



ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

по специальности «Акушерство и гинекология»

Часть 2



ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Клинические протоколы
ведения пациентов по специальности
«Акушерство и гинекология»**

*В двух частях
Часть 2*

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ



Л. В. Барабанова — научный сотрудник НИЛ репродуктивных технологий, канд. мед. наук



Т. В. Вавилова — заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Северо-Западного федерального округа, д-р мед. наук



И. Е. Васильев — заведующий НИЛ физиологии и патологии беременности и родов, канд. мед. наук



Е. Н. Гринева — директор Института эндокринологии, главный внештатный специалист-эндокринолог по Северо-Западному федеральному округу, д-р мед. наук



И. Е. Зазерская — заместитель директора Института перинатологии и педиатрии по научной работе, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, д-р мед. наук



А. Б. Ильин — заведующий отделением патологии беременности, канд. мед. наук



Ю. А. Коконина — научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины



Я. В. Кострома — старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии



Л. В. Кузнецова — заведующая НИЛ репродукции и здоровья женщины, доцент кафедры акушерства и гинекологии, канд. мед. наук



О. А. Ли — главный врач Перинатального центра, канд. мед. наук



И.В. Мызникова — заместитель главного врача по лечебной работе Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»



Ф.А. Овсянников — заведующий отделением функциональной диагностики, канд. мед. наук



С.В. Попов — научный сотрудник НИЛ электрокардиологии



П.В. Попова — заведующая НИЛ эндокринных заболеваний у беременных, канд. мед. наук



Н.Р. Рябоконт — научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины, ассистент кафедры акушерства и гинекологии



Г. Н. Салогуб — заведующая кафедрой внутренних болезней, канд. мед. наук



Е. Л. Соболева — профессор кафедры акушерства и гинекологии, д-р мед. наук



Н. Г. Солодовникова — заведующая родовым отделением, старший научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины, канд. мед. наук



С. А. Сосин — научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины, ассистент кафедры акушерства и гинекологии



Т. В. Трешкур — заведующая НИЛ электрокардиологии, канд. мед. наук



Т. А. Федосеева — старший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова», канд. мед. наук



Е. С. Шелепова — научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины, врач акушер-гинеколог в отделении патологии беременности



Л. В. Ширинян — научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины, канд. мед. наук



Н. Ю. Яковлева — научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии беременности и родов



М. С. Яндиева — врач акушер-гинеколог

Благодарим за помощь

И. Л. Попову — интерна кафедры акушерства и гинекологии;

О. А. Беттихер — клинического ординатора кафедры акушерства и гинекологии

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	10
Ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения	13
Ведение и тактика родоразрешения беременных при недоношенном сроке беременности и преждевременном излитии околоплодных вод	25
Тактика ведения беременности и родоразрешение пациенток с предлежанием плаценты	51
Ведение беременности и родов у пациенток с аллосенсибилизацией к антигенам эритроцитов. Профилактика аллоиммунизации к антигену D системы Резус	65
Протокол ведения беременных с фето-фетальным трансфузионным синдромом и синдромом обратной артериальной перфузии	95
Тактика ведения беременности и родов при маловодии, многоводии	113
Протокол ведения многоплодной беременности	125
Коррекция железодефицитных состояний при беременности и в послеродовом периоде	147
Прегравидарная подготовка и тактика ведения беременных с гипотиреозом	171
Протокол ведения беременности и родоразрешения пациенток с сахарным диабетом	185
Протокол ведения пациенток с желудочковыми аритмиями без структурных изменений сердца во время беременности, родов и раннего послеродового периода	211

Дифференциальная диагностика тромбоцитопении при беременности. Тактика ведения	223
Ведение беременных с истмико-цервикальной недостаточностью	249
Протокол диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников	263
Протокол диагностики, профилактики и лечения синдрома гиперстимуляции яичников	277
Преэклампсия. Профилактика, лечение. Тактика родоразрешения	291

ВВЕДЕНИЕ

Клинические протоколы, представленные в настоящем сборнике, разработаны сотрудниками Института перинатологии и педиатрии и Перинатального центра ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗРФ.

