада-Х, —1997. — С. 183–302.
- Smout A.J., Akkermans L.M.* Normal and Disturbed Motility of the Gastrointestinal Tract // Petersfield: Wrighton Biomedical Publishing LTD, 1999. — P. 31–33.
- Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M.J.L.* Montastruc prescription of drugs during pregnancy in France // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — № 18. — P. 1735–1736.
- Spechler S.J., Lee E., Ahnen D. et al.* Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized clinical trial // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2331–2338.
- Park P.-O., Kjellin T., Kadiramanathan S., Appleyard M.N. et al.* Results of endoscopic gastroplasty for gastro-esophageal reflux disease pregnancy / Program and abstracts of Digestive Disease Week 2001. — May 20–23, 2001; Atlanta, Georgia.
- Raijman I., Ben-Menachem T., Reddy G. et al.* Symptomatic response to endoluminal, gastroplication (ELGP) in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD): a multicenter experience / Program and abstracts of Digestive Disease Week 2001. — May 20–23, 2001; Atlanta, Georgia.

# Глава 18

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БЕРЕМЕННЫХ

### ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

*Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)* — заболевание с развитием характерных симптомов и/или воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого.

#### **Код МКБ-10**

- **K21.** Гастроэзофагеальный рефлюкс.

**Эпидемиология.** Заболевание занимает 2–3-е место среди других болезней органов пищеварения. У женщин встречается в 3–4 раза реже, чем у мужчин. У 21% женщин болезнь развивается впервые во время беременности, причем чаще у многорожавших. У 5% беременных женщин наблюдается симптоматический вариант болезни. Беременность, повышая внутрижелудочное давление, наряду с другими условиями заброса желудочного содержимого в пищевод, предрасполагает к желудочно-пищеводному рефлюксу.

#### **Классификация**

*В рамках ГЭРБ выделяют три формы:*

- 1) эрозивная рефлюксная болезнь (ЭРБ) (с повреждением слизистой оболочки пищевода, видимым при эндоскопии);

2) неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ);

3) пищевод Баррета.

**Этиология и патогенез.** Важными факторами, принимающими участие в патогенезе ГЭРБ, являются нарушение моторики пищевода и желудка; изменение резистентности слизистой оболочки пищевода; агрессивность компонентов желудочного содержимого.

У беременных в связи с рефлюксом желудочного сока в пищевод из-за недостаточности кардии, которая в большинстве случаев встречается при аксиальных грыжах пищеводного отверстия диафрагмы, развивается так называемый *рефлюкс-эзофагит*. По сути, он представляет собой асептический ожог пищевода кислотой желудочного сока.

**Клинические признаки и симптомы.** В клинической картине выделяют *пищеводные проявления*, которые включают изжогу, отрыжку, срыгивание, одиофагию, боли в грудной клетке и /или эпигастральной области, и *внепищеводные*.

Изжога — наиболее частый симптом, возникает как минимум у 75% больных ГЭРБ.

Внепищеводные проявления ГЭРБ условно разделены на *следующие группы*:

- боли в грудной клетке;
- легочные проявления (хронический кашель, приступы удушья);
- отоларингофарингеальные проявления (охриплость, постоянная дисфония, срывы голоса, боли в горле, избыточное слизеобразование в гортани, гиперсолификация и др.);
- стоматологические (жжение языка, шек, нарушение вкусовых ощущений, поражение твердых тканей зубов);
- желудочные проявления (распирание и переполнение желудка, быстрое насыщение, «вздутие живота» после еды, неспецифическая боль).

Клинически гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у 85% женщин во время беременности проявляется изжогой (при физическом напряжении, наклонах, в положении лежа, после еды) и срыгиванием кислого содержимого.

При формировании пептической стриктуры пищевода, как правило, возникает дисфагия (ощущение затруднения или пре-

пятствия прохождения пищи по пищеводу). Изжога наблюдается чаще во II и III триместрах, обычно после употребления обильной жирной жареной и острой пищи. Продолжается от нескольких минут до часов, по нескольку раз в день, усиливаясь в горизонтальном положении; наклоны туловища провоцируют ее появление. Ощущение изжоги сопровождается чувством тоски, подавленным настроением. На фоне длительной изжоги возможно появление болей за грудиной, отрыжки воздухом, дисфагии.

**Диагноз и рекомендуемые клинические исследования.** Диагностика ГЭРБ начинается с анализа жалоб больного, анамнеза заболевания.

Следующим этапом диагностики является эзофагогастродуоденоскопия, которая позволяет определить форму ГЭРБ. Люминесцентная эндоскопия выявляет минимальные изменения слизистой пищевода, связанные с нарушением химического состава физиологических жидкостей, клеток тканей и кровообращения у больных НЭРБ.

Для постановки диагноза в преобладающем проценте случаев достаточно клинических данных.

Положительный «щелочной» тест (быстрое купирование изжоги в ответ на прием всасывающихся антацидов) косвенно свидетельствует о наличии рефлюкс-эзофагита. Омепразоловый тест используется для диагностики внепищеводных проявлений. Данный тест основан на возможности уменьшения или купирования внепищеводных симптомов, если они связаны с ГЭРБ, при назначении омепразола в дозе 40 мг. Положительные результаты теста позволяют подтвердить диагноз ГЭРБ.

Для уточнения причин изжоги по показаниям у беременных проводят эзофагогастродуоденоскопию, а также рН-метрию, манометрию, билиметрию.

#### **Клинические рекомендации**

*Целью лечебных мероприятий* является максимальное усиление факторов защиты от желудочно-пищеводного рефлюкса и ослабление агрессивного кислотно-пептического фактора, устранение сопутствующей дискинезии.

Обязательное условие успешного лечения — соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни и питания.

Прежде всего следует избегать положений, способствующих возникновению изжоги. При отсутствии противопоказаний рекомендуется сон с приподнятым головным концом кровати. Необходимо избегать запоров, так как любое натуживание приводит к повышению внутриутробного давления, забросу кислого желудочного содержимого в пищевод и появлению изжоги. Необходимо соблюдение строгой диеты. Питание должно быть дробным, малыми порциями, без переедания, не следует лежать после еды в течение 1,5 ч. Следует избегать употребления продуктов, усиливающих газообразование, с высоким содержанием жира, приправ, мучных изделий, алкоголя и т.д. Снижение массы тела при ожирении является традиционной рекомендацией при нелекарственной терапии ГЭРБ. Не рекомендуется прием лекарственных препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (спазмолитиков, антагонистов холинергических рецепторов, теofilлина, прогестерона, антидепрессантов, снотворных, антагонистов кальция, мяты перечной и курчавой).

*При медикаментозной терапии рефлюкс-эзофагита во время беременности допустимо применение следующих препаратов:*

- *Невсасывающиеся антациды*, быстroneйтрализующие соляную кислоту (а некоторые и желчь) и избавляющие больных от изжоги. Однако продолжительность их действия невелика. Используются, как правило, симптоматически. К невсасывающимся антацидам относятся карбонат кальция, магнезия гидроксид или магнезия карбонат основной, а также алюминия фосфат или алюминия гидроксид. Невсасывающиеся антациды реализуют свое действие посредством двух основных механизмов: они нейтрализуют и адсорбируют продуцируемую желудком соляную кислоту. Невсасывающиеся антациды обладают высокой эффективностью и слабой выраженностью побочных эффектов, поэтому их допустимо назначать беременным, не опасаясь подвергнуть мать и плод особому риску. Исключение составляют некоторые алюминийсодержащие антациды.
- *Прокинетики* (метоклонрамид, домперидон) повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, улучшают клиренс пищевода, ускоряют эвакуацию из желудка, способствуют улучшению антрально-дуоденальной координации.



- *Блокаторы рецепторов гистамина* (ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин) являются блокаторами желудочной секреции. Могут быть использованы для лечения НЭРБ в стандартных суточных дозах (изолированно или в сочетании с прокинетиками).
- *Обволакивающие и вяжущие ЛС* растительного происхождения (отвары зверобоя, ольхи, ромашки, крахмал).

Хороший результат достигается при назначении вяжущих ЛС в комбинации с антацидами.

Для ликвидации сопутствующих дискинезий, нормализации тонуса желудочно-кишечного тракта назначают метоклопрамид внутрь 10 мг 2–3 раза в сутки 10–14 дней.

**Ошибки и необоснованные назначения.** Нежелательно применение спазмолитиков (папаверин, дротаверин) или холинолитиков (платифиллин, метоциния йодид) у беременных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, так как они расслабляют нижний пищеводный сфинктер, способствуя его недостаточности. Магнийсодержащие антациды могут оказывать послабляющее действие. Натрия гидрокарбонат также вызывает отрыжку и феномен «отдачи», применение его противопоказано.

Необходимо избегать длительного применения в высоких дозах алюминийсодержащих антацидов.

**Прогноз благоприятный.**

## **БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

Патология желудка и двенадцатиперстной кишки занимает основное место в гастроэнтерологии. Такие заболевания, как хронический гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь, встречаются значительно чаще, чем поражения других органов системы пищеварения.

**Хронический гастрит** — хроническое воспаление слизистой оболочки желудка со структурной ее перестройкой и нарушением секреторной, моторной и частично инкреторной функций желудка.

Согласно классификации, принятой Всемирным конгрессом гастроэнтерологии в 1990 г., основными этиологическими фак-

мами гастрита являются хронический аутоиммунный гастрит А (15–18% гастритов) и хронический гастрит В, ассоциированный с хеликобактерийной инфекцией (70% всех хронических гастритов). Остальные формы гастритов встречаются значительно реже.

Хронический аутоиммунный гастрит А вначале протекает с нормальной секреторной функцией, на этой стадии больные жалоб не предъявляют и лечения не требуется. Необходимость в лечении возникает, когда развивается диффузная атрофия слизистой оболочки желудка с секреторной недостаточностью.

При развитии хронического антрального гастрита В секреторная функция желудка повышена или нормальна, но при распространенном хроническом гастрите В секреторная функция желудка резко снижается, вплоть до выраженной секреторной недостаточности.

В последние годы благодаря работам J.R. Warren и соавт. (1983), M.J. Marshall и соавт. (1985) важное значение в развитии хронического гастрита типа В, язвенной болезни и рака желудка придают *Helicobacter pylori*. Эти микроорганизмы обнаруживают, главным образом, в пилорическом отделе желудка, реже — в фундальном отделе, а на кишечном эпителии двенадцатиперстной кишки, пищеводе и прямой кишке они не встречаются. Установлена высокая частота (100%) выявления *H. pylori* при обострении хронического гастрита и язвенной болезни. *H. pylori* вырабатывают факторы, в определенных условиях способные вызвать повреждения слизистой оболочки, влияют на эндокринную функцию гастродуоденального региона (Ивашкин В.Т., 1995).

По результатам многочисленных эпидемиологических массовых обследований хронический гастрит диагностируется более чем у 50% взрослого населения развитых стран мира, составляя в структуре болезней органов пищеварения 35%. Ежегодно в СССР около 1 млн человек находилось по поводу хронического гастрита под диспансерным наблюдением (Сафонов Г.А., 1978). Однако частота данного заболевания у беременных до сих пор не установлена.

Хронический гастрит не имеет специфических симптомов, клиническая картина болезни отличается большим разнообразием. В большинстве случаев клиническими признаками бывают

боли в эпигастрии, диспепсия (Василенко В.Х., Гребенев А.Л., 1981; Дорофеев Г.И., Успенский В.М., 1984). Его проявления зависят от фазы течения (обострение, ремиссия), распространности процесса, нарушения функций желудка. При хроническом гастрите с секреторной недостаточностью чаще наблюдаются явления желудочной (отрыжки, тошнота, рвота) и кишечной (метеоризм, урчание, нарушение стула) диспепсии. При гастрите с сохраненной или повышенной секрецией (наиболее часто встречающихся в молодом возрасте формах) преобладает болевой синдром. Среди субъективных признаков первое место занимают рецидивирующие боли в верхней части живота. В основном они локализуются в подложечной области, вокруг пупка или в правом подреберье. Боли возникают после еды, нередко связаны с определенным видом пищи, реже появляются натощак, ночью или же вне зависимости от еды. Боль может быть умеренной, порой сильной, язвенно-подобной.

Г. Панчев, А. Радивенска (1986) считают, что патогенез болевых ощущений при хроническом гастрите связан с воспалительным процессом в слизистой оболочке желудка, с желудочной секрецией (сильная боль — при повышенной, а слабая — при пониженной), с механическим растяжением стенок желудка и нарушениями его моторики.

Для уточнения диагноза хронического гастрита помимо жалоб и анамнестических данных имеют значение изучение секреторной и моторной функций желудка, эндоскопическое исследование. Диагностическая ценность фиброэндоскопического метода несомненная, хотя методика и достаточно обременительна для беременной женщины; использовать ее для диагностики следует по особым показаниям, при неэффективности лечения. При поверхностном гастрите гастроскопия позволяет выявить умеренную отечность, подчас легкую ранимость слизистой оболочки, очаговую гиперемию, повышенное слизеобразование. Хронический гастрит с повышенной кислотностью нередко сопровождается эрозивными поражениями слизистой оболочки. Поверхностные эрозии представляют собой плоские дефекты слизистой оболочки различной величины и формы, покрытые фибринозным налетом или чистые, края их обычно невысокие, слизистая в области эрозий гиперемирована, отечна, чаще в виде

небольшого узкого ободка, реже с более широким овалом. Геморрагические эрозии могут быть разнообразны не только по форме и величине, но и глубине поражения слизистой оболочки (от поверхностных до глубоких), покрыты геморрагическим налетом. Слизистая оболочка вокруг эрозий бледная, слегка отечная, нередко покрыта слоем алой крови или налетом кровянистой слизи. После адекватного лечения поверхностные и геморрагические эрозии быстро эпителизируются (в течение 10–14 дней), не оставляя никаких существенных макроскопических следов.

Рентгенологическое исследование для диагностики гастрита малоинформативно, а вредное влияние рентгеновских лучей на плод несомненно, поэтому применять его у беременных не следует.

Ультразвуковое исследование в ряде случаев позволяет выявить наличие натощак избыточного количества слизи, гиперсекрецию, оценить состояние (толщину) стенки желудка, локальную болезненность под датчиком прибора.

Изучив особенности клинического течения и симптомы хронического гастрита у 47 беременных, мы обнаружили его обострение у 36 (76,8%), при этом у 75% оно отмечено после 25 недель беременности. Рвоты беременных не было лишь у 3 больных, а у 19 она затягивалась до 14–17 недель, у 4 больных наблюдалась тяжелая форма рвоты беременных.

Лечение хронического гастрита должно быть комплексным, дифференцированным и строго индивидуальным. При обострении заболевания показан полупостельный режим, диета № 1 по Певзнеру, дробное питание (5–6 раз в день). У беременных с сохраненной или повышенной секреторной функцией желудка возможно (при отсутствии отеков, особенно в первую половину беременности) применение минеральных вод — боржоми, смирновской, славяновской, джермук по 150–300 мл 3 раза в день через 1,5–2 ч после приема пищи, так как этим уменьшается время действия хлористо-водородной кислоты на слизистую оболочку желудка. При хроническом гастрите с секреторной недостаточностью используют воду типа миргородской, эссендуки № 4, 17 или арзни.