Протоколы разработаны на основе международных и российских рекомендаций и предназначены для использования в отделениях акушерского и гинекологического профиля Перинатального центра ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗРФ. Протоколы были рассмотрены на заседании проблемной комиссии Института перинатологии и педиатрии (председатель Иванов Д. О.) и утверждены на заседании Научно-клинического совета (председатель Карпенко М. А.). В случае появления новых доказательных данных любой из протоколов может быть изменен по согласованию со специалистами и утвержден повторно.

Все рекомендации распределены по градациям достоверности рекомендаций и уровню убедительности научных доказательств, которые указаны в тексте протокола.

Качество научных доказательств: градация по уровням

- 1++ Доказательства, полученные из систематических обзоров (мета-анализов) рандомизированных контролируемых исследований.
- 1+ Доказательства, полученные из рандомизированных контролируемых исследований.
- 2++ Доказательства, полученные из контролируемых исследований с хорошим дизайном без рандомизации.
- 2+ Доказательства, полученные из полуконтролируемых исследований с хорошим дизайном (проспективные или ретроспективные когортные исследования; исследования «случай-контроль»).
- 3 Доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном (сравнительные исследования, корреляционные исследования, описания случаев).

- 4 Доказательства, полученные из сообщений экспертных комитетов или мнений и/или клинического опыта авторитетных специалистов.

Надежность клинических рекомендаций: градация по категориям

- A) Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению.
- B) Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение.
- C) Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств.
- D) Достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства в определенной ситуации.
- E) Веские отрицательные доказательства: имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

При определении уровня приемлемости использования лекарственных препаратов у беременных женщин использована шкала FDA (U. S. Food and Drug Administration; FDA):

категория А — надлежащие исследования не выявили риска неблагоприятного воздействия на плод в первом триместре беременности и нет данных о риске во втором и третьем последующих триместрах;

категория В — исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было;

категория С — исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарства на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск;

категория D — получены доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск;

категория X — выявлены нарушения развития плода или имеются доказательства риска отрицательного воздействия данного лекарственного средства на плод человека и, таким образом, риски для плода от данного лекарства превышает возможную пользу для беременной женщины.

Протоколы рецензированы ведущими специалистами российских и зарубежных медицинских учреждений:

- ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова МЗРФ;
- Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН;
- Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова;
- Российский университет дружбы народов;
- Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова;
- Каролинский университет, Стокгольм.

Согласовано:
Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.
М.А. Карпенко
« » 2016г.



ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

Ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения

Протокол утвержден на заседании № 5 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.
А. Алмазова» Минздрава России 11.12.2015г.

Санкт-Петербург
2016г

Использованные сокращения

КС — кесарево сечение.

СЗРП — синдром задержки развития плода.

ЕРП — естественные родовые пути.

ИМТ — индекс массы тела.

УЗИ — ультразвуковое исследование.

ПС — перинатальная смертность.

Методология

В настоящем протоколе используется шкала убедительности доказательств данных.

- A) Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению.
- B) Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение.
- C) Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств.
- D) Достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства в определенной ситуации.
- E) Веские отрицательные доказательства: имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

Общие вопросы

С целью снижения перинатальной смертности и младенческой заболеваемости во всех странах мира, в том числе и в России, на протяжении последних трех десятилетий отмечена устойчивая тенденция к увеличению частоты КС. Однако всесторонний ана-

лиз результатов абдоминальных родов свидетельствует о том, что не существует прямой корреляционной зависимости между частотой КС и ПС. Последняя складывается из мертворождаемости и ранней неонатальной смертности. Мертворождаемость включает в себя антенатальную и интранатальную смерть плода. Углубленный анализ показывает, что снижение мертворождаемости произошло в основном за счет уменьшения антенатальной, а не интранатальной гибели плодов. Следует также отметить, что в структуре мертворождаемости доля интранатально погибших плодов составляет не более 20–25%. Снижение ранней неонатальной смертности происходит также не за счет увеличения частоты КС, а благодаря грамотному ведению раннего неонатального периода, в том числе и у глубоко недоношенных детей.

Таким образом, сегодня для снижения ПС усилия акушеров должны быть направлены на антенатальную охрану плода, а не на увеличение частоты КС. Являясь относительно безопасным для плода, КС остается безусловно агрессивным методом родоразрешения для матери, так как частота интра- и послеоперационных осложнений при этом методе родоразрешения значительно выше, чем частота осложнений в процессе и после родов через естественные родовые пути. Увеличение частоты КС создало новую акушерскую проблему — ведение беременности и особенно родоразрешение у женщин с оперированной маткой, увеличивая еще больше число абдоминальных родов за счет повторных операций. Сегодня в большинстве акушерских стационаров на первом месте среди показаний к КС стоит рубец на матке. Посредством операции кесарева сечения родоразрешается от 50 до 85% беременных с рубцом на матке, в то же время считается, что самостоятельно может рожать 30–70% таких беременных. Следует учитывать, что риск интра- и послеоперационных осложнений значительно увеличивается с числом последующих КС. Частота вставания плаценты, травм мочевого пузыря, кишечника, мочеточников, гистерэктомии, послеоперационной ИВЛ и интенсивной терапии, гемотрансфузий достоверно возрастает с ростом числа КС (**уровень доказательности А**).

Таким образом, наиболее важным для ведения беременности и родов у женщин с рубцом на матке является вопрос выбора метода родоразрешения.

Ведение беременности при наличии рубца на матке

1. Оценка состоятельности рубца на матке

1. Клинические признаки несостоятельности рубца на матке: локальная болезненность при пальпации области нижнего сегмента, болезненность при пальпации переднего свода влагалища (**уровень доказательности В**).
2. УЗИ-признаки несостоятельности рубца на матке: неоднородность рубца (наличие большого количества эхо-положительных включений), отсутствие васкуляризации рубца (**уровень доказательности С**).
3. Вне беременности: МРТ или гистерографические (ниша или дефекты наполнения, неровность контуров рубца) и гистероскопические признаки, при подозрении на несостоятельность рубца — гистеролапароскопия.

2. Дифференциальная диагностика между угрозой прерывания беременности и несостоятельным рубцом на матке

Одним из наиболее частых осложнений беременности при наличии рубца на матке является угроза ее прерывания. Ее симптомы имеют много общего с симптомами несостоятельности рубца на матке. Дифференциальная диагностика между этими состояниями должна проводиться только в условиях стационара. При истинной угрозе прерывания беременности и наличии состоятельного рубца на матке после проведенного лечения беременная может быть выписана под наблюдение врача ЖК. При несостоятельном рубце на матке беременная должна находиться в стационаре до родоразрешения, показания к которому могут возникнуть в любом сроке беременности в связи с начинающимся разрывом матки.

Дифференциальная диагностика между угрозой прерывания беременности и несостоятельным рубцом на матке

	«Истинная» угроза прерывания беременности	Несостоятельный рубец на матке
Жалобы беременной	Генерализованная болезненность в области живота и поясницы ноющего характера	Локальная болезненность в области предполагаемого рубца на матке (над лоном) тянущего, иногда острого характера
	Наличие кровяных или сукровичных выделений из половых путей, обусловленных частичной отслойкой плаценты (непостоянный симптом)	Отсутствие кровяных или сукровичных выделений из половых путей
	Изменение характера шевеления плода (чаще более активное)	Нормальное шевеление плода
Данные объективного обследования	Повышенный маточный тонус	Нормальный тонус матки
	Болезненность при пальпации матки во всех ее отделах	Локальная болезненность матки в надлобковой области, совпадающая с жалобами беременной
	Низкое стояние предлежащей части плода	Высокое или нормальное стояние предлежащей части плода
	Наличие признаков гипоксии плода при аускультации или кардиотокографии	Отсутствие симптомов страдания плода
Влагалищное исследование	Кровяные или сукровичные выделения из половых путей (непостоянный симптом)	Слизистые выделения из половых путей
	Укороченная или сглаженная шейка матки, открытый цервикальный канал	Сформированная шейка матки

	«Истинная» угроза прерывани беременности	Несостоятельный рубец на матке
УЗИ	Наличие эхоскопических призна- ков общего или локального гипер- тонуса матки (в зоне плацентации)	Отсутствие эхоскопических признаков угрозы прерывания беременности
	Наличие плацентарной недоста- точности (высокая резистентность в маточных, спиральных сосудах, нарушение внутриплацентарной гемодинамики)	Отсутствие нарушений маточно- плацентарного кровотока, если плацента расположена не в обла- сти рубца
	Признаки частичной отслойки плаценты (непостоянный симптом)	Отсутствие признаков отслойки плаценты
	Наличие эхоскопических при- знаков гипоксии плода (высокая резистентность в сосудах пу- повины, аорты и церебральных сосудах плода)	Отсутствие эхоскопических признаков гипоксии плода
	Эхоскопические признаки «со- стоятельного» рубца на матке (от- сутствие локальных истончений, преобладание мышечных элемен- тов над соединительнотканными, удовлетворительная васкуляри- зация)	Локальное истончение в области рубца на матке, преобладание соединительнотканнных элементов над мышечными, гиповаскуляри- зация