Лечение беременных, страдающих хроническим гастритом с сохраненной или повышенной секреторной функцией, про-

водится в основном так же, как и больных язвенной болезнью. Устранение хеликобактерийной инфекции во время беременности не производится, поскольку противопоказаны основные препараты, используемые с этой целью: де-нол, тетрациклин и метронидазол. Оксациллин и фуразолидон без де-нола неэффективны. При выраженном обострении хронического гастрита можно использовать противовоспалительное действие гастрофарма (по 2 таблетки 3 раза в день за 30 мин до еды). Антисекреторные средства (антациды и М-холинолитики) применяются те же, как при язвенной болезни. Маалокс, обладающий антацидным, обезболивающим и цитопротективным действием, назначается в таблетках или суспензии через 1 ч после еды. Гелусил-лак обладает адсорбирующим действием, устанавливает физиологическое равновесие в желудке, не приводит к реактивному образованию кислоты желудочного сока; его назначают 3–5 раз в день по одному порошку через 1–2 ч после еды и при необходимости на ночь. Спазмолитические препараты (папаверина гидрохлорид, но-шпа) ликвидируют болевой синдром. Церукал (метоклопрамид, реглан) регулирует моторную функцию желудка. Для лечения хронического гастрита с нормальной или повышенной желудочной секрецией используются настои лекарственных растений, обладающих противовоспалительным, вяжущим, болеутоляющим, обволакивающим, адсорбирующим действиями: ромашка, зверобой, мята, семя льна, овса, тысячелистник, лапчатка, горец птичий, корневище аира, чистотел, седативные средства (корень валерианы, трава пустырника).

При выраженной секреторной недостаточности особое внимание обращают на заместительную терапию — восполнение дефицита хлористо-водородной кислоты и пепсина (желудочный сок, ацидин-пепсин, пепсидил, абомин, панзинорм в обычных терапевтических дозах). Стимулируют желудочную секрецию поливитаминные комплексы, такие как гендевит, ундевит, декамевит, пангексавит, олиговит, дуовит, полезные беременной женщине и с других точек зрения, а также рибоксин (по 0,02 г 3–4 раза в день в течение 3–4 нед.) и облепиховое масло (по 1 ч. л. 3 раза в день до еды 3–4 нед.). Той же цели служит гипербарическая оксигенация (10 сеансов при давлении кислорода в барокамере 2 атм). Маалокс может использоваться и при га-

стрите с пониженной кислотностью желудочного сока, в этом случае лучше назначать его в виде суспензии (1 ст. л. или 1 пакетик суспензии через 1 ч после еды). Больным гастритом со сниженной секреторной функцией рекомендуются такие лекарственные травы, которые подавляют воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка и стимулируют его секреторную функцию: листья подорожника, полынь, чебрец, фенхель, тмин, душица, пастернак, петрушка, мята, трава зверобоя, трифолия, тысячелистник и др. (Окороков А.Н., 1995). Из этих трав готовят настои. У больных хроническим гастритом А часто нарушаются внешнесекреторная деятельность поджелудочной железы и кишечное пищеварение. Для коррекции этих нарушений полезны панкреатин по 0,5–1 г перед едой 3–4 раза в день, фестал по 1–2 драже во время еды. Применявшиеся прежде энтеросептол, мексаза, мексаформ в настоящее время не рекомендуются, так как они могут вызвать серьезные побочные явления: периферические невриты, нарушение функции печени, почек, аллергические реакции. Как и при хроническом гастрите В, нарушения моторной функции желудка корректируется церукалом, а при болях назначают спазмолитики.

При эрозиях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки традиционно применяют такие препараты, как альмагель, фосфалюгель (по 1–2 дозированной ложечки 3 раза в день за 30–40 мин до еды). Их использование обусловлено тем, что эрозии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки возникают в результате агрессивного воздействия соляной кислоты и пепсина на слизистую оболочку при ослаблении ее защитных механизмов. При применении данных препаратов болевой синдром обычно снимается на 3–4-й день.

**Хронический дуоденит** — хроническое воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. По мнению ряда авторов, он встречается гораздо чаще, чем диагностируется, может быть основным, но чаще является сопутствующим. Как основное заболевание хронический дуоденит имеет клиническую картину, похожую на таковую при дуоденальных язвах. Большинство авторов расценивают дуоденит как предъязвенное заболевание. Наш опыт показывает, что в период беременности у пациенток с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, как правило,

имеется обострение именно хронического дуоденита, без наличия открытой язвы. Из 108 беременных с язвенной болезнью и хроническим гастродуоденитом у 39 выявлено обострение хронического дуоденита, у 26 подтвержденное эндоскопически: в I триместре — у 13, во II — у 4 и в III — у 9. При этом у 9 пациенток оно произошло на фоне рвоты беременных; токсикоз у этих больных, как и при сочетании с хроническим гастритом, затягивался до 15–16 нед. беременности.

В клинической картине хронического дуоденита преобладает болевой синдром. Боль носит почти постоянный характер, усиливается через 2–3 ч после еды, отмечаются ночные и голодные боли. Прием пищи уменьшает их. Кроме того, беременные предъявляют в период обострения заболевания жалобы на отрыжки воздухом, изжогу, тошноту. Для хронического дуоденита характерна цикличность обострения (весна–осень); чаще оно наблюдается в I триместре беременности или за 4–5 нед. до родов.

Наиболее достоверный метод диагностики хронического дуоденита — эндоскопия. При дуоденоскопии в случае поверхностного дуоденита слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки неравномерно отечная, на участках выраженного отека определяется резкая гиперемия в виде отдельных пятен. Участки пятнистой гиперемии немного выступают над остальной отечной слизистой оболочкой. При выраженном дуодените слизистая двенадцатиперстной кишки диффузно отечная, участков пятнистой гиперемии больше, они нередко сливаются в поля до 2 см в диаметре. На участках пятнистой гиперемии видны мелкоточечные геморрагии. Слизистая легкоранима, в просвете кишки обнаруживается прозрачная светло-желтая опалесцирующая жидкость, много слизи. При резко выраженном дуодените эндоскопическая картина еще более яркая, отмечается феномен «манной крупы».

Ультразвуковое исследование выявляет локальную болезненность под датчиком при давлении в области луковицы и в антральной области, что позволяет дифференцировать боли, обусловленные дуоденитом, от таковых при холецистите, желчно-каменной болезни.

*Цель медикаментозного лечения хронического дуоденита у беременных — достигнуть ремиссии заболевания. Оно такое же, как и при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.*

При неосложненном течении хронического гастрита или дуоденита состояние пациенток значительно не нарушается, и заболевание не оказывает заметного влияния на течение беременности и ее исход. Таким беременным необходимы соблюдение режима питания, диета и своевременное лечение обострения заболевания. При появлении рвоты беременных лечение гастрита или дуоденита должно сочетаться с лечением раннего токсикоза.

## **Язвенная болезнь**

### **Код МКБ-10**

- **K25.** Язва желудка.
- **K26.** Язва двенадцатиперстной кишки.

*Язвенная болезнь* — хроническое, циклически протекающее заболевание с разнообразной клинической картиной и изъязвлением слизистой оболочки желудка либо двенадцатиперстной кишки в периоды обострения.

**Эпидемиология.** Заболеваемость язвенной болезнью составляет 5,1–5,7 на 1000 населения. По статистическим данным, язвенной болезнью страдают 10% взрослого населения России, 10% больных ежегодно оперируются. Среди лиц, страдающих язвенной болезнью, женщин в 3–10 раз меньше, чем мужчин. В последние годы, по данным ВОЗ, наблюдается рост заболеваемости язвенной болезнью у женщин; этот рост обусловлен прежде всего увеличением стрессовых влияний, возрастающей частотой семейной неустроенности, социальной активностью женщин. Кроме того, значение нервно-психических факторов в происхождении язвенной болезни у женщин является более высоким, чем у мужчин.

**Этиология и патогенез.** До сих пор нет единой общепринятой теории этиологии и патогенеза заболевания, специально выделены основные и предрасполагающие факторы, способствующие развитию язвенной болезни. К основным относятся расстройства нервно-гормональных и местных механизмов, регулирующих пищеварение, нарушение соотношения факторов агрессии и защиты; к предрасполагающим — наследственность, конституциональные особенности, условия внешней среды (на-



рушение ритма питания, курение, воздействие некоторых лекарственных препаратов и др.).

В настоящее время ведущим этиологическим фактором язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки признается инфицирование хеликобактериями (*Helicobacter pylori*), которые удается обнаружить в слизистой оболочке этих органов почти в 100% случаев (Окороков А.Н., 1995). У здорового человека *H. pylori* обитают в желудке и отсутствуют в двенадцатиперстной кишке. Когда в нее переходит кислое желудочное содержимое, вступающее в контакт с эпителием дуоденальной луковицы, то в качестве барьера в луковице развивается желудочная метаплазия. *H. pylori*, обладающие сродством к желудочному эпителию, инфицируют его. Эта воспалительная реакция ведет к дегенерации слоя защитной слизи с разрушением ткани и развитием дуоденита. Воспаленная слизистая весьма чувствительна к кислоте и пепсину, в ней в конечном счете может появиться язвенное углубление (Wyatt J.I., 1992; Loffeld R.J.L.F., 1995).

Многие авторы считают, что женщинам присуще более доброкачественное течение болезни и редкое возникновение осложненных форм. Однако грозные осложнения (кровотечения из язвы, перфорация, малигнизация) развиваются при как будто более благоприятном и легком клиническом течении, при более коротком, чем у мужчин, язвенном анамнезе. Авторы предполагают, что клинические признаки характеризуют не более легкое течение язвы у женщин, а наличие комплекса механизмов компенсации женским организмом патологических процессов, позволяющих предотвратить дальнейшее развитие заболевания.

**Течение заболевания во время беременности.** Беременность оказывает благоприятное действие на течение язвенной болезни. У 80–85% женщин во время беременности развивается ремиссия язвенной болезни, и заболевание не оказывает заметного влияния на ее исход. Причина благоприятного течения язвенной болезни у беременных до сих пор неясна. Большинство исследователей считают, что этому способствуют изменения секреторной (уменьшение кислотности, повышение слизиобразования) и моторно-эвакуаторной (снижение двигательной активности) функций желудка, усиление кровоснабжения. Сегодня в патогне-

незе гастродуоденальных язв обсуждается роль гастроинтестинальных гормонов (гастрина, ВИП, бомбезина, мотилина, соматостатина), простагландинов и эндорфинов, однако предстоит еще выяснить их роль у беременных. Вероятно, имеет значение и гиперпродукция половых гормонов, в частности эстрогенов. В многочисленных работах подтверждено, что эстрогены выполняют защитную функцию в организме, повышают интенсивность регенераторных процессов в тканях пищеварительного тракта, улучшают кровоснабжение гастродуоденальной области. Женские половые гормоны стимулируют регенерацию соединительной ткани, в частности формирование грануляций в дне язвенного дефекта, обеспечивающих его устойчивость к пептической агрессии и процесс заживления. О значении эстрогенов свидетельствует тот факт, что в детском и в постклимактерическом возрасте язвенной болезнью женщины страдают с той же частотой, что и мужчины, а в репродуктивном на их долю приходится только 10–29% случаев этого заболевания. Возможно путь реализации действия женских половых гормонов идет через вегетативный отдел нервной системы (Лифшиц В.Б., 1992). В.М. Маркова, С.И. Раппопорт (1984) считают, что легкость течения язвенной болезни во время беременности связана с тормозящим влиянием прогестерона на нижние отделы гипоталамуса.

Однако обострение может произойти, и об этом необходимо помнить. Обострение язвенной болезни обнаруживается у 22,8% женщин в разные сроки беременности. Обострения чаще возникают в I триместре беременности либо в III, за 2–4 нед. до родов или в раннем послеродовом периоде. Большинство наблюдавшихся нами пациенток обострение связывали с чрезмерным волнением, вызванным неблагоприятно завершившейся предыдущей беременностью, страхом перед предстоящими родами и их исходом. Длительные роды, кровопотеря, снижение иммунологической реактивности, выпадение гормональной функции фетоплацентарного комплекса могут способствовать обострению язвенной болезни в послеродовом периоде и возникновению таких грозных осложнений, как желудочно-кишечные кровотечения, прободение язвы и др.

Особенности перфорации язвы желудка в послеродовом периоде *следующие*:

- симптомы болезни не выражены;
- диагностика крайне затруднена;
- начало заболевания менее острое, не сопровождается «кинжальными» болями;
- из-за перерастяжения передней брюшной стенки напряжение мышц нечеткое, симптомы раздражения брюшины трудноуловимы.

Острые язвы крайне редко развиваются в период беременности. J. Durst, J. Klieger в 1955 г. выявили обострение язвенной болезни у 6 из 149 491 беременных. Вместе с тем они отметили летальный исход от перфорации язвы у 12 из 17 беременных, причем при жизни правильный диагноз был установлен лишь у трех. N. Peden и соавт. (1981), соглашаясь с мнением большинства исследователей о том, что во время беременности наступит улучшение, тем не менее отмечают, что у некоторых женщин может наблюдаться ухудшение состояния. H. Tera (1962), Winchester, B. Bancroft (1966) описали по одному случаю выживания пациентки после перфорации язвы желудка. В последующем подобные осложнения были описаны и другими авторами.

Не менее грозное осложнение язвенной болезни – кровотечение. В стационарах Москвы язвенные кровотечения возникают у каждого шестого больного — чаще, чем перфорация язвы; летальность от язвенного кровотечения достигает 14%. Осложнения пептической язвы, такие как перфорация или кровотечение, опасны для жизни матери и будущего ребенка, если они вовремя не распознаны и своевременно не начато лечение. По данным P. Dogdeimann (1983), хирургические осложнения язвенной болезни при беременности встречаются с частотой 1–4:10 000, при этом материнская смертность достигает 16%, а перинатальная — 10%.

*Клинические проявления* язвенной болезни в период беременности, как и вне ее, определяются локализацией язвы, общим состоянием организма, возрастом, частотой обострений, сопутствующим токсикозом беременных. Диагноз неосложненной язвенной болезни устанавливается на основании жалоб на боли в эпигастрии, характеризующиеся периодичностью, сезонностью, тесной связью с приемом пищи, исчезновением или уменьшением их после рвоты, приемом молока, щелочей, на тошноту, рвоту, изжогу, запоры; объективных данных (обложенный белым

или серым налетом язык, болезненность, а иногда напряжение при пальпации в области верхней трети правой прямой мышцы живота) и данных лабораторно-инструментального исследования. Большое значение имеют исследования кала на скрытое кровотечение в динамике, определение количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, цветового показателя (для выявления возможной постгеморрагической анемии), секреторной функции желудка. Но, как уже отмечалось, во время беременности целесообразно ограничиться исследованием только базальной секреции желудочных желез и базального рН (методом рН-метрии, радиотелеметрии).

Основные методы инструментальной диагностики язвенной болезни — рентгенологический и эндоскопический, однако первый неприемлем у беременных. В диагностически ясных случаях и при доброкачественном течении язвенной болезни у женщин во время беременности можно ограничиться клиническим наблюдением и периодическим исследованием кала на скрытое кровотечение. В неясных случаях, при подозрении на развитие осложнений (кровотечение, стеноз выходного отдела желудка, рак) показано эндоскопическое исследование независимо от срока беременности.

При гастроскопии форма язвы желудка обычно закругленная или овальная. Край, обращенный к кардии, выступает над дном язвы, как бы подрытый, а край, обращенный к привратнику, чаще всего более сглаженный, пологий. Дуоденоскопически язва луковицы двенадцатиперстной кишки имеет в большинстве случаев неправильную форму — полигональную или щелевидную, дно неглубокое, покрыто желтым налетом, края отечные, неровные, с зернистыми выбуханиями, легко кровоточат. Слизистая оболочка вокруг язвы резко гиперемированная на значительном участке, легкоранимая. При обострении язвенной болезни наблюдается значительная деформация луковицы, которая затрудняет осмотр этого участка.

*Дифференциальная диагностика* язвенной болезни затруднительна. Ее необходимо проводить с хроническим гастродуоденитом (табл. 18.1), хроническим аппендицитом, панкреатитом, заболеваниями желчных путей и рвотой беременных. Стенозирующая язва выходного отдела желудка может симулировать чрезмерную рвоту беременных. Диспептический синдром, обусловленный

язвенной болезнью, всегда сопровождается болями в животе, рвота же в большинстве случаев приносит облегчение, ей не всегда предшествует тошнота. Для раннего токсикоза характерны мучительная, почти постоянная тошнота, усиливающаяся на различные запахи, слюнотечение, рвота бывает независимо от еды, особенно по утрам, боли в животе, как правило, отсутствуют. Язвенную болезнь во время кровотечения необходимо дифференцировать с болезнью Верльгофа, эрозивным гастритом, синдромом Маллори—Вейсса, кровотечениями из носа и десен, раком желудка.