3. Сроки госпитализации

При состоятельном рубце на матке беременная должна быть проконсультирована в стационаре II или III уровня при сроке геста-
ции 36 недель для выбора метода родоразрешения. Консультирова-
ние должно быть задокументировано, пациенткам должна быть пре-
доставлена брошюра с информацией. Женщины, планирующие роды
через ЕРП после предшествующего кесарева сечения, должны быть
проинформированы, что их шансы на успех составляют 72–76%.
При консультировании должны учитываться как данные анамнеза
(тип разреза на матке, течение послеродового периода, досрочное КС
в анамнезе), так и желание беременной и ее репродуктивные планы,
так как частота вставания плаценты, травм мочевого пузыря, кишеч-

ника, мочеточников, гистерэктомии, послеоперационной ИВЛ и интенсивной терапии, гемотрансфузий достоверно возрастает с ростом числа КС (**уровень доказательности А**). При выборе родов через ЕРП как метода родоразрешения госпитализация осуществляется в родах или в 41 неделю гестации в ОПБ для подготовки к родам. При необходимости родоразрешения путем планового кесарева сечения беременная госпитализируется в ОПБ в 39 недель с последующим родоразрешением в 39 3/7 недели.

Родоразрешение беременных с рубцом на матке

1. Показания к родоразрешению путем операции КС в плановом порядке

1. Несостоятельный рубец на матке по клиническим и экоскопическим признакам (**В**).
2. Рубец на матке после любого, кроме как поперечным разрезом в нижнем маточном сегменте, кесарева сечения (корпоральный, Т-образный, низкий вертикальный разрез на матке) (**В**).
3. Рубец на матке после консервативной миомэктомии крупного узла со вскрытием полости матки или лапароскопической консервативной миомэктомии без ушивания ложа миоматозного узла, особенно по задней стенке (**В**).
4. Рубец на матке после 2 (**С**) и более (**В**) кесаревых сечений. Хотя по данным Green-top Guideline, Royal College of Obstetricians and Gynecologists, женщины с двумя кесаревыми сечениями в анамнезе, неосложненной беременностью, отсутствием противопоказаний для родов через ЕРП могут рожать через ЕРП (**уровень доказательности В**).
5. Разрыв матки в анамнезе (**В**).
6. Рубец на матке после пластических операций на матке (пластика нижнего сегмента или перешейка, операция Штрассмана) (**В**).
7. Предлежание плаценты к рубцу на матке (**С**).
8. Категорический отказ беременной от родов через естественные родовые пути (**С**).

Следует учитывать, что в случае антенатальной гибели плода для некоторых женщин из групп, перечисленных выше, вагинальный путь (хоть и рискованно) может быть не противопоказан.

2. Факторы риска неуспешных родов через ЕРП (уровень доказательности В)

1. Индукция родов.
2. Отсутствие родов через ЕРП в анамнезе.
3. ИМТ более 30.
4. Предыдущее КС по поводу слабости родовой деятельности.
5. Вес плода более 4000 г.
6. Отсутствие биологической готовности к родам при сроке беременности 41 неделя.
7. Досрочное КС в анамнезе.
8. Осложненное течение послеоперационного периода в предыдущих родах.
9. Отсутствие обезболивания родов.
10. Многоплодная беременность.
11. Тазовое предлежание.

Единственный фактор, ассоциированный с успешными родами через ЕРП у беременных с рубцом на матке, это наличие родов через ЕРП в анамнезе, особенно родов через ЕРП после кесарева сечения. В данных случаях успешность родов через ЕРП у беременных с рубцом на матке достигает 90%.

3. Ведение родов у беременных с рубцом на матке

При отсутствии биологической готовности к родам при сроке беременности 41 неделя и состоятельном рубце на матке проводится подготовка к родам согласно протоколу. Состоятельный рубец на матке не является противопоказанием ни к одному из существующих методов подготовки. Однако следует иметь в виду, что, по данным Green-top Guideline, Royal College of Obstetricians and Gynecologists, вагинальное применение простагландинов у беременных с рубцом на матке ассоциировано с более высокой частотой разрыва матки по рубцу, в связи с чем не рекомендуется, хотя и не противопоказано.

При отсутствии показаний к досрочному родоразрешению предпочтительнее спонтанное развитие родовой деятельности. При наличии показаний индукция родов проводится в соответствии с утвержденным протоколом.

Роды у беременных с рубцом на матке ведутся в условиях «контакта с веной» под мониторным контролем за состоянием плода и родовой деятельности, УЗ-контролем за состоянием рубца на матке, при «развернутой» операционной бригаде врачей, включающей врача акушера-гинеколога высшей категории, анестезиолога и неонатолога. Анестезиологическое обеспечение родов у беременных с рубцом на матке определяется индивидуально в зависимости от сопутствующей экстрагенитальной или акушерской патологии. Предпочтение следует отдавать регионарной аналгезии.

При развитии слабости родовой деятельности использование окситоцина не противопоказано под мониторным наблюдением за характером родовой деятельности.

Наличие рубца на матке не исключает возможность операции вакуум-экстракции плода или наложения акушерских щипцов.

В раннем послеродовом периоде показано контрольное ручное обследование полости матки. Если в родах выполнялся УЗ-контроль за состоянием рубца на матке, то он заменяет ручное обследование.

При появлении в процессе родов симптомов начинающегося разрыва матки проводят экстренное кесарево сечение.

Симптомы начавшегося разрыва матки по рубцу:

- 1) появление выраженной локальной болезненности в надлобковой области;
- 2) появление «припухлости» над лоном;
- 3) появление ярких кровянистых выделений из половых путей;
- 4) гематурия;
- 5) резкое изменение характера родовой деятельности (слабость, дискоординация);
- 6) изменение ЧСС плода (тахикардия, брадикардия).

При своевременно поставленном диагнозе начавшегося разрыва матки по рубцу в процессе родов — объем операции, как правило, повторное КС с иссечением старого кожного рубца.

Источники информации

1. Методическое письмо «Кесарево сечение в современном акушерстве» Минздравсоцразвития РФ от 24.06.2011.
2. Birth After Previous Caesarean Birth, Green-top Guideline 45, Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2015.
3. Кокрановское руководство: Беременность и роды. — 2008.
4. Акушерство. Справочник Калифорнийского университета / К. Нисвандер, А. Эванс. — 1999.
5. Акушерство: учебник для медицинских вузов / Э.К. Айламазян. — 2010.
6. Акушерство. Национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков и др. — 2009.
7. Guidelines for the Management of Pregnancy at 41+0 to 42+0 Weeks // Sogc Clinical Practice Guideline. 2008.

Приложение № 1

Информированное согласие

Ведение родов через естественные родовые пути у беременных с рубцом на матке

Обращение к пациенту: вы должны знать, что существует риск осложнений при любом лечении, проведении медицинских, хирургических процедур (операций). Сама беременность несет в себе определенный риск здоровью, так же как существует риск и в повседневной жизни (например, при вождении автомобиля). Вопрос о методе родоразрешения при рубце на матке до настоящего времени остается нерешенным. Как самостоятельные роды у беременной с рубцом на матке, так и выполнение кесарева сечения не являются безопасными и несут риск здоровью матери и/или ребенка.

- Я понимаю, что роды с рубцом на матке через естественные родовые пути могут сопровождаться определенным риском:
 - о возникновении резких болезненных ощущений необходимо сообщить врачу;

- в редких случаях возможны возникновение отслойки плаценты, разрыва матки по старому рубцу и кровотечения.
В этих случаях выполняется экстренное кесарево сечение.
- Я понимаю, что при родах с рубцом на матке через естественные родовые пути существует риск осложнений, связанных с моими индивидуальными особенностями и обстоятельствами.
- Я понимаю, что существует риск и опасности, связанные с необходимостью выполнения неотложного кесарева сечения при внутриутробном страдании плода.
- Я подтверждаю, что доктор информировал меня о родах с рубцом на матке через естественные родовые пути, альтернативных вариантах ведения беременности и родов. Мне была предоставлена возможность задать все интересующие меня вопросы, и я получила на них исчерпывающие ответы.
- Я согласна на ведение родов с рубцом на матке через естественные родовые пути.