Таблица 18.1

### Дифференциально-диагностические признаки язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Признаки	Дуоденальная язва	Желудочная язва
Возраст	До 40 лет	Старше 40 лет
Пол	Преобладают мужчины	Оба
Боль	Ночная голодная	Сразу после еды
Рвота	Необычно	Часто
Аппетит	Нормальный, повышен или страх перед едой	Анорексия
Вес	Стабильный	Падение
Тактика при обострении	Необязательно делать эндоскопию, если не прошло 2 лет от предыдущего обострения	Эндоскопия с биопсией и гистологией обязательна (опасность малигнизации)

*Лечение* язвенной болезни в период беременности должно быть комплексным, строго индивидуальным и основываться на следующем принципе (Бурков С.Г., 1985) — *медикаментозную терапию проводят исключительно:*

- во время обострения заболевания, подтвержденного не только клинически, но и лабораторно-инструментальными методами исследования (кроме рентгенологического);
- при отсутствии эффекта от соблюдения режима питания, применения диеты, «пищевых» антацидов;
- при развитии осложнений;
- с учетом возможного вредного влияния лекарственных препаратов на состояние плода и тонус миометрия.

В период обострения болезни назначают постельный или палатный режим, дробное питание (3–6 раз в день), диету № 1–16 по Певзнеру.

Вне беременности подавление хеликобактерийной инфекции осуществляется препаратом де-нол изолированно или в сочетании с антибактериальными средствами: оксациллином, трихополом, фуразолидоном. Де-нол (коллоидный висмута субцитрат) и трихопол (метронидазол) беременным и родильницам противопоказаны. Лечение только оксациллином или фуразолидоном без де-нола, обеспечивающего равномерное распределение антибактериальных препаратов по слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, недостаточно эффективно.

Применяются невсасывающиеся (нерастворимые) антациды. По мнению С.Г. Буркова и Л.А. Положенковой (1994), при подборе беременной конкретного средства следует исключить антациды с большим содержанием натрия (во избежание развития метаболического алкалоза и задержки жидкости не только у матери, но и у плода) и отдать предпочтение средствам с высокой нейтрализующей способностью, хорошо сбалансированным составом закрепляющих и послабляющих веществ. К таким препаратам относится *маалокс* — комбинация гидроокисей магния и алюминия. Он не вызывает запора, что выгодно отличает его от альмагеля, применение которого требует дополнительного приема слабительного, особенно у беременных, часто страдающих запорами. Маалокс назначают по 1 порошку через 1–2 ч после еды 3–5 раз в день. Кроме него могут использоваться гелусиллак (по 1 порошку 3–5 раз в день через 1–2 ч после еды), магния трисиликат, алюминия гидроокись, коалин, гавискон, фосфалюгель. Антациды назначают в обычных терапевтических дозах 4–5 раз в день.

Применяются обволакивающие и вяжущие препараты (лучше растительного происхождения — отвар из цветков ромашки, травы зверобоя, тысячелистника). Фитотерапия включает растения с противовоспалительными свойствами (дуб, зверобой, подорожник, календула, девясил, тысячелистник), спазмолитическими (ромашка, солодка, мята, душица, укроп огородный, укроп аптечный — фенхель), антиспастическими (календула, зверобой, ромашка, подорожник, девясил), антиаллергическими

(солодка), слабительными (ревень, крушина, вахта трехлистная, жостер). Свежий сок капусты значительно ускоряет рубцевание язвы; принимают по 0,5–1 стакану 3 раза в день за 0,5 ч до еды 1,5–2 мес. Картофельный сок хорошо нейтрализует кислый желудочный сок; назначают по 0,5 стакана 3 раза в день до еды 1,5–2 мес. (Окороков А.Н., 1995).

В качестве антисекреторных средств помимо антацидов могут применяться некоторые неселективные М-холинолитики. Атропин угнетает секреторную функцию желудка, снижает тонус гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, но способствует раскрытию шейки матки и преждевременному выкидышу в I триместре беременности, вызывает тахикардию у плода. Поэтому предпочтительнее использовать платифиллин или метацин, обладающие более мягким действием, а кроме того, расслабляющим влиянием на мышцу матки, что позволяет применять его при язвенной болезни даже у женщин с угрожающим выкидышем (Абрамченко В.В. и др., 1984). Селективные М-холинолитики (гастроцепин, пиренцепин и др.) противопоказаны беременным и родильницам, так же как и блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов: циметидин, ранитидин, фамотидин, зантаг и др.

Средства, нормализующие моторную функцию желудка, — метоклопрамид (реглан, церукал), — назначают в обычных терапевтических дозах. У беременных из-за возможного неблагоприятного воздействия на плод не рекомендуется использовать бензогексоний, висмута нитрат основной и висмутсодержащие препараты (ротер, викалин, де-нол), традиционно широко применяемые для лечения язвенной болезни. При выраженном болевом синдроме показаны спазмолитические препараты. Помимо этого назначают поливитамины, питье щелочных минеральных вод. Их не используют во второй половине беременности при развитии симптомов позднего токсикоза (водянка, нефропатия), когда необходимо ограничить потребление жидкости.

Практически во всех случаях через 3–5 дней от начала лечения удается добиться исчезновения болей, а через 2–3 нед. стационарного лечения наблюдается хороший терапевтический результат. Критериями эффективности лечения язвенной болезни во время беременности являются: отсутствие характерных жалоб, отрицательные результаты исследования кала на скрытое

кровотечение и рубцевание язвы, подтвержденное эндоскопически.

Всем беременным, перенесшим обострение язвенной болезни в ранние сроки беременности, за 2–3 нед. до родов рекомендуется провести курс противоязвенного профилактического лечения.

В тех случаях, когда проводимая консервативная терапия рецидива язвенной болезни во время беременности оказалась малоэффективной, рекомендуют роды через естественные родовые пути с обязательным введением микрозонда в желудок для постоянного контроля за желудочным содержимым в целях своевременной диагностики желудочно-кишечного кровотечения. Язвенное кровотечение, возникшее в первом периоде родов, является показанием для срочной лапаротомии, кесарева сечения и оперативного лечения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки с обязательным дренированием брюшной полости. При язвенном кровотечении во втором периоде родов необходимо срочное родоразрешение под тщательным обезболиванием путем наложения акушерских щипцов с последующим оперативным лечением язвенной болезни совместно с хирургом. Язвенное кровотечение во время беременности требует срочной эндоскопии и эндоскопических методов его лечения. Если кровотечение остановилось (само или в результате предпринятых мероприятий), продолжается противоязвенное лечение. Рецидивы кровотечения служат показанием для операции в срочном порядке.

Таким образом, в большинстве случаев при доброкачественном течении язвенной болезни беременность допустима, заболевание не оказывает заметного влияния на развитие плода. При возникновении осложнений язвенной болезни, требующих оперативного вмешательства, оно допустимо с последующим сохранением беременности.

Пациентки, страдающие язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, во время беременности должны находиться на диспансерном учете не только у акушера, но и терапевта (желательно гастроэнтеролога). Весной и осенью, при осложнении беременности ранним токсикозом, за 2–3 нед. до срока родов, а также сразу же после родов им необходимо проводить курсы профилактического противоязвенного лечения.



## ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Панкреатит* — полиэтиологичное заболевание с воспалительно-деструктивными изменениями поджелудочной железы.

При *остром панкреатите*, проявляющемся болями в верхней половине живота и повышением уровня ферментов поджелудочной железы в крови и моче, клинические и гистологические изменения полностью разрешаются после прекращения действия этиологического фактора.

При *хроническом панкреатите* морфологические изменения поджелудочной железы сохраняются после прекращения воздействия этиологического фактора.

### Код МКБ-10

- **K86.** Другие болезни поджелудочной железы.
- **K85.** Острый панкреатит.

**Эпидемиология.** *Острый панкреатит* у беременных встречается редко, его частота составляет около 1:4000. Во время беременности острый панкреатит может возникнуть на любом сроке, но чаще это происходит во 2-й половине беременности. Это заболевание является тяжелой патологией в период беременности.

Обострение *хронического панкреатита* возникает примерно у одной трети беременных; в I триместре оно часто совпадает с ранним токсикозом.

**Классификация.** Различают *острый и хронический* панкреатит.

**Этиология и патогенез.** Развитию панкреатита способствуют не только механические нарушения, препятствующие оттоку панкреатического сока, но и гормональные изменения, свойственные беременности. Фоном для развития панкреатита служат инфекционные заболевания, интоксикации, стрессовые ситуации, заболевания печени и ЖКТ, холециститы, ОПГ-гестозы.

**Клинические признаки и симптомы.** При *остром панкреатите* беременные жалуются на появление болей в эпигастральной и околопупочной областях, в 50% случаев иррадиирующие в спину, ухудшение общего состояния, плохой аппетит, бессонницу. В 75% случаев возникают тошнота и рвота. Со временем рвота может приобретать мучительный, неукротимый характер. Повы-

шается температура тела. Появляется вздутие живота, большей частью по ходу поперечной ободочной кишки.

У 40% больных появляется желтушность кожных покровов и склер. Иногда отмечаются неврологические симптомы, головная боль, спутанность сознания. Язык становится сухим, с налетом. На коже могут появиться высыпания, кровоизлияния, васкулиты. Пульс урежается, АД снижается.

**Диагноз и рекомендуемые клинические исследования.** При остром панкреатите, как и при обострении хронического панкреатита, при пальпации живота отмечаются зона болезненности в эпигастральной области в проекции поджелудочной железы и резистентность передней брюшной стенки, наиболее выраженные в верхнем отделе, также возможно появление мышечной защиты.

В диагностике панкреатита помогают лабораторные исследования. В клиническом анализе крови при остром панкреатите выявляется высокий лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышается гематокрит. При хроническом панкреатите показатели клинического анализа крови могут оставаться нормальными. Данные лабораторных исследований сопоставляют с результатами клинического наблюдения за беременными.

О тяжести заболевания может свидетельствовать развитие гипергликемии и гипокальциемии.

Наибольшее диагностическое значение имеет определение активности амилазы и липазы в крови и моче. Повышение уровней амилазы и липазы сыворотки крови при остром панкреатите происходит в первые сутки и сохраняется в течение 3–7 сут. Исследование липазы технически более сложное, чем определение суммарной амилазы, но обладает более высокой чувствительностью и специфичностью. Однако необходимо учитывать, что при беременности уровень амилазы крови может быть повышен и в отсутствии патологии поджелудочной железы. При хроническом панкреатите повышение уровня ферментов в крови или моче наблюдается редко.

Для оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы проводят копрологическое исследование.

Обязательно проведение УЗИ поджелудочной железы. При остром панкреатите с помощью УЗИ можно обнаружить признаки отека поджелудочной железы, скопление жидкости, а также

желчные конкременты, расширение общего печеночного протока вследствие нарушения оттока желчи. УЗИ при хроническом панкреатите позволяет оценить размеры поджелудочной железы, расширение и неровность контура, выявить псевдокисты.

**Дифференциальный диагноз.** Повышение амилазы крови наблюдается не только при панкреатите, но и при нормально протекающей беременности, почечной недостаточности, паротите, заболеваниях ЖВП, перфорации язвы.

Диагностика острого панкреатита у беременных представляется трудной. Необходимо дифференцировать острый панкреатит от преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, мочекаменной болезни, острого холецистита.

**Клинические рекомендации.** Лечение проводят только в условиях хирургического стационара и используют *комплекс следующих мер:*

- для восстановления водно-электролитного баланса и борьбы с интоксикацией под контролем содержания в плазме крови натрия, калия, кальция, хлора вводят полиионные растворы электролитов и коллоидов;
- введение свежезамороженной плазмы;
- голодная диета (начинают с исключения питья и питания, эвакуации желудочного содержимого (через нос тонким зондом), затем переход на соблюдение диеты с низким содержанием жира и белков и частым приемом небольших количеств пищи;
- тщательная аналгезия с использованием спазмолитиков, нестероидных противовоспалительных средств, холиноблокаторов;
- проведение гемосорбции и плазмафереза;
- для борьбы с инфекцией беременным назначают антибиотики пенициллинового ряда и его синтетические аналоги (аугментин, амоксиклав). При тяжелом панкреонекрозе назначают антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины);
- аспирация содержимого желудка через назогастральный зонд для облегчения рвоты, купирования пареза желудочно-кишечного тракта и уменьшения стимуляции поджелудочной железы;

- проведение комплексной терапии ферментными препаратами, витаминами, белковыми лекарственными средствами.

Лечение *обострения хронического панкреатита* такое же, как и острого панкреатита.

**Оценка эффективности лечения.** Показателями эффективности лечения являются уменьшение болей, снижение температуры, нормализация лабораторных показателей, прежде всего ферментов поджелудочной железы.

**Осложнения и побочные эффекты лечения.** Побочные эффекты при лечении ингибиторами фибринолиза наблюдаются сравнительно редко и в основном при внутривенном введении ЛС. К ним относятся головная боль, сонливость, головокружение, шум в ушах, слабость, диспепсия.

**Прогноз.** При остром серозном панкреатите возможен благоприятный исход, при остальных формах высок процент перинатальной и материнской смертности (до 32–40%), что значительно выше, чем у небеременных.

**Акушерская тактика.** При развитии острого панкреатита до 12 нед. беременности показано ее прерывание. Родоразрешение необходимо проводить через естественные родовые пути под тщательным обезболиванием, в частности под перидуральной анестезией. Кесарево сечение производят в исключительных случаях и по абсолютным акушерским показаниям, так как риск развития инфекционных осложнений очень высок.

Хронический панкреатит не является противопоказанием для беременности у большинства пациенток. Вместе с тем женщины, страдающие хроническим панкреатитом, должны находиться под тщательным наблюдением, им необходимо проводить профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития возможных обострений и осложнений заболевания, что будет способствовать благополучному исходу беременности. Роды следует вести через естественные родовые пути.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Акушерство / Под ред. Г.М. Савельевой. — М.: Медицина, 2000. — 1046 с.  
Белусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепехин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум, 1995. — 296 с.

- Бурков С.Г.* Заболевания органов пищеварения у беременных. — М.: КРОН-ПРЕСС, 1996. — С. 41–61.
- Бурков С.Г.* Клиническое течение, диагностика и лечение язвенной болезни у женщин в период беременности. — М., 1997. — 197 с.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А.* Болезни пищевода и желудка: Краткое практическое руководство. — М.: МЕДпресс-информ, 2002.
- Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. — М.: ООО «М-Вести», 2001. — 458 с.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — 1046 с.
- Шептулин А.А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 5. — № 22. — С. 1472–1487.
- Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада-Х, 1999. — 860 с.
- Шехтман М.М., Бурдули Г.М.* Болезни органов пищеварения и крови у беременных. — М.: Триада-Х, 1997. — С. 183–302.
- Smout A.J., Akkermans L.M.* Normal and Disturbed Motility of the Gastrointestinal Tract // Petersfield: Wrighton Biomedical Publishing LTD, 1999. — P. 31–33.
- Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M.J.L.* Montastruc prescription of drugs during pregnancy in France // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — № 18. — P. 1735–1736.
- Spechler S.J., Lee E., Ahnen D. et al.* Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized clinical trial // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2331–2338.
- Park P.-O., Kjellin T., Kadirkamanathan S., Appleyard M.N. et al.* Results of endoscopic gastroplasty for gastro-esophageal reflux disease pregnancy / Program and abstracts of Digestive Disease Week 2001. — May 20–23, 2001; Atlanta, Georgia.
- Raijman I., Ben-Menachem T., Reddy G. et al.* Symptomatic response to endoluminal, gastroplication (ELGP) in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD): a multicenter experience / Program and abstracts of Digestive Disease Week 2001. — May 20–23, 2001; Atlanta, Georgia.

# Глава 19

## ИЗЖОГА И ЗАПОРЫ У БЕРЕМЕННЫХ

**Н**аиболее частые желудочно-кишечные синдромы у беременных — это изжога и запор.

### ИЗЖОГА

*Изжога* — ощущение тепла (жжения) в нижней загрудинной или подложечной областях из-за заброса желудочного содержимого в нижний отдел пищевода и раздражающего действия на его слизистую свободной соляной или желчных кислот, содержащихся в рефлюктате.

Ряд авторов выделяют изжогу беременных как отдельный симптом, появляющийся на фоне беременности и обусловленный ей.

**Эпидемиология.** До 85% женщин во время беременности страдают изжогой.

**Клинические признаки и симптомы.** Изжога наблюдается чаще во II и III триместрах, обычно после употребления обильной жирной жареной и острой пищи. Продолжается от нескольких минут до часов, по нескольку раз в день, усиливаясь в горизонтальном положении; наклоны туловища провоцируют ее появление. Ощущение изжоги сопровождается чувством тоски, подавленным настроением. На фоне длительной изжоги возможно появление болей за грудиной, отрыжки воздухом.

**Диагноз и рекомендуемые клинические исследования.**

Для постановки диагноза достаточно клинических данных.

Положительный «щелочной» тест (быстрое купирование изжоги в ответ на прием всасывающихся антацидов) косвенно свидетельствует о наличии рефлюкс-эзофагита.

Для уточнения причин изжоги по показаниям проводят эзофагогастродуоденоскопию.

**Дифференциальный диагноз.** При изжоге у беременных необходимо проводить дифференциальную диагностику с наиболее частыми причинами изжоги: функциональной диспепсией, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Клинические рекомендации.** Целью лечебных мероприятий при изжоге в рамках рефлюкс-эзофагита должно быть максимальное усиление факторов защиты от рефлюкса и ослабление агрессивного кислотно-пептического фактора.

Обязательное условие успешного лечения — это соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни и питания.

Прежде всего следует избегать положений, способствующих возникновению изжоги. При отсутствии противопоказаний рекомендуется сон с приподнятым головным концом кровати. Необходимо избегать запоров, так как любое натуживание приводит к повышению внутриутробного давления, забросу кислого желудочного содержимого в пищевод и появлению изжоги.

Необходимо соблюдение строгой диеты. Питание должно быть дробным, малыми порциями, без переедания.

**Лечение антацидными ЛС.** Антациды нейтрализуют свободную соляную кислоту желудочного сока, уменьшают давление в желудке и двенадцатиперстной кишке, уменьшают мышечный спазм и дуоденогастральный рефлюкс, сокращают время эвакуации желудочного содержимого из желудка.

Антациды принято подразделять на *всасывающиеся* (системные, растворимые) и *невсасывающиеся* (несистемные, нерастворимые).

К всасывающимся относится натрия гидрокарбонат, часто применяемый в повседневной жизни для избавления от изжоги, однако он не подходит для длительного систематического приема. Во-первых, несмотря на способность натрия гидрокарбо-

ната быстро купировать изжогу, его действие кратковременное, так как при взаимодействии с желудочным соком образуется углекислота, обладающая выраженным сокогонным действием, происходит повторное выделение новых порций соляной кислоты, и изжога вскоре возобновляется с новой силой. Во-вторых, ионы натрия, всасываясь в кишечнике, способствуют появлению отеков, что крайне нежелательно у беременных.

К невсасывающимся антацидам относятся карбонат кальция (всасывается в небольших количествах), магнезия гидроксид или магнезия карбонат основной, а также алюминия фосфат или алюминия гидроксид. Невсасывающиеся антациды реализуют свое действие посредством двух основных механизмов: они нейтрализуют и адсорбируют продуцируемую желудком соляную кислоту. Невсасывающиеся антациды обладают высокой эффективностью и слабой выраженностью побочных эффектов, поэтому их допустимо назначать беременным, не опасаясь подвергнуть мать и плод особому риску. Исключение составляют некоторые алюминийсодержащие антациды.

**Оценка эффективности лечения.** Критериями эффективности терапии считают исчезновение симптоматики.

**Осложнения и побочные эффекты лечения.** Магнийсодержащие антациды могут оказывать послабляющее действие. Натрия гидрокарбонат также вызывает отрыжку и феномен «отдачи».

**Ошибки и необоснованные назначения.** Необходимо избегать длительного применения в высоких дозах алюминийсодержащих антацидов.

Гидрокарбонат натрия не рекомендуется для длительного системного использования.

**Прогноз благоприятный.**

## ЗАПОРЫ

*Запор* — это нарушение пассажа по толстой кишке, характеризующееся частотой стула менее 3 раз в неделю и сопровождающееся хотя бы одним из *следующих признаков*:

- чувством неполного опорожнения;
- небольшим количеством и плотной консистенцией кала;
- натуживанием не менее четверти времени.



**Эпидемиология.** Запоры — самая частая патология кишечника при беременности, встречается почти в 60% случаев.

Запор — это одно из самых распространенных и вне беременности патологических состояний, одна из самых распространенных жалоб в современном мире людей, подверженных перманентным стрессам. Женщины страдают запором чаще, чем мужчины.

**Классификация.** Выделяют запоры *острые* (до 6 мес.) и *хронические* (более 6 мес.). И те и другие могут быть органической природы (опухоль, стриктуры толстой кишки разного генеза, дивертикулез, анатомические дефекты и др.) и функциональными.

*Функциональный характер* хронического запора означает отсутствие его связи с известными морфологическими или метаболическими изменениями, которые доступны для выявления современными диагностическими методами.

Функциональный запор может быть как самостоятельным заболеванием, так и вторичным симптомом, сопровождающим разные патологические состояния и заболевания не только желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника, дивертикулез, гипотиреоз, сахарный диабет и др.).

Для клинической практики и правильного подбора лечения важно разделение запоров по особенностям толстокишечного транзита и эвакуации. Запоры подразделяют на:

- *кологенные*, т.е. связанные с замедлением транзита по толстой кишке;
- *проктогенные*, т.е. связанные с нарушением акта дефекации и эвакуации каловых масс.

**Этиология и патогенез.** Во время беременности, особенно во второй ее половине, кишечник сдавливается беременной маткой, что частично нарушает кровообращение — происходит венозный застой в сосудах малого таза. Повышается толерантность кишечника к физиологическим стимуляторам. Прогестерон снижает тонус гладкой мускулатуры кишечника. Таким образом, гипотоническое состояние кишечника при беременности — защитная реакция организма, но ее следствием являются запоры, которые можно рассматривать как патологию — нарушение эвакуаторной функции кишечника, его дискинезию. Запоры нередко бывают упорными.

**Клинические признаки и симптомы.** При запорах снижается частота стула (1 раз в нед. и реже), изменяется консистенция стула (вплоть до овечьего стула), могут возникать боли и дискомфорт в животе, чувство неполного опорожнения кишечника, метеоризм.

**Диагноз и рекомендуемые клинические исследования.** Для диагностики проводят исследование кала на дисбактериоз, исследование микрофлоры генитального тракта, также оценивают иммунный статус беременной.

**Дифференциальный диагноз.** Причинами запоров помимо беременности могут быть также: нарушение моторной функции толстой кишки, колит, мегаколон, долихосигма, аномалии и пороки развития толстой кишки, действие ЛС.

**Клинические рекомендации.** Лечение запора основывается на устранении вызывающей его причины. При запоре, возникающем вследствие заболеваний кишки и системных заболеваний, назначают соответствующее лечение.

При гипомоторной дискинезии толстой кишки хороший эффект могут оказать прокинетики — *метоклопрамид*.

При функциональных запорах эффективными могут оказаться ЛС, *дающие желчегонный эффект и содержащие желчные кислоты* (за счет усиления секреторной и двигательной активности ЖКТ).

Запоры при беременности (гестационные запоры) не только ухудшают качество жизни, но и могут создать реальную угрозу здоровью матери и будущего ребенка! Наряду с другими негативными последствиями, хронический толстокишечный стаз приводит не только к негативным сдвигам, способствуя активации условно-патогенной микрофлоры кишечника, но и к изменениям микрофлоры генитального тракта, что как минимум является фактором риска, а в ряде случаев и причиной серьезных инфекционных осложнений беременности, родов, послеродового периода.

При этом не всегда достаточны правильный режим и диета, и нередко приходится прибегать к лекарственной терапии.

Эффективное лечение в большинстве случаев возможно только при использовании слабительных средств.

*При выборе слабительного средства основным принципом является безопасность.*

В случае применения слабительных средств должны, конечно же, соблюдаться самые высокие стандарты безопасности, обеспечивающие нормальное развитие плода. Требуется с большой осторожностью подходить к выбору слабительного средства во время беременности. Следует также подчеркнуть, что клинические испытания, посвященные изучению безопасности и переносимости слабительного ЛС при беременности, могут проводиться с участием лишь очень ограниченного числа пациенток этой категории. *Возможность применения традиционных слабительных средств при беременности ограничена.* Для лечения беременных женщин необходимо выбирать средства с мягким, послабляющим эффектом, вызывающим стул, близкий к нормальному.

Раздражающие слабительные (касторовое масло, карловарская соль, препараты сены, бисакодил) могут вызывать рефлекторные сокращения матки. Они взаимодействуют с эпителиальными структурами кишечника и вызывают активную секрецию жидкости в его просвет, одновременно уменьшая всасывание. При длительном приеме возникает постоянная секреторная диарея, что приводит к схваткообразным болям в животе, частому жидкому стулу, потере жидкости и электролитным нарушениям, прежде всего к гипокалиемии.

Противопоказаны слабительные, стимулирующие перистальтику кишечника, так как они могут спровоцировать прерывание беременности и преждевременные роды.

Усиление перистальтики кишечника приводит к поступлению в кровь избытка ацетилхолина, что стимулирует сократительную деятельность матки. Антрохиноны и дериваты дифенилметана действуют на уровне нейронов подслизистого сплетения, вызывают образование оксида азота, который расслабляет гладкие мышцы и ингибирует перистальтику. При длительном применении развиваются дегенеративные изменения энтеральной нервной системы. Предполагается, что слабительные этих групп оказывают также мутагенное действие и обладают генотоксичностью.

Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого (пищевые волокна, гидрофильные коллоиды), требуют приема большого количества жидкости, что нарушает водный баланс

и приводит к развитию отеков. При объеме жидкости менее 1,5 л/сут они выполняют функцию сорбентов, т.е. поглощают жидкость из кишечника и усиливают запор. Недостаток слабительных этой группы — медленно развивающийся эффект (через 10–20 дней). У некоторых больных с выраженной гипотонией кишки эти ЛС неэффективны.

При запорах во время беременности ЛС выбора являются представители группы осмотических слабительных: синтетический дисахарид лактулоза и регулятор стула макрогол, которые оказывают мягкое послабляющее действие и стул, близкий к нормальному:

*Лактулозу* назначают по 15–30 мл 1 раз в сутки утром во время еды, дозу увеличивают в том случае, если в течение 2 дней приема не наблюдается улучшения состояния больной (как правило, доза может быть снижена после 2 дней приема в зависимости от потребности больной; поддерживающая доза — 10–25 мл).

*Макрогол* назначается по 1–2 пакетика в сутки за 1 прием (предпочтительно утром), содержимое пакетика предварительно нужно растворить: для 5,9 г — в 100 мл воды ( $1/2$  стакана); максимальная суточная доза составляет 11,8 г (2 пакетика по 5,9 г).

**Оценка эффективности лечения.** Лечение считается эффективным при нормализации частоты, консистенции стула и исчезновении сопутствующей клинической симптоматики.

**Ошибки и необоснованные назначения.** Слабительные послабляющего или размягчающего действия (глицерол, касторовое масло) при беременности не показаны. Слабительные ЛС, увеличивающие объем кишечного содержимого, используют с осторожностью при соблюдении водного баланса.

**Прогноз.** Запоры у беременных могут привести к появлению анальных трещин, рецидивирующего геморроя, сфинктериту.

Кроме того, возможны осложнения течения беременности, такие как внутриутробное инфицирование, угроза прерывания беременности, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела.

## Глава 20

### ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА В АМБУЛАТОРНОЙ АКУШЕРСКО- ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Депрессивное расстройство* — состояние, характеризующееся угнетенным или тоскливым настроением и снижением психической активности, сочетающимися с двигательными расстройствами и разнообразными соматическими нарушениями.

#### Код МКБ-10

- **F32.** Депрессивный эпизод.

У женщин выделяют следующие специфические аффективные расстройства:

- предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство;
- депрессивный синдром беременных;
- «синдром грусти рожениц»;
- расстройства настроения, связанные с менопаузой.

**Эпидемиология.** Несмотря на противоречивость и разнородность эпидемиологических данных, относящихся к аффективным расстройствам, одна их характеристика остается однозначной. При изучении распределения пациентов по полу установлено, что депрессии чаще (в соотношении 2,5:1) регистрируются у женщин. Существует четкая взаимосвязь между стрессовыми и негативными жизненными событиями и риском развития рас-

стройств настроения. Для женщин помимо общепопуляционных выделяют дополнительные риски в развитии депрессивных расстройств (низкий уровень образования, нестабильное семейное положение, послеродовой период).

При этом нейроэндокринные сдвиги, связанные с репродуктивным циклом женщин, рассматриваются как фактор риска возникновения депрессии. Риск развития депрессии у женщин репродуктивного возраста составляет 10–20%, у беременных — 9%. Частота возникновения предменструального дисфорического расстройства составляет 3–8%. Депрессивные расстройства, связанные с менопаузой, развиваются у 40–60% женщин в период перименопаузы.

По современной классификации выделяют три степени тяжести расстройства с указанием наличия соматических симптомов расстройства.

Во всех трех вариантах депрессии выделяют *основные симптомы*:

- сниженное настроение;
- утрата интересов и удовольствия;
- снижение энергичности и повышенная утомляемость.

К *дополнительным симптомам* относят:

- сниженную способность к сосредоточению и снижению концентрации внимания, а также колебания или нерешительность при принятии решений;
- снижение самооценки и чувство неуверенности в себе;
- идеи виновности и уничтожения (даже при легком типе эпизода), самообвинение без повода;
- мрачное и пессимистическое видение будущего;
- идеи или действия по самоповреждению или суициду;
- нарушенный сон;
- изменение аппетита (снижение или повышение) с соответствующими изменениями массы тела.

Пациентки с легким депрессивным эпизодом («малая депрессия») способны сохранять личностный и вербальный контакт с окружающими, несмотря на неудобства от своих симптомов. Симптомы должны соответствовать общим критериям депрессивного расстройства, двум основным депрессивным симптомам и двум дополнительным.

При умеренно выраженном депрессивном эпизоде (два из трех основных депрессивных симптома и четыре дополнительных) пациентки отмечают значительные трудности в поддержании межличностных контактов, вербальной коммуникации, однако в целом количество симптомов меньше и они менее интенсивны, чем при тяжелой депрессии.

Диагностические критерии тяжелого депрессивного расстройства предполагают наличие у пациентки симптомов, соответствующих общим критериям депрессивного расстройства, наличие всех трех основных и как минимум пяти дополнительных симптомов.

Клинические проявления предменструального синдрома (появляются во вторую фазу менструального цикла и исчезают во время менструации более чем у 75% женщин) характеризуются умеренно выраженной психопатологической симптоматикой, плохой концентрацией внимания, нарушениями сна и изменениями аппетита, соматическими симптомами (ощущение вздутия живота, увеличение массы тела, болезненность или припухлость молочных желез).

Предменструальное дисфорическое расстройство характеризуется большей выраженностью клинических проявлений, субъективно тяжелее переносится женщинами и вызывает социальную дезадаптацию. Следует, однако, учитывать, что категория предменструального дисфорического расстройства настроения выделена только в американской классификации DSM-IV: депрессивное настроение, чувство безнадежности, тревога с чувством внутреннего напряжения, выраженная эмоциональная лабильность, сонливость, быстрая утомляемость или инсомния, изменения аппетита, соматические симптомы. Расстройство заметно мешает выполнять работу, поддерживать отношения с другими, симптомы проявляются в начале лютеиновой фазы и отсутствуют в течение недели после прекращения менструации. Дифференциальный диагноз у женщин, обращающихся с симптомами в предменструальный период, требует учитывать большое количество психических и соматических расстройств, которые могут имитировать предменструальный синдром, обострять его или сопутствовать ему. При этом возраст наивысшей уязвимости колеблется между 25 и 35 годами.