Подпись пациента _____ Дата _____
Время _____
Врач (Ф. И. О.) _____

ИЛИ

- Я отказываюсь от ведения родов с рубцом на матке через естественные родовые пути.

Подпись пациента _____ Дата _____
Время _____
Врач (Ф. И. О.) _____

Согласовано:

Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.

М.А. Карпенко _____

« » _____ 2016г.

Утверждаю:

Генеральный директор ФГБУ
«СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»



_____ 2016г.

ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

**Ведение и тактика родоразрешения
беременных при недоношенном сроке
беременности и преждевременном излитии
околоплодных вод**

Протокол утвержден на заседании № 5 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.
А. Алмазова» Минздрава России 11.12.2015г.

Санкт-Петербург
2016г

Область применения

Протокол «Ведение и тактика родоразрешения беременных при недоношенном сроке беременности и преждевременном излитии околоплодных вод» предназначен для применения в дородовом, родильном, акушерско-физиологическом отделении ПЦ.

Нормативные ссылки

В настоящем протоколе использованы ссылки на следующие документы.

- Постановление Правительства Российской Федерации от 05.11.97 № 1387 «О мерах по стабилизации и развитию здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации. 1997, № 46, ст. 5312).
- Постановление Правительства Российской Федерации от 26.10.99 № 1194 «О Программе государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью» (Собрание законодательства Российской Федерации. 1999, № 44, ст. 5322).

Общие положения

Протокол ведения больных «Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенном сроке беременности» разработан для решения следующих задач.

- Определение спектра диагностических и лечебных услуг, оказываемых беременным при преждевременном излитии околоплодных вод.
- Установление единых требований к порядку диагностики.
- Осуществление контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в перинатальном центре в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

Список сокращений

- АКТ — антенатальная кортикостероидная терапия.
БГС — бета-гемолитический стрептококк.
ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния.
ВПР — врожденный порок развития детского церебрального паралича (ДЦП).
ДИОВ — дородовое излитие околоплодных вод.
КТГ — кардиотокография.
КС — кесарево сечение.
МКБ — международная классификация болезней некротизирующий энтероколит (НЭК).
ПИТ — палата интенсивной терапии.
ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
ПР — преждевременные роды.
ПСИФР-1 протеин-1-связывающий инсулиноподобный фактор роста.
РДС — респираторный дистресс-синдром.
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.
СЗРП — синдром задержки развития плода.
УЗИ — ультразвуковое исследование.
ЧСС — частота сердечных сокращений.
ЭГЗ — экстрагенитальные заболевания.

Градация достоверности рекомендаций	Уровень убедительности доказательств	Вид исследования
А	1a	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (испытаний) РКИ
	1b	Отдельное рандомизированное контролируемое исследование
В	2a	Систематический обзор когортных исследований
	2b	Отдельное когортное исследование
	3a	Систематический обзор исследований «случай – контроль»
	3b	Отдельное исследование «случай – контроль»

Градация достоверности рекомендаций	Уровень убедительности доказательств	Вид исследования
C	4	Исследование серии случаев
D	5	Мнение эксперта, не подвергавшееся прицельной критической оценке либо основанное на физиологии, результатах пробного исследования или на «основных принципах»

Шкала убедительности доказательств данных

- A) Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению.
- B) Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение.
- C) Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств.
- D) Достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства в определенной ситуации.
- E) Веские отрицательные доказательства: имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

Ведение протокола

Ведение протокола «Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенном сроке беременности» осуществляется Институтом перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Общие вопросы

Частота преждевременных родов в развитых странах составляет 5–7%, неонатальная смертность — 28% [1]. Ежегодно в мире рожда-

ется 15 млн недоношенных детей [2]. Преждевременные роды являются комплексной медико-социальной проблемой, связанной с решением задач по улучшению качества последующей жизни детей, родившихся недоношенными, и материально-экономическими затратами. Тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, пропорциональна гестационному сроку преждевременных родов. В настоящее время перед акушерами стоят две основные задачи: детекция угрожающих преждевременных родов во избежание ненадлежащих вмешательств и подготовка плода к преждевременному рождению с помощью адекватных и одновременно безопасных медикаментозных средств.