Специфика послеродового периода в современной культуре состоит в том, что женщины часто на последних неделях беременности находятся в условиях относительной депривации; если беременность осложнена, этот период продлевается и иногда приводит к семейным проблемам, которые действуют на беременную психогенно, а наличие дополнительных факторов риска усугубляет ситуацию.

Выделяют следующие клинические варианты послеродовых депрессий:

- *Послеродовая депрессия* — как обычный феномен, встречающийся у трети женщин вскоре после рождения ребенка. Это преходящее состояние обычно не требует специального лечения.
- *Легкое или умеренно выраженное депрессивное состояние*, возникающее у 10% женщин в течение года, следующего за рождением ребенка.
- *Послеродовые психозы* с атипичной картиной, когда депрессивные и маниакальные симптомы присутствуют одновременно, в дальнейшем высок риск развития биполярного расстройства.

Психопатологическая структура послеродовых депрессий в целом соответствует клиническим проявлениям гипотимических состояний при депрессивных нарушениях. Феноменологически переживания представлены тревожными опасениями, связанными с жизнью желанного ребенка, преобладают явления апатии, психической анестезии, отчуждения эмоций (чувство неспособности испытывать любовь к ребенку, близким), иногда сопровождающиеся суицидальными мыслями. Основные лечебные мероприятия делятся на два основных блока: профилактические и собственно фармакологические. К профилактическим мерам относят выявление женщин групп риска, образовательные меры, связанные с просвещением женщин по вопросам беременности и родов, а также различные психотерапевтические методы.

Климактерическая депрессия, развивающаяся в структуре климактерического синдрома, обычно сопровождается соматовегетативными расстройствами. Ее выраженность зависит от тяжести и длительности этих нарушений. Она может проявляться разнообразными синдромами: эмоционально-аффективным,



астеническим, вегетативным. Выявляются сниженное настроение, потеря интереса к собственной личности и к окружающему, повышенная утомляемость, уменьшение активности, немотивированная тревожность, мнительность, беспокойство, постоянное ощущение внутреннего напряжения, страх перед надвигающейся старостью и тревожные опасения за свое здоровье. Часто женщины отмечают повышенную ранимость, обидчивость, избыточную чувствительность, лабильность настроения, плаксивость. У некоторых в этот период нарастают раздражительность, агрессивность, чувство враждебности к окружающим. Вегетативные расстройства, как правило, сочетаются с эмоциональными нарушениями и обозначаются как *психовегетативные синдромы*. Их структура представлена как перманентными, так и пароксизмальными расстройствами, обычно они включают несколько систем, т.е. речь может идти об их полисистемности. Психовегетативные расстройства часто сочетаются с болевыми синдромами различной локализации, причем преобладают хронические формы: головные боли напряжения и боли в спине.

Доказана связь повышения частоты аффективных нарушений депрессивного спектра при хирургической менопаузе. По нашим данным, частота депрессивных расстройств при хирургической менопаузе, проведенной в репродуктивном возрасте, составляет более 44%. Клиническая картина заболевания характеризуется сочетанием представленных в разной степени и широком диапазоне аффективных (тревожных, тоскливых, апатических, дисфорических) и соматовегетативных нарушений. Изучение особенностей депрессивных нарушений при хирургической менопаузе позволяет выделить два их основных клинических варианта: с доминированием типичных аффективных (в частности, идеаторных депрессивных) проявлений и с преобладанием соматовегетативных расстройств. Для лечения аффективных расстройств депрессивного спектра оптимальной является комбинированная терапия. Последовательность назначения гормонозаместительной терапии натуральными эстрогенами и антидепрессантами определяется соотношением соматовегетативных и идеаторных компонентов депрессивного синдрома: первичное назначение гормонозаместительной терапии с последующим присоединением антидепрессантов оправ-

данно при доминировании соматовегетативных компонентов депрессии (для купирования депрессивной симптоматики у этих пациенток рекомендуется проведение гормонозаместительной терапии сроком не менее 3 мес.).

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальный диагноз проводится с хроническими расстройствами настроения (дистимические расстройства), паническими расстройствами, разнообразными тревожными расстройствами, злоупотреблением алкоголем и другими психоактивными веществами, расстройствами личности; с соматическими заболеваниями: артериальная гипертензия, системная красная волчанка и эндомиокардиоз.

**Лечение.** После того как диагноз депрессивного расстройства поставлен, основной задачей терапевтического процесса становится сокращение времени проявления соматических и психопатологических симптомов. В первую очередь должны применяться средства, имеющие высокую эффективность и низкую вероятность развития побочных эффектов.

**Цели лечения:**

- уменьшить или полностью исключить все признаки и симптомы депрессивного расстройства;
- восстановить психосоциальные и коммуникационные возможности пациента до преморбидного уровня;
- минимизировать вероятность ухудшения состояния или рецидива заболевания.

**Немедикаментозное лечение.** Для немедикаментозного лечения депрессивных нарушений широко используют психотерапию. Во многих психотерапевтических направлениях описаны эффективные способы лечения депрессивных нарушений: когнитивная — бихевиоральная психотерапия по А. Беку, психодинамические направления психотерапии, экзистенциально-гуманистические направления психотерапии, гештальттерапия, рациональная психотерапия и т.д. Проведение психотерапии показано при высокой мотивированности пациента, наличии противопоказаний для проведения терапии антидепрессантами, настроенности пациента на длительное лечение.

**Медикаментозное лечение.** Если состояние пациентки отвечает критериям депрессии в соответствии с МКБ-10, отсут-

ствуют противопоказания и ограничения, стандартная терапия антидепрессантами может проводиться в амбулаторных условиях. Основа фармакотерапии депрессивных расстройств — применение антидепрессантов.

Требования к антидепрессантам, используемым в акушерско-гинекологической практике:

- отсутствие выраженных побочных эффектов, минимальная выраженность нежелательных нейротропных и соматотропных эффектов;
- ограниченность признаков поведенческой токсичности (степени нарушения психомоторного и когнитивного функционирования под влиянием психотропных ЛС);
- минимальный тератогенный эффект, не препятствующий проведению психофармакотерапии во время беременности;
- низкая вероятность взаимодействия с другими ЛС;
- безопасность при передозировке;
- простота использования.

*Применение антидепрессантов в период беременности и лактации.* Психотропные средства беременным назначаются при крайней необходимости *по строгим показаниям*:

- при выраженных аффективных проявлениях с тревогой, ажитацией, расстройствами сна и аппетита, усугубляющих соматическое состояние беременных и родильниц;
- при суицидальных тенденциях и мыслях.

При фармакотерапии необходимо оценить три группы факторов риска применения определенных антидепрессантов:

- тератогенные воздействия;
- перинатальные синдромы (токсические состояния сразу после родов);
- послеродовые психозы.

Большое значение для успешной терапии имеет раннее выявление депрессий, манифестирующих в период беременности. Благодаря этому удастся провести щадящую психофармакотерапию — купирование депрессивных расстройств на еще неразвернутой стадии с помощью невысоких доз медикаментов, непродолжительными курсами. Эти меры могут быть оценены и как меры по профилактике послеродовых депрессий. В по-

слеродовом периоде при выборе антидепрессантов необходимо учитывать риск развития токсических эффектов у грудных детей, вскармливаемых матерью, принимающей психотропные средства.

Наиболее обоснованно применение в этот период *следующих антидепрессантов*:

- *Миансерин* внутрь, начальная доза составляет 30–40 мг/сут, при недостаточном клиническом эффекте дозу постепенно увеличивают до 90–150 мг/сут. При стабилизации состояния начинают постепенное снижение дозы до минимальной поддерживающей. Суточная доза может быть разделена на 2–3 приема; возможен прием однократно на ночь.
- *Тразодон* внутрь, после еды, начальная суточная доза — 150–200 мг (в 3 приема). При легких формах депрессии средняя поддерживающая доза — 150 мг/сут; при умеренной и тяжелой формах — 300 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличивать до 600 мг/сут. Основную часть суточной дозы рекомендуется принимать перед сном.
- *Моклобемид* внутрь, после еды, начальная суточная доза 300 мг, среднетерапевтическая 300–600 мг/сут, за 2–3 приема, максимальная — 600 мг.
- *ТЦА* (амитриптилин, имипрамин, мелипрамин, кломипрамин), начальная доза 50–75 мг/сут, с постепенным увеличением дозы на 25–50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, средняя терапевтическая доза — 150–250 мг, кратность приема 3–4 раза в течение дня и перед сном, поддерживающая доза — 25–75 мг/сут.
- *Сертралин* внутрь: начальная доза — 50 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу повышают с интервалом 1 нед., максимальная доза — 150 мг/сут.
- *Флуоксетин* внутрь, начальная доза — 20 мг/сут, средняя терапевтическая доза — 20–40 мг/сут, максимальная — 80 мг/сут. Не следует применять в сочетании с ингибиторами МАО или в течение 14 дней после прекращения их приема.

При лечении депрессивных расстройств вне беременности и лактации используют антидепрессанты различных фармако-

логических групп. Выбор антидепрессанта должен проводиться с учетом спектра его психотропной активности и преобладающей симптоматики (тревожной или адинамической) в структуре депрессии, соматического состояния пациентки и противопоказаний к применению лекарственных средств; сопутствующей фармакотерапии, назначенной в связи с наличием хронических соматических заболеваний, и возможных нежелательных лекарственных взаимодействий лекарственных средств.

*При преобладании тревоги и ажитации назначаются следующие антидепрессанты-седатики:*

- *Амитриптилин* внутрь, после еды, начальная доза — 50–75 мг/сут, с постепенным увеличением дозы на 25–50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 150–250 мг (максимальная — 300 мг/сут в условиях стационара), кратность приема — 3–4 раза в течение дня и перед сном, поддерживающая доза — 25–75 мг/сут.
- *Пиразидол* внутрь, после еды, начальная доза — 50–75 мг/сут, с постепенным увеличением дозы на 25–50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза — 150–200 мг (максимальная — 300 мг/сут в условиях стационара), кратность приема — 3–4 раза в течение дня и перед сном, поддерживающая доза — 25–75 мг/сут.
- *Флувоксамин* внутрь после еды, начальная доза 50–75 мг/сут в два приема, с постепенным увеличением дозы на 25–50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза — 150–300 мг (максимальная — 400 мг/сут), кратность приема — 3–4 раза, поддерживающая доза — 25–75 мг/сут.

*При преобладании адинамической симптоматики назначаются следующие антидепрессанты стимулирующего действия:*

- *Имипрамин* внутрь (после еды), начальная доза — с 75–100 мг/сут, дозу постепенно повышают (на 25 мг/сут), среднетерапевтическая доза — 200–250 мг/сут. При наступлении антидепрессивного эффекта увеличивать дозу не рекомендуется. Отменять имипрамин следует постепенно.
- *Флуоксетин* внутрь, начальная доза — 20 мг/сут, среднетерапевтическая доза — 20–40 мг/сут, максимальная —

80 мг/сут. Не следует применять в сочетании с ингибиторами МАО или в течение 14 дней после прекращения их приема.

- *Циталопрам* внутрь, в любое время суток, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в сутки. Начальная доза — 20 мг/сут, максимальная — до 60 мг/сут. Не следует применять в сочетании с ингибиторами МАО или в течение 14 дней после прекращения их приема.
- *Пароксетин* внутрь, обычная доза для взрослых — 20 мг 1 раз в сутки (принимают обычно утром), до максимальной дозы 50 мг/сут (людям пожилого возраста до 40 мг/сут).
- *Сертралин* внутрь, начальная доза — 50 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу повышают с интервалом 1 нед., максимальная доза — 200 мг/сут.

Терапию начинают с минимальных доз ЛС, подбирая дозу постепенно (темп наращивания дозировок при применении классических антидепрессантов должен быть максимально быстрым для достижения индивидуальной терапевтически эффективной дозы). Монотерапия выбранным антидепрессантом продолжается не менее 4 нед.

**Показания к госпитализации.** Тяжелые, осложненные формы депрессий с психотическими включениями, выраженными соматическими компонентами, суицидальными тенденциями.

**Наблюдение.** Депрессивное расстройство является хроническим рекуррентным заболеванием. У пациенток, перенесших первый депрессивный эпизод, в 50% случаев развивается повторное депрессивное расстройство у пациенток, перенесших повторный депрессивный эпизод, последующие эпизоды расстройства развиваются в 80% наблюдений. Пациентки с депрессивными расстройствами требуют длительного поддерживающего лечения и наблюдения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Altshuler L.L., Cohen L., Szuba M.P. et al.* Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines // *Amer. J. Psychiatry.* — 1996. — Vol. 1. — P. 592–606.
- Altshuler L.L., Szuba M.P.* Course of psychiatric disorders in pregnancy: dilemmas in pharmacologic management // *Neurologic. Clin. North Amer.* — 1994. — Vol. 12. — P. 613–635.

- Baxter Lr., Phelps M.E., Mazziotta J.C. et al.* Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders: studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose f18 // Arch. Gen. Psychiatry. — 1985. — P. 4441–447.
- Burch K.J., Wells B.G.* Fluoxetine/norfluoxetine concentrations in human milk // Pediatrics. — 1992. — Vol. 89. — P. 676–677.
- Conolly M.* Premenstrual syndrome an update on definitions, diagnosis and management // Обзор современной психиатрии. — 2002. — Вып. 1(13). — С. 67–74.
- DiMarcio A., Weissman M.M., Prusoff B.A. et al.* Differential symptom by drugs and psychotherapy in acute depression // Arch. Gen. Psychiatry. — 1979. — Vol. 36. — P. 1450–1456.
- Drevets W.C., Videen T.O., Price J.L. et al.* A functional anatomical study of unipolar depression // J. Neurosci. — 1992. — Vol. 12. — P. 3628–3641.
- Isenberg K.E.* Excretion of fluoxetine in human breast milk // J. Clin. Psychiatry. — 1990. — Vol. 51. — P. 169.
- Kelly R.H., Zatzick D.F., Ander T.F.* The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for by obstetricians // Amer. J. Psychiat. — 2001. — Vol. 158. — P. 213–219.
- Kokkevi A., Stefanis C.* Drug abuse and psychiatry comorbidity // Compr. Psychiatry. — 1995. — Vol. 36. — P. 329–337.
- Nulman I., Rovet J., Stewart D.E. et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 336. — P. 258–62.
- Ressler K.J., Nemeroff Ch.D.* Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // Depression and Anxiety. — 2000. — Vol. 12. — P. 2–19.
- Spitzer R.L., Williams J.B.W., Kroenke K. et al.* Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care: the PRIME-MD 1000 study // JAMA. — 1994. — Vol. 272. — P. 1749–1756.
- Stowe Z.N., Owens M.J. et al.* Sertraline and desethylsertraline in human breast milk // J. Clin. Psychiatry. — 1997. — Vol. 154. — P. 1255–1260.
- Tellenbach H.* Melancholic. — Berlin: Springer, 1976.
- Wisner K.L., Perl J.M.* Nortriptyline treatment of breast-feeding women // Amer. J. Psychiatry. — 1996. — Vol. 153. — P. 295.

# Глава 21

## НАРКОМАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

**П**од *наркоманией* подразумевают злоупотребление лекарственными средствами или химическими веществами.

### Код МКБ-10

- **F10–F19.** Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ.  
Вещество употребления указывается *2-м и 3-м знаками* (т.е. первыми двумя цифрами после буквы **F**):
  - **F10.** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя.
  - **F11.** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов.
  - **F12.** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением каннабиоидов.
  - **F13.** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением седативных и снотворных веществ.
  - **F14.** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением кокаина.
  - **F16.** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением галлюциногенов.



- **F18.** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением летучих растворителей.
- **F19.** Психические и поведенческие расстройства, вызванные одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием других психоактивных веществ

*4-й и 5-й знаки определяют клиническое состояние:*

**F1×.20** в настоящее время воздержание.

**F1×.21** в настоящее время воздержание, но в условиях, исключающих употребление (в госпитале, терапевтическом обществе и т.д.).

**F1×.22** в настоящее время под клиническим наблюдением, на поддерживающей или заместительной терапии (например, метадон, никотиновой жевательной резинкой или наклейкой).

**F1×.23** в настоящее время воздержание, но на лечении, вызывающем отвращение, или блокирующими лекарствами.

**F1×.24** в настоящее время употребление наркотика (активная зависимость).

**F1×.25** постоянное употребление.

**F1×.26** эпизодическое употребление (дипсомания).

**F1×.3** состояние отмены.

**Эпидемиология.** По разным данным, распространенность наркомании среди беременных составляет около 11%. При наркомании значительно повышается риск перинатальной патологии — самопроизвольного аборта, внутриутробной задержки развития, внутриутробной гипоксии, преждевременных родов и развития абстинентного синдрома у новорожденного. Одновременное или попеременное употребление двух и более наркотиков называют *полинаркоманией*. Беременные, употребляющие наркотики, нередко одновременно курят и употребляют алкоголь. Внутривенное введение наркотиков повышает риск заражения ВИЧ-инфекцией и гепатитом. Независимо от пути введения наркотиков повышается риск гепатита В и ВИЧ-инфекции. Страдающие наркоманией редко заботятся о собственном здоровье, гигиене и питании. Часто они истощены, подвержены туберкулезу и оппортунистическим инфекциям, у них чаще развиваются абсцессы, флегмона, тромбофлебит.

**Диагностика наркомании и беременных**

**Жалобы и объективное исследование.** Жалобы при наркомании носят преимущественно неспецифический характер, а их сочетание может быть описано в виде основных синдромов зависимости.

*Синдромы зависимости* проявляются постоянной потребностью в употреблении наркотических веществ, расстройством психической деятельности, соматическими и неврологическими нарушениями, падением работоспособности, утратой социальных связей, деградацией личности.

- Синдром измененной реактивности характеризуется исчезновением защитных реакций при передозировке наркотических веществ.
- Синдром психической зависимости характеризуется влечением к наркотическому опьянению, переживанию психического дискомфорта в состоянии воздержания и улучшение психических функций в состоянии наркотического опьянения.
- Синдром физической зависимости характеризуется физической (неудержимой) потребностью в употреблении наркотических веществ, потерей контроля за количеством употребляемых наркотических веществ, улучшением физических функций в состоянии наркотического опьянения, проявлениями абстиненции.
- Синдром последствий (осложнений) хронической интоксикации в психической, неврологической, соматической сферах и в социальной деятельности.
- К психическим симптомам зависимости относят: астению, психопатизацию, изменение личности (огрубение, утрата интересов, нравственных ценностей), аффективные расстройства (колебания настроения, депрессии, дисфории), агрессивность, суицидальные тенденции, психотические состояния.
- К неврологическим симптомам зависимости относят острые мозговые изменения, периферические поражения нервной системы.
- Соматические симптомы зависимости проявляются поражениями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания,

желудка, печени и поджелудочной железы, почек, недостаточностью эндокринной системы, иммунным истощением.

**Лабораторно-инструментальное исследование.** Для выявления беременных, употребляющих наркотики, используют массовое и выборочное токсикологические обследования. Выборочно обследуют женщин с низким социально-экономическим положением, беременных, уклоняющихся от дородового наблюдения. В группу для выборочного обследования включают женщин, ранее совершавших уголовные преступления, страдавших наркоманией и имеющих следы инъекций. Следует отметить, что токсикологическое обследование не должно сопровождаться карательными действиями. Следы наркотиков можно обнаружить в крови, моче, слюне, волосах, а также в околоплодных водах и меконии. Исследование мочи — наиболее простой и доступный метод диагностики наркомании. Поскольку беременной регулярно проводят общий анализ мочи, токсикологическое исследование можно проводить одновременно.

**Дифференциальная диагностика.** Дифференциальная диагностика наркотической зависимости проводится в целях уточнения вещества злоупотребления. Как правило, период беременности является периодом, «свободным» от употребления наркотиков, однако для различных наркотических веществ имеются свои особенности употребления, последствий для плода и беременности.

Помимо наркотической зависимости в этой главе будут также освещены вопросы злоупотребления алкоголем у беременных. Алкоголем злоупотребляют около 11% беременных. У новорожденного, мать которого во время беременности злоупотребляла алкоголем, может развиваться *фетальный алкогольный синдром*. Распространенность фетального алкогольного синдрома составляет 1–2 на 1000 беременностей, он включает следующие признаки: внутриутробная задержка развития (ВУЗР), микроцефалия, микрофтальмия, умственная отсталость и другие неврологические нарушения, характерные черты лица (уплощенные переносица и губной желобок, узкая верхняя губа и срастание век в углах глаз), самопроизвольные аборты во II триместре беременности, внутриутробная гипоксия.

При наличии отдельных признаков фетального алкогольного синдрома говорят об алкогольном поражении плода. Количество алкоголя, вызывающее алкогольное поражение плода или фетальный алкогольный синдром, точно неизвестно. Фетальный алкогольный синдром может развиваться как на фоне систематического пьянства, так и после единичных случаев употребления женщиной большого количества алкоголя. Показано, что при употреблении алкоголя более 50 мл/сут в пересчете на чистый спирт в течение беременности, 32% детей рождаются с пороками развития, причем 12% — с микроцефалией (в контрольной группе — 9 и 0,4% соответственно). В пересчете на чистый спирт стакан вина примерно соответствует стакану крепкого пива или 30 мл водки.

Наиболее опасными наркотическими веществами в плане последствий для матери и ребенка являются *опиоиды*. При регулярном приеме опиоидов как у матери, так и у плода развивается стойкая зависимость. Опиоиды вызывают эйфорию, а также оказывают седативное действие. Употреблению опиоидов, как правило, предшествует употребление алкоголя, марихуаны, кокаина или амфетаминов. К опиийной наркомании также может привести длительное назначение наркотических анальгетиков при хронических заболеваниях, сопровождающихся сильной болью. При уменьшении дозы наркотика развивается абстинентный синдром. Легкая форма абстинентного синдрома проявляется возбуждением, потливостью, слезотечением и выделениями из носа, тяжелая — схваткообразной болью в животе (особенно в нижних отделах), поносом, миалгией и судорогами. Опиоидный абстинентный синдром никогда не приводит к смерти. Опасность представляет передозировка опиоидов. Симптомы передозировки — снижение чувствительности, угнетение дыхания и выраженный миоз (точечные зрачки). Может развиваться некардиогенный отек легких. Для лечения используют блокаторы опиатных рецепторов — налоксон, 0,01 мг/кг в/в. Блокатор опиатных рецепторов налоксон, а также пентазоцин, буторфанол и нальбуфин могут спровоцировать абстинентный синдром.

*Героин* — опиоид, употребление которого представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Героин широко распространен и вызывает сильную зависимость. Нар-

котик готовится кустарно и содержит различное количество примесей. При героинизме в 12–45% случаев наблюдается ВУЗР. У женщин, принимавших метадон во время беременности, дети отстают в развитии. Однако на развитие плода метадон влияет в меньшей степени, чем героин. Употребление опиоидов сопровождается преждевременными родами в 20–35% случаев. Риск синдрома внезапной детской смерти при употреблении опиоидов во время беременности возрастает до 2–4% (среди населения в целом — 0,25%). Опиоиды не влияют на риск врожденных пороков у плода. В 95% случаев употребления беременной опиоидов у новорожденного развивается абстинентный синдром, в 12–25% случаев — в тяжелой форме. Если беременную лечили метадоном, то абстинентный синдром у новорожденного появляется позже и протекает легче, но более длительно. При героиновой наркомании беременным не рекомендуют резкую отмену препаратов в связи с выраженностью абстинентного синдрома.

Беременных, употреблявших героин, переводят на поддерживающую терапию метадоном. *Метадон* — опиоид, который используется для лечения героиновой наркомании. При героинизме назначают метадон в дозе, достаточной, чтобы не возникало абстинентного синдрома. Чтобы не вызвать абстинентного синдрома, дозу метадона поддерживают на протяжении всей беременности или постепенно снижают до 20–40 мг/сут. Суточная доза менее 30 мг считается низкой. Препарат медленно выводится, поэтому его назначают внутрь 1 раз в сутки. Вопрос безопасности употребления метадона у беременных остается спорным, поскольку имеются сообщения о преждевременных родах и внутриутробной гипоксии на фоне лечения. При отмене метадона абстинентный синдром развивается очень редко, в основном при бесконтрольном снижении дозы.

Обследования беременных из малообеспеченных слоев населения показывают, что до 20% из них употребляют марихуану (в это число также входят и беременные с положительным результатом токсикологического исследования мочи, проведенного до или сразу после родов). Употребление наркотиков (гашиша и марихуаны) сопровождается эйфорией, ощущением благополучия и галлюцинациями. *Марихуана* — наиболее распространенный наркотик. Установлено, что ее употребляют или когда-

либо употребляли от 10 до 37% взрослых. Влияние на плод имеет дозозависимый характер. Тетрагидроканнабиоиды плохо проникают через плаценту, поэтому уровень их в крови плода в несколько раз ниже, чем в крови матери. Чаще всего развивается внутриутробная задержка развития (ВУЗР). Вес новорожденных в среднем снижается на 105 г. Выкуривание более пяти сигарет с марихуаной в неделю снижает массу тела новорожденных примерно на 130 г. Также уменьшаются окружность головки и длина плода. Употребление марихуаны может вызвать преждевременные роды.

Распространенность *кокаинизма* среди беременных точно неизвестна, так как токсикологическое исследование дает положительный результат лишь в течение 3 сут. после употребления наркотика. Кокаин (метилвый эфир бензоилэпгонина) нарушает обратный захват норадреналина и дофамина. Содержание дофамина в ЦНС повышается, возникает эйфория. Кокаин метаболизируется в крови и печени холинэстеразами. Основные его метаболиты выводятся почками. В основе токсикологического исследования на кокаин лежит определение бензоилэпгонина в моче и крови.

Кокаин вводят в/в или ингаляционно: нюхают, курят, вдыхают. В легких наркотик быстро всасывается альвеолярным эпителием. Ингаляционный путь введения наркотика стал более распространен с появлением крэка — дешевого порошкового кокаина. Крэк быстро вызывает выраженную эйфорию. Поскольку она кратковременна, всего 5–20 мин, для ее поддержания необходимо многократное употребление наркотика. Действие кокаина обусловлено чрезмерным повышением адренергической импульсации. В результате этого возникают спазм сосудов и повышение АД, приводящие к снижению перфузии тканей и соответственно доставки кислорода. У беременных, плодов и новорожденных снижена активность псевдохолинэстеразы сыворотки, что повышает риск кокаиновой интоксикации. Наследственная недостаточность псевдохолинэстеразы плазмы может привести к внезапной смерти при употреблении кокаина.

Признаки кокаиновой интоксикации следующие: повышение АД, тахикардия, гипертермия, эпилептические припадки, аритмии, стенокардия и инфаркт миокарда, инсульт, отек легких,

нарушение мезентериального кровообращения. На плод кокаин действует так же, как и на мать, вызывая спазм сосудов, тахикардию и повышение АД. При употреблении кокаина беременными нарушается маточное кровообращение, может развиваться плацентарная недостаточность. Кокаин нередко сочетают с другими наркотиками. Употребление кокаина повышает риск следующих осложнений: самопроизвольный аборт, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, ВУЗР (проявляется уменьшением окружности головки, длины и массы плода), внутриутробная гипоксия, гибель плода, интоксикация новорожденного (при естественном вскармливании), нарушение физического и умственного развития ребенка, употребление кокаина беременными повышает риск врожденных пороков у плода (преимущественно аномалий ЖКТ, почек и мочевых путей).

Пути употребления и действие *амфетаминов* (и других стимуляторов — ЛСД, фенциклидина) и кокаина сходны. Раньше амфетамины использовали для лечения ожирения у беременных. Распространенность значительно колеблется в разных странах: от 35,4 до 45,6%. Амфетамины вызывают психомоторное возбуждение, бессонницу, потерю аппетита. При длительном применении развивается истощение. В тяжелых случаях развиваются аритмии, реже васкулит с поражением сосудов головного мозга, легких и почек. При высокой концентрации амфетаминов в крови возможны галлюцинации. Амфетамины проходят через плаценту и воздействуют непосредственно на плод. Наблюдается внутриутробная задержка развития. По данным Калифорнийского университета, масса тела новорожденного уменьшается в среднем на 225 г, а окружность головки — на 0,8 см. Риск преждевременной отслойки плаценты, врожденных пороков и внутриутробной гипоксии невелик. Абстинентный синдром у новорожденного возникает при регулярном употреблении матерью амфетаминов и проявляется сонливостью и вялым сосанием. Поскольку лица, регулярно употребляющие амфетамины, истощены и мало заботятся о своем здоровье, для беременных этот вид наркомании особенно опасен.

В литературе приводится всего несколько сообщений о развитии у беременных галлюциноза, обусловленного ЛСД. ЛСД — синтетический галлюциноген. Число беременных, упо-

требляющих ЛСД, точно не установлено. ЛСД обычно сочетают с марихуаной, кокаином, амфетаминами и алкоголем. Кроме того, женщины, употребляющие ЛСД, часто курят. Основное действие ЛСД на организм матери — галлюциногенное. Употребление ЛСД не влияет на риск преждевременных родов, отслойки плаценты, преэклампсии, а также самопроизвольного аборта. При употреблении ЛСД, не сопровождавшемся приемом других наркотиков, риск врожденных пороков у плода не повышался. К тому же не было выявлено каких-либо характерных пороков развития. Отдаленные последствия действия ЛСД на плод неизвестны.

*Фенциклидин*, как и ЛСД, оказывает галлюциногенное действие. У матери фенциклидин вызывает нарушения восприятия и координации, снижает болевую чувствительность. Действие фенциклидина на плод неизвестно. У новорожденных наблюдаются такие же нарушения, как и у взрослых. Считается, что фенциклидин не вызывает пороков развития у плода, хотя такие сообщения имеются. Поскольку употребление фенциклидина сопровождается нарушением развития нервной системы ребенка, употреблять препарат во время беременности нельзя.

*Ароматические углеводороды*, относящиеся к органическим растворителям, широко применяются в промышленности. Они входят в состав таких веществ, как краски, смолы, клей, лак, эмаль, глазурь и др. Органические растворители быстро всасываются в кровь через кожу, легкие и ЖКТ. Благодаря высокой липофильности эти вещества легко преодолевают плацентарный барьер. Наиболее распространено употребление *толуола*. Попав в организм, толуол соединяется с гиппуровой кислотой в печени и в виде гиппурата выводится почками. Было установлено, что период полувыведения толуола составляет 19–21 ч, причем в крови следы этого вещества можно обнаружить в течение 5 сут после употребления — дольше, чем в моче (3 сут). Исследование на толуол не входит в стандартный перечень токсикологических исследований. Случайный контакт с органическими растворителями возможен на рабочем месте — при попадании на кожу, вдыхании. Кроме этого их могут сознательно употреблять для получения наркотического опьянения. В организме матери толуол действует прежде всего на ЦНС, вызывая наркотическое



опьянение, возможны аритмии и внезапная смерть. При длительном употреблении снижается интеллект, развивается атрофия коры головного мозга и дегенерация мозжечка. При острой интоксикации часто развивается почечный канальцевый ацидоз. Почечный канальцевый ацидоз, вызванный толуолом, обратим. Показатели кислотно-щелочного равновесия возвращаются к норме через 2–3 сут. Нарушение функции почек может сохраняться в течение нескольких недель. У новорожденных, матери которых употребляли толуол во время беременности, развивается гиперхлоремический метаболический ацидоз. Влияние толуола на плод сопровождается пороками развития, напоминающими фетальный алкогольный синдром (см. выше).