Классификация

1. МКБ-10

Класс XV: беременность, роды и послеродовый период. Блок 030–048: медицинская помощь матери в связи с состоянием плода, амниотической полости и возможными трудностями родоразрешения. Блок 060–075 осложнения родов и родоразрешения.

Преждевременные роды	060
Преждевременный разрыв плодных оболочек	042
Преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов в последующие 24 часа	042.0
Преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов после 24-часового безводного периода	042.1
Преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка родов, связанная с проводимой терапией	042.2
Преждевременный разрыв плодных оболочек неуточненный	042.9

2. Классификация ПР в соответствии со сроком гестации:

- до 28 недель (27 недель 6 дней включительно) — очень ранние ПР, 5% всех преждевременных родов. При этом новорожденные являются глубоко недоношенными, имеют экстремально низкую массу тела (до 1000 г), выраженную незрелость легких (хотя в ряде случаев профилактика РДС эффективна). Прогноз для них крайне неблагоприятный. Показатели заболеваемости и смертности новорожденных крайне высокие;

- 28–30 недель 6 дней — ранние ПР, около 15% всех преждевременных родов. Для новорожденных (тяжелая недоношенность) характерна очень низкая масса тела (до 1500 г), легкие плода незрелые, с помощью кортикостероидов удается добиться их ускоренного созревания. Исход родов для плода и постнатальный прогноз более благоприятны;
- 31–33 недели 6 дней — преждевременные роды, около 20% всех преждевременных родов. У новорожденных имеет место недоношенность средней степени;
- 34–36 недель 6 дней — поздние преждевременные роды, 70% всех преждевременных родов. Легкие плода практически зрелые и не требуют введения средств для стимуляции созревания (сурфактанта). Инфекционная заболеваемость новорожденных, родившихся в 34–37 недель беременности, значительно ниже, чем родившихся в более ранние сроки. Пролонгирование беременности при этом сроке не оказывает существенного влияния на показатели смертности новорожденных.

3. Классификация в зависимости от клинического фенотипа (спонтанные и индуцированные роды, таблица 1)

Спонтанные (70–80%)		Индуцированные (20–30%)	
		показания со стороны матери	показания со стороны плода
Регулярная родовая деятельность при целом плодном пузыре (40–50%)	Излитие околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности (25–40%)	Тяжелые ЭГЗ с декомпенсацией, угрожающие жизни, осложнения беременности (тяжелая преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, внутripеченочный холестаз беременных и др.)	Прогрессирующее ухудшение состояния, антенатальная гибель плода

С 2012 года прерывание беременности в связи с тяжелыми структурными аномалиями развития плода (некурабельные ВПР) должно производиться до 22 недель беременности.

Факторы риска преждевременных родов [3] (таблица 2)

Относящиеся к прошлым беременностям и/или перенесенным операциям	<ul style="list-style-type: none"> • 1 и > ПР в анамнезе. • 1 и > поздних выкидышей. • 2 и > медабортов. • Высокий паритет (> 4 родов). • Конизация/ампутация шейки матки
Относящиеся к данной беременности	<ul style="list-style-type: none"> • Низкий социально-экономический уровень жизни. • Стрессовая ситуация на работе и/или в семье. • Возраст < 18 или > 34 лет. • Многоплодная/индуцированная беременность. • Алкогольная/никотиновая/лекарственная зависимость. • Пародонтит
Способствующие развитию преждевременных родов при данной беременности	<ul style="list-style-type: none"> • Цервико-вагинальная инфекция. • Маточные кровотечения. • Предлежание плаценты. • ПОНРП. • Инфекция мочевыводящих путей (в т. ч. бессимптомная). • Многоводие. • Преждевременное созревание шейки матки. • Сахарный диабет (тяжелые формы). • Тяжелая экстрагенитальная патология. • Гипертермия. • Хирургические вмешательства при данной беременности. • Травмы

Профилактика преждевременных родов

1. Первичная профилактика (вне беременности)

Рекомендуется:

- ограничение повторных внутриматочных манипуляций (выскабливание полости матки) **(С-4)** [4];
- информирование общественности о повышенном риске преждевременного рождения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [5]. Ограничение количества переносимых эмбрионов в зависимости от возраста пациентки и прогноза **(В-3а)** [6].