### **Лечение**

**Целью лечения** является минимизация негативного воздействия наркотических веществ на мать и плод. Комплекс лечебных мероприятий зависит от нозологической формы и степени тяжести заболевания. Показаниями для прерывания беременности являются острые психотические состояния, развивающиеся на фоне зависимости, хронические формы алкоголизма, расстройства личности, связанные с зависимостью, хронические формы токсикоманий, прием психотропных препаратов в период беременности.

Мероприятия направлены на купирование острых психотических нарушений, острой интоксикации, редуцирование вегетативных и соматических расстройств и дезактуализацию болезненных переживаний с нормализацией поведения.

**Немедикаментозное лечение.** Мероприятия, направленные на дезактуализацию болезненных переживаний с нормализацией поведения, могут быть проведены немедикаментозными методами. Наиболее распространенной является *психотерапия*. Описана эффективность семейной, поведенческой, рациональной, групповой, эмоционально-стрессовой, гипнотерапии, ауто-тренинга в лечении наркотической зависимости. Приоритеты, безусловно, находятся на стороне методов, связанных с разъяснением и осознанием болезненной зависимости и последствий употребления наркотических веществ для плода.

**Медикаментозная терапия.** Возможности применения седативных, снотворных и транквилизирующих препаратов

и другой психотропной терапии у беременных ограничены. То же самое можно отнести и к средствам, подавляющим патологическое влечение к наркотическим веществам. Мероприятия, направленные на редукцию вегетативных и соматических расстройств, могут быть проведены в амбулаторных условиях.

*Детоксикация.* Электролитные растворы — физиологический раствор 400,0, р-р Рингера 400,0, трисоль 400,0, хлосоль 400,0, панангин 10–20 мл в/в, р-р калия хлорида 100,0–150,0 в/в капельно.

*Ноотропные препараты:*

- пантогам 1,5–3 мг/сут;
- пикамилон 0,06–0,15 г/сут;
- фенибут 0,75–1 г/сут.

*Витамины:*

- аевит 4–6 капс./сут;
- пангексавит 2–3 таб./сут;
- аэровит 1–2 таб./сут;
- глутамевит 2–6 таб./сут;
- компливит 2–3 таб./сут;
- аскорутин 3–5 таб./сут.

*Аминокислоты:*

- аминалон 1–1,5 г/сут;
- глутаминовая кислота 0,75–1 г/сут;
- церебролизин 3–5 мл в/м 1 раз/сут.

*Гепатопротекторы:*

- гептрал 400 мг/сут;
- эссенциале 4 капс./сут;
- карсил 3 драже/сут;
- легалон 3–5 драже/сут.

*Спазмолитики:*

- р-р магния сульфата 25% 5–10 мл в/в, в/м;
- дибазол 1% 2–6 мл в/в, в/м;
- р-р но-шпы 2 мл в/в, в/м;
- трентал 2% 5–10 мл в/в, в/м.

Мероприятия, направленные на купирование острых психотических нарушений и купирование признаков острой интоксикации, могут быть обеспечены только в условиях стационара. Лечение и наблюдение женщин с наркоманией в период бере-

менности должно проводиться совместно врачом-психиатром-наркологом и акушером-гинекологом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Иванец Н.Н., Даренский И.Д., Стрелец Н.В и др.* Лечение алкоголизма, наркоманий и токсикоманий. — М., 2000. — 57 с.
- Blackard C., Tennes K.* Human placental transfer of cannabinoids // *New Engl. J. Med.* — 1984. — Vol. 311. — № 12. — P. 797.
- Chasnoff I.J. et al.* Cocaine use in pregnancy // *New Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 313. — № 11. — P. 666.
- Chasnoff I.J.* National Association for Perinatal Addiction, Research and Education press release. — Sept. 1988.
- Chasnoff I.J., Landress H.J., Barrett M.E.* The prevalence of illicit-drug or alcohol use during pregnancy and discrepancies in mandatory reporting in Pinella County, Florida // *New Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 1202.
- Chavez C.J. et al.* Sudden infant death syndrome among infants of drug-dependent mothers // *J. Pediatr.* — 1979. — Vol. 95. — P. 407.
- Finnegan L.P.* Drug Dependence in Pregnancy: Clinical Management of Mother and Child. National Institute on Drug Abuse, Services Research Monograph Series. — Rockville, Md.: U.S. Government Printing Office, 1980. — P. 37.
- Gillogley K.M. et al.* The perinatal impact of cocaine, amphetamine and opiate use detected by universal intrapartum screening // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 163. — № 5. — P. 1535.
- Golden N.L. et al.* Phencyclidine use during pregnancy // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 148. — P. 254.
- Hingson R. et al.* Effects of maternal drinking and marijuana use on fetal growth and development // *Pediatrics.* — 1982. — Vol. 70. — P. 539.
- Jones K.L., Smith D.W., Ulleland C.N.* Patterns of malformation in offspring of alcoholic mothers // *Lancet.* — 1973. — Vol. 1. — P. 1267.
- Neerhof M.G. et al.* Cocaine abuse during pregnancy: Peripartum prevalence and perinatal outcome // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 161. — P. 633.
- Ouellette E.M. et al.* Adverse effects on offspring of maternal alcohol abuse during pregnancy // *New Engl. J. Med.* — 1977. — Vol. 297. — P. 528.
- Robinson J.T. et al.* Chromosome aberrations and LSD: A controlled study in 50 psychiatric patients // *Brit J. Psychiatry.* — 1974. — Vol. 125. — P. 238.
- Sussman S.* Narcotic and methamphetamine use during pregnancy // *Amer. J. Dis. Child.* — 1973. — Vol. 106. — P. 457.

# Глава 22

## ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ВИТРЕОХОРИОРЕТИНАЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

### Код МКБ-10

- Н30–Н36. Болезни сосудистой оболочки и сетчатки.

**Краткие эпидемиологические данные.** Периферические витреохориоретинальные дистрофии (ПВХРД) служат наиболее распространенной причиной возникновения отслойки сетчатки.

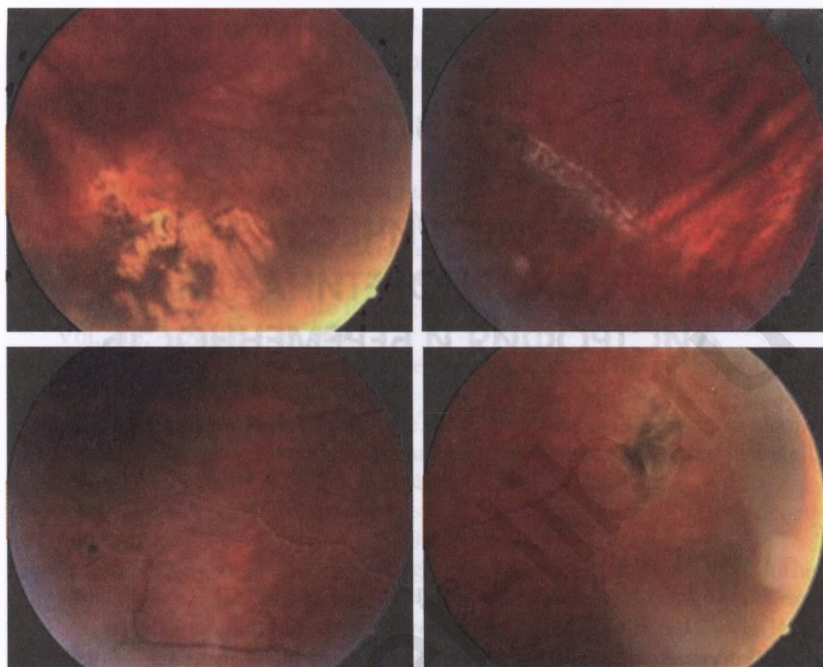
ПВХРД может возникать на фоне миопической болезни, после оперативных вмешательств, лазерной коагуляции. Частота ПВХРД при миопии составляет около 40%, центральных хориоретинальных дистрофий (ЦХРД) — 5–6%. Среди женщин фертильного возраста частота ПВХРД равна 14,6% (рис. 22.1).

Патогенез ПВХРД, приводящих к ее разрывам и отслойке, до сих пор окончательно не выяснен. Показана роль наследственных, трофических и тракционных факторов, исследованы иммунологические механизмы формирования различных форм ПВХРД.

Согласно классификации Е.О. Саксоновой с соавт. (1979), различают *следующие виды ПВХРД.*

### А. Экваториальные дистрофии:

- решетчатая;
- патологическая гиперпигментация;
- разрывы сетчатки.



**Рис. 22.1.** Различные виды периферической витреохориоретинальной дистрофии

**Б. Параоральные дистрофии:**

- кистовидная;
- ретиношизис;
- хориоретинальная атрофия.

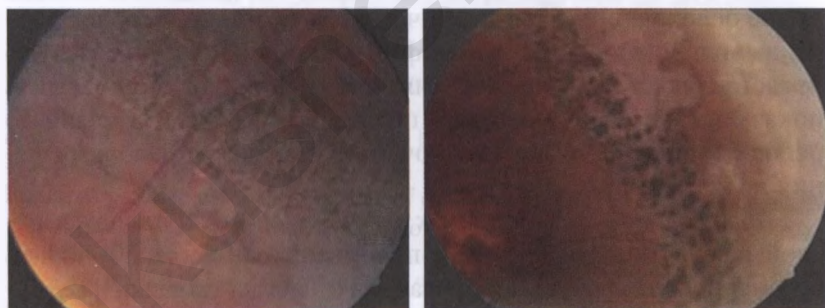
**В. Смешанные формы.**

Наиболее опасны в плане развития отслойки сетчатки ПВХРД по типу решетчатой, разрывов сетчатки и смешанные формы.

**Клиника.** Наиболее часто ПВХРД выявляют у больных в условиях максимального медикаментозного мидриаза при обследовании глазного дна. Пациенты предъявляют жалобы на появление фотопсий или плавающих помутнений. Появление данных жалоб обусловлено задней отслойкой стекловидного тела, частичным гемофтальмом или выраженной витреоретинальной тракцией.

**Рекомендуемые клинические исследования.** Непременное условие выявления ПВХРД — офтальмоскопия при максимальном медикаментозном мидриазе с осмотром экваториальных и периферических отделов глазного дна по всей его окружности.

**Лечение.** При выборе метода профилактического лечения следует исходить из следующих принципов: все разрывы сетчатки, не имеющие тенденции к самоотграничению, зоны решетчатой дистрофии с истончениями сетчатки, а также все зоны дистрофий, сочетающихся с витреоретинальной тракцией, должны быть блокированы. На современном этапе отграничивающая лазерная коагуляция сетчатки считается наиболее эффективным и наименее травматичным способом профилактики развития отслойки сетчатки. Своевременно проведенная профилактическая лазерная коагуляция сетчатки позволяет свести до минимума опасность возникновения ее отслойки. Предпочтительно проведение аргоновой лазеркоагуляции сетчатки, что позволяет добиться стабилизации течения дистрофических изменений (рис. 22.2).



**Рис. 22.2.** Дистрофические изменения отграничены от более центральных отделов глазного дна

Через 3 мес. после вмешательства проводят *медикаментозное лечение*, цель которого — улучшение микроциркуляции и обменных процессов в сетчатке:

- spirulina platentis внутрь по 2 таб. 3 раза в сутки, 1 мес.;
- ницерголин внутрь по 10 мг 3 раза в сутки, 1–2 мес.;
- пентоксифиллин внутрь по 400 мг 2 раза в сутки, 1 мес.;

- рибофлавин 1% р-р в/м 1 мл 1 раз в сутки, 30 введений, 2 курса в год;
- таурин 4% р-р в конъюнктивальный мешок по 1 капле 3 раза в сутки, 2 нед. (повторные курсы с интервалом 2–3 мес.);
- триметазидин внутрь по 20 мг 3 раза в сутки, 2 мес.

**Наблюдение и родоразрешение.** Все беременные женщины должны быть своевременно проконсультированы офтальмологом на 10–14 нед. беременности с обязательным осмотром глазного дна в условиях максимального медикаментозного мидриаза. При выявлении патологических изменений глазного дна показано проведение ограничивающей лазерной коагуляции вокруг разрывов или хирургического вмешательства при обнаружении отслойки сетчатки.

Вид и степень клинической рефракции не имеют значения при выборе способа родоразрешения, поэтому широко распространено мнение о том, что при близорукости до 6,0 диоптрий возможно самостоятельное родоразрешение, а при миопии более высокой степени показано кесарево сечение, неверно. Лишь наличие осложнений — дистрофической отслойки сетчатки, а также выявленные грубые дистрофические изменения в сетчатке, представляющие угрозу развития осложнений, могут определить показания к кесареву сечению по состоянию глаз. За месяц до родов больные получают заключение о характере родоразрешения по состоянию глаз.

*Абсолютным показанием к кесареву сечению* является отслойка сетчатки, выявленная и прооперированная на 30–40 нед. беременности, и ранее оперированная отслойка сетчатки на единственном зрячем глазу.

Конечно, несмотря на то что врач-офтальмолог дает заключение о предпочтительном способе родоразрешения, решение в каждой конкретной ситуации принимается консультативно с акушером-гинекологом, курирующим данную беременную женщину.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Волков В.В., Трояновский Р.Л. Новые аспекты патогенеза, лечения и профилактики отслойки сетчатки // Актуальные проблемы офтальмологии. — М., 1981. — С. 140–171.

- Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С. и др. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Руководство для практикующих врачей. — М., 2004. — С. 310–316.
- Рабданова М.Г. Многомерный анализ факторов риска прогрессирования и прогнозирования осложнений при близорукости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 28 с.
- Петропавловская Г.А., Саксонова Е.О., Приставка Э.Ф. и др. Световая и хирургическая профилактика отслойки сетчатки на «парном» и здоровом глазу у больных с односторонней отслойкой сетчатки // Тез. докл. научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения акад. А.П. Филатова. — Одесса, 1975. — С. 43.
- Харизов А.А. Аргонный лазер в лечении и профилактике витреохориоретинальных изменений при высокой осложненной миопии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986. — 24 с.
- Bonnet M.P., Camean F. Rhegmatogenous retina detachment after prophylactic argon laser photocoagulation // Graefe's Arch. Clin. Ophthalmol. — 1987. — Vol. 225. — P. 5–8.
- Byer N.E. Prognosis of asymptomatic breaks // Arch. Ophthalmol. — 1974. — Vol. 92. — P. 208–210.
- Francois J., Gamble E. The Laser Argon laser slitlamp photocoagulation: indications and results // Ophthalmologica. — 1974. — Vol. 169. — P. 362–370.
- Haimann M.H., Burton T.C., Brown C.K. Epidemiology of retinal detachment // Arch. Ophthalmol. — 1982. — Vol. 100. — P. 289–292.
- Mester U., Volker B., Kroll P., Berg P. Complications of prophylactic argon laser treatment of retinal breaks and degenerations in 2,000 eyes // Ophthalmic Surg. — 1988. — Vol. 19. — P. 482–484.
- Meyer-Schwicherath G. Indications and limitation of light coagulation // Amer. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. — 1959. — Vol. 63. — P. 725–738.
- Preferred practice pattern: Precursors of rhegmatogenous retinal detachment in adults. — The American Academy of ophthalmology, 1994.
- Sigennan J. Vitreous base classification of retinal tears: clinical application // Surv. Ophthalmol. — 1980. — Vol. 25. — P. 59–74.
- Smlddy W.E., Flynn H.W. Jr., Nicholson D.H. et al. Results and complication in treated retinal breaks // Amer. J. Ophthalmol. — 1991. — Vol. 112. — P. 623–631.



## Глава 23

### ХРОНИЧЕСКАЯ ВЕНОЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ

**Х**роническая венозная недостаточность (ХВН, или хронические заболевания вен) включает в себя варикозное расширение вен, посттромботическую болезнь, врожденные и травматические аномалии венозных сосудов.

#### Код МКБ-10

**183** Варикозное расширение вен нижних конечностей.

**183.0** Варикозное расширение вен нижних конечностей с язвой.

**183.1** Варикозное расширение вен нижних конечностей с воспалением.

**183.2** Варикозное расширение вен нижних конечностей с язвой и воспалением.

**183.9** Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы и воспаления.

**186.3** Варикозное расширение вен вульвы.

**187** Другие поражения вен.

**187.0** Посттромбофлебитический синдром.

**187.1** Сдавление вен.

**187.2** Венозная недостаточность (хроническая, периферическая).

В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы ХВН является наиболее частой экстрагенитальной патологией у бере-

менных и родильниц. По данным разных авторов, венозная недостаточность выявляется в 7–35% случаев у беременных, причем у 50–96% из них она впервые появляется во время беременности. ХВН осложняет течение беременности, родов и послеродового периода, приводя к увеличению материнской заболеваемости и даже смертности.

**Факторы риска.** Обсуждают множество факторов риска развития ХВН как во время беременности, так и вне ее. Традиционно к ним относят гиподинамию, женский пол, наличие ХВН у родственников, запоры, ожирение, повторные беременности.

Относительный риск развития варикозной болезни во время беременности у женщин 30–34 лет и женщин старше 35 лет составляет 1,6 и 4,1% соответственно по сравнению с таковым у женщин моложе 30 лет.

К основным этиологическим факторам развития ХВН вне беременности относят:

- слабость сосудистой стенки, в том числе соединительной ткани и гладкой мускулатуры;
- дисфункцию и повреждение эндотелия вен;
- повреждение венозных клапанов;
- нарушение микроциркуляции.

Ведущей причиной ХВН для женщин можно назвать именно беременность: 89,6% пациенток с ХВН имеют в анамнезе хотя бы одну беременность и одни роды, причем вероятность наличия ХВН четко возрастает с увеличением числа родов. Риск развития венозной недостаточности повышается также с возрастом и при наличии наследственной предрасположенности.

Высокая частота варикозной болезни у беременных и родильниц объясняется возникновением в период гестации следующих предрасполагающих факторов: увеличение объема циркулирующей крови и минутного объема сердца, повышение венозного давления и замедление скорости кровотока в нижних конечностях, гормональная перестройка организма, изменение системы гемостаза и микроциркуляции. В патогенезе развития варикозного расширения вен увеличенная матка играет роль только в последнем триместре беременности, оказывая компрессию на подвздошные и нижнюю полую вену, что вызывает снижение кровотока по бедренным венам до 50%, приводит к повышению

венозного давления и увеличению венозной емкости, сопровождающейся стазом крови.

Беременность и послеродовой период создают предпосылки для развития осложнений ХВН. Тромбоз — одно из грозных осложнений ХВН. Венозные тромбы представляют собой внутрисосудистые отложения, состоящие преимущественно из фибрина и эритроцитов с различным количеством тромбоцитов и лейкоцитов. Формирование тромба отражает дисбаланс между тромбогенными и защитными механизмами. Во время беременности в крови возрастает концентрация всех факторов свертывания, кроме XI и XIII (их содержание обычно снижается). К защитным механизмам относят связывание активированных факторов свертывания с циркулирующими в крови ингибиторами.

**Классификация.** Для того чтобы иметь возможность объективно оценить состояние венозной системы пациенток различных групп, используют Международную классификацию CEAP (Clinical signs, Etiologic classification, Anatomic distribution, Pathophysiologic Dysfunction, табл. 23.1).

Таблица 23.1

### Международная классификация CEAP

<b>C</b>	Для клинических проявлений (градация 0–6 баллов) с дополнением А (для асимптоматического течения) и С (для симптоматического течения)
<b>E</b>	Этиологическая классификация (врожденная, первичная, вторичная)
<b>A</b>	Анатомическое распределение (поверхностные вены, глубокие или перфоранты)
<b>P</b>	Патофизиологическая основа (рефлюкс или обструкция, отдельно или в комбинации)

*Клиническая классификация* основана на объективных клинических признаках ХВН (табл. 23.2). К симптомам относят: тянущие, ноющие боли, тяжесть в нижних конечностях, трофические кожные расстройства, судорожные подергивания мышц ног и другие симптомы, присущие венозной дисфункции.

*Этиологическая классификация* описывает три категории венозной дисфункции: врожденную, первичную и вторичную. Врожденные аномалии могут быть обнаружены сразу при рож-

дении или позже. Первичные нарушения не относят к врожденным и не имеют четко установленной причины. Вторичные нарушения — это те, которые развились вследствие известной патогенетической причины (например, тромбоза). Последние две категории взаимно исключают друг друга.

- Врожденные.
- Первичные:
  - с неизвестной причиной.
- Вторичные:
  - с известной причиной:
    - а) посттромботические;
    - б) посттравматические;
    - в) другие.

Таблица 23.2

### Клиническая классификация

Класс 0	Никаких признаков венозного заболевания при внешнем осмотре и пальпации не обнаружено
Класс 1	Телангиэктазии или ретикулярные вены
Класс 2	Варикозные вены
Класс 3	Отеки
Класс 4	Кожные проявления, характерные для венозных заболеваний (гиперпигментация, венозная экзема, липодерматосклероз)
Класс 5	Кожные поражения, описанные выше, с зажившей трофической язвой
Класс 6	Кожные поражения, описанные выше, с активной трофической язвой

*Анатомическая классификация* (табл. 23.3) основана на анатомической локализации заболевания: в поверхностных, глубоких или перфорантных венах. Заболевание может затрагивать одну, две или все три части венозной системы.

Таблица 23.3

### Анатомическая классификация

№ сегмента	Вена
1	Поверхностные вены
	Телангиэктазии/ретикулярные

Продолжение ↗

№ сегмента	Вена
	Большая подкожная
2	Выше колена
3	Ниже колена
4	Малая подкожная вена
5	Другие Глубокие вены
6	Нижняя полая Подвздошные
7	Общая
8	Внутренняя
9	Наружная
10	Тазовые Бедренная
11	Общая
12	Глубокая
13	Поверхностная
14	Подколенная
15	Передняя большеберцовая, задняя большеберцовая
16	Мышечные ветви (все парные) Перфорантные вены
17	Бедренные
18	Голени

### Диагностика

**Анамнез и физикальное обследование.** Среди субъективных и объективных симптомов преобладают:

- тяжесть и тянущие боли в ногах;
- отеки;
- сухость кожных покровов;
- симптомы, часто предшествующие тромбозам (эритема кожных покровов над веной; болезненность по ходу вен);
- наличие варикозного расширения вен нижних конечностей и промежности.

По мере прогрессирования беременности частота встречаемости этих признаков возрастает, уменьшаясь лишь на 5–7-е сутки послеродового периода. По мере прогрессирования беременности возрастает число пораженных участков вен с максимумом к моменту родов.

Всем пациенткам, помимо стандартного акушерского обследования, выполняют осмотр и пальпацию варикозно-расширенных, глубоких и магистральных подкожных вен нижних конечностей.

**Специальные методы исследования.** *Ультразвуковая доплерография.* Доплеровское исследование выполняют в целях установления:

- проходимости глубокой венозной системы;
- состоятельности клапанов;
- локализации участков рефлюкса в перфорантных венах и соустьях;
- определения наличия и локализации тромбов.

Компрессионные пробы используют для оценки не только проходимости глубоких вен, но и состоятельности клапанов глубоких, подкожных и перфорантных вен. В норме во время проксимальной компрессии и при дистальной декомпрессии кровотока в венах ног прекращается.

*Ультразвуковые методы визуализации вен нижних конечностей.* УЗИ выполняют на аппарате с линейными датчиками 5–10 МГц. При ультразвуковом дуплексном ангиосканировании определяют:

- диаметр просвета основных венозных стволов;
- наличие или отсутствие рефлюкса;
- проходимость вен;
- характер венозного тока крови.

*Гемостазиограмма.* Всем пациенткам с ХВН показано определение гемостазиограммы ежемесячно и дважды в послеродовом периоде (на 2–3-е и 5–7-е сутки). Исследование гемостаза включает:

- агрегацию тромбоцитов;
- активированное частичное тромбопластиновое время;
- коагулограмму;
- протромбиновый индекс;

- растворимые комплексы мономеров фибрина и/или D-димера;
- фибриноген.

**Дифференциальную диагностику** проводят со следующими заболеваниями:

- острым тромбозом глубоких вен;
- водянкой беременных;
- лимфедемой;
- хронической артериальной недостаточностью;
- недостаточностью кровообращения (ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии, хроническое легочное сердце);
- патологией почек (острый и хронический гломерулонефрит, диабетический гломерулосклероз, системная красная волчанка, нефропатии беременных);
- патологией печени (цирроз, рак);
- остеоартикулярной патологией (деформирующий остеоартроз, реактивные полиартриты);
- идиопатическими ортостатическими отеками.

### **Лечение**

**Цель лечения:** не допустить прогрессирования заболевания, уменьшить тяжесть проявления клинических симптомов, предотвратить развитие тромбоэмболических осложнений.

**Показания к госпитализации:** развитие тромбоэмболических осложнений (тромбофлебит, варикотромбофлебит, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии).

**Немедикаментозное лечение.** Наиболее современный метод неспецифической профилактики и лечения ХВН во время беременности — использование специального компрессионного трикотажа 1–2-го класса компрессии, в том числе и госпитального. В настоящее время существует обширный арсенал средств эластической компрессии. Их создают по технологии, обеспечивающей физиологическое распределение давления, которое максимально на уровне лодыжек и постепенно снижается в проксимальном направлении, создавая оптимальные условия для венозного и лимфатического оттока. Применение компрессионного трикотажа во время беременности и в послеродовом периоде приводит к следующим эффектам:

- уменьшению отека;
- сокращению диаметра вен;
- увеличению скорости венозного кровотока;
- улучшению центральной гемодинамики;
- уменьшению венозного рефлюкса;
- улучшению функции венозной помпы;
- улучшению микроциркуляции;
- увеличению дренажной функции лимфатической системы.

**Медикаментозное лечение.** Один из методов лечения ХВН — использование местных топических форм. Легкость применения, отсутствие системного действия делают его незаменимым, особенно в ранние сроки беременности. Наиболее часто используют гепаринсодержащие мази и гели, которые различаются по эффективности и содержанию гепарина натрия (от 100 до 1000 МЕ). Гели обладают несколько большей эффективностью по сравнению с мазями.

Использование местных средств снижает выраженность таких симптомов венозной недостаточности, как отеки, утомляемость, тяжесть и судороги в икроножных мышцах.

Местные формы гепарина оказывают достаточно эффективное симптоматическое действие при ХВН, но не обладают значительным профилактическим действием на венозные тромбоэмболические осложнения. Тем не менее гепарин при местном применении препятствует образованию тромбов, обладает противоотечным и противовоспалительным действием, улучшает местный кровоток, действуя на васкулярный эндотелий. Таким образом, использование топического средства в лечении ХВН может быть лишь дополнением к основной терапии.

**Гепатромбин** представляет собой комбинированный препарат для наружного применения, обладающий, кроме антитромботического, регениерирующего, противовоспалительным и противоотечным действием. Гепатромбин содержит гепарин (300 ЕД в 1 г и 500 ЕД в 1 г) и производится в виде двух форм: мази и геля. Аллантоин оказывает противовоспалительное действие, стимулирует процессы обмена веществ в тканях. Декспантенол улучшает всасывание гепарина, стимулирует грануляцию и эпителизацию тканей. Гепатромбин наносят на пораженные участки



1–3 раза в сутки. Препарат не оказывает системного действия и не противопоказан во время беременности.

*Эссавен-гель* содержит гепарин (100 ЕД в 1 г) в сочетании с эссенциальными фосфолипидами и этиловым спиртом.

*Лиотон 1000* — препарат, содержащий гепарин (1000 ЕД в 1 г), иммобилизованный на гелевой матрице, которая способствует быстрому проникновению и медленному высвобождению гепарина в коже и подкожной клетчатке. Препарат также не оказывает системного действия, в связи с чем разрешен к применению в период беременности и лактации.

При выраженной клинической симптоматике ХВН (болях в нижних конечностях, отеках и др. — клинический класс ХВН С3 и выше) назначается медикаментозная терапия. В результате совершенствования фармацевтических технологий на медицинском рынке стали появляться эффективные и безопасные флеботропные препараты нового поколения, не оказывающие, по данным экспериментальных и клинических исследований, эмбриотоксического, мутагенного и тератогенного действия, что позволяет использовать их в терапии ХВН начиная со II триместра беременности.

Препаратами выбора при медикаментозной терапии считаются флеботоники (дипиридамол и др.).

Наибольшей эффективностью обладают растительные биофлавоноиды на основе диосмина (например, флебодиа 600). По данным экспериментальных и клинических исследований, флебодиа 600 не обладает токсическим, эмбриотоксическим и мутагенным свойствами, хорошо переносится женщинами, оказывает выраженное венотонизирующее действие, стимулирует венозный отток и лимфатический дренаж. Применение флебодиа 600 во время беременности приводит к снижению риска тромбэмболических осложнений во время беременности и в послеродовом периоде, уменьшая клинические проявления ХВН: отеки, чувство тяжести и боли в нижних конечностях. Препарат значительно улучшает качество жизни беременной женщины. Его рекомендуют принимать по 1 таб. 1 раз в день со II триместра беременности, курс лечения 1–2 мес., при необходимости он может быть увеличен.

Использование комплекса мероприятий, включающих компрессионную терапию, местные средства и флеботропные препараты, дает наилучший эффект.

**Хирургическое лечение.** Лечение во время беременности ограничено в основном терапевтическими мероприятиями, так как хирургическая коррекция связана с высоким риском послеоперационных осложнений. Хирургическое лечение производят только в случае развития тромбоемболических осложнений (тромбофлебит проксимальнее верхней трети бедра, тромбоз глубоких вен).

**Показания к консультации других специалистов.** При тяжелом течении (ХВН СЗ и выше) или при развитии осложнений показана консультация сосудистого хирурга или флеболога. После консультации флебологом или сосудистым хирургом в ряде случаев возможно консервативное лечение без госпитализации.

**Дальнейшее ведение пациентки.** После завершения беременности обычно наблюдают улучшение (как при поражении конечности, так и при варикозе промежности), но в послеродовом периоде рекомендуют продолжать использование местных и компрессионных средств в течение 4–6 мес. (период наибольшего риска развития тромбоемболических осложнений). В дальнейшем при сохранении симптомов ХВН необходима консультация сосудистого хирурга или флеболога для выбора тактики лечения.

**Прогноз** для жизни благоприятный.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бицадзе В.О., Макацария А.Д. Патогенетическое обоснование и возможности применения низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 2. — С. 37–41.
- Гологорский В.А., Кириенко А.И., Андрияшкин В.В. Профилактика венозных тромбоемболических осложнений у госпитальных больных // Российский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9. — № 3–4. — С. 34–39.
- Кириенко А.И., Альбицкий А.В., Кузнецов А.Н. и др. Современные направления лечения хронической венозной недостаточности // Тер. арх. — 2004. — № 76 (10). — С. 68–71.
- Кулаков В.И. Заболевания венозной системы нижних конечностей у беременных, рожениц и родильниц: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1976.

- Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Вып. 2 / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 211–224.
- Мурашко А.В.* Медикаментозная терапия хронической венозной недостаточности во время беременности // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 6. — С. 25–7.
- Мурашко А.В.* Профилактическое применение лиотон 1000 у рожениц с хронической венозной недостаточностью // Проблемы беременности. — 2000. — № 1. — С. 62–64.
- Озолия Л.А.* Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии. — М., 1998.
- Очанов Р.Г., Савельев В.С., Шальнова С.А. и др.* Факторы риска хронической венозной недостаточности и возможности ее медикаментозного лечения // Тер. арх. — 2006. — Т. 78. — № 4. — С. 68–72.
- Савельев В.С.* Послеоперационные венозные тромбозмболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность? // Хирургия. — 1999. — № 6. — С. 60–63.