Не рекомендуется [1, 4–8]:

- рутинное применение поливитаминов до зачатия и на протяжении первых двух месяцев беременности **(А-1b)**;

- назначение белково-энергетических пищевых добавок в период беременности (**A-1a**);
- дополнительный прием кальция во время беременности (**A-1a**);
- дополнительный прием антиоксидантов — витаминов С и Е (**A-1a**);
- постельный режим (Bed-rest) (**A-1b**);
- гидратация (усиленный питьевой режим, инфузионная терапия), используемая в целях нормализации фетоплацентарного кровотока для предотвращения преждевременных родов (**A-1b**).

2. Вторичная профилактика (в период беременности)

Рекомендуется:

- внедрение антитабачных программ среди беременных (**A-1a**) [9];
- назначение вагинального прогестерона в капсулах беременным с короткой шейкой матки (10–25 мм) или с преждевременными родами в анамнезе (**A-1b**) [10].

Отдельные методы профилактики в группе беременных высокого риска преждевременных родов

Швы на шейку матки. Считается неэффективным наложение швов при короткой шейке матки всем беременным, кроме женщин из группы высокого риска преждевременных родов (**A-1b**) [11].

При длине шейки матки 15 мм и менее при дополнительном интравагинальном введении прогестерона частота преждевременных родов уменьшается (**A-1b**) [12]. Согласно данным Кохрейновского обзора, наложение швов на шейку матки снижает частоту преждевременных родов у женщин высокого риска без статистически значимого снижения частоты перинатальной смертности или неонатальной заболеваемости. Авторами подчеркивается, что решение о наложении швов должно быть «персонализированно» в зависимости от клинической ситуации, профессиональной подготовки врача и выбора пациентки [13–16].

NB! При беременности двойней наложение швов на укороченную шейку матки, наоборот, повышает риск преждевремен-

ных родов (В-3а) [114]. Вместе с тем рядом авторов описывается положительный опыт наложения П-образных и циркулярных швов, которые способствуют пролонгированию беременности до рождения жизнеспособных детей (> 33–34 недель беременности) при двойнях, тройнях и даже четверне [17].

Производные прогестерона. По данным мировой литературы, эффективно назначение прогестерона в группе высокого риска у «асимптомных» женщин (прежде всего среди женщин, в анамнезе которых имеются преждевременные роды), это снижает риск повторных преждевременных родов на 35 % (А-1а) [10, 12, 18–20].

NB! В настоящее время натуральный (биоидентичный) прогестерон одобрен для сохранения беременности в первом триместре у пациентов, получающих лечение вспомогательными репродуктивными технологиями в США, Европе и других странах. Профиль безопасности этого препарата хорошо изучен. В США профилактика преждевременных родов путем назначения вагинального прогестерона женщинам с короткой шейкой матки, выявленной при УЗ-цервикометрии, оказалась эффективной и экономически оправданной [21, 22].

В отличие от натурального прогестерона нет единого мнения в поддержку применения 17-альфа-гидроксипрогестерона капроната, синтетического прогестерона для профилактики преждевременных родов. Более того, имеются данные о риске развития гестационного сахарного диабета или антенатальной гибели плода при применении 17-альфа-гидроксипрогестерона капроната [23–25].

Прогестерон и его производные неэффективны при многоплодной беременности (А-1b) [10].

NB! При назначении препаратов прогестерона необходимо информированное согласие женщины, поскольку компаниями-производителями при регистрации указанных лекарственных средств на территории Российской Федерации в показаниях к их применению не указаны угрожающие преждевременные роды и возможность использования препаратов во втором и третьем триместрах беременности.

Антибактериальная профилактика

Рекомендуется [26–31]:

- скрининг и лечение бессимптомной бактериурии, определяемой как наличие бактерий в посевах в количестве более 10⁵ КОЕ/мл (**A-1a**). Выбор препарата зависит от результатов посева (чувствительности к антибиотикам). Возможная схема лечения: ампициллин 500 мг × 4 раза в день *per os* в течение 3 дней;
- скрининг и лечение сифилиса. Возможные схемы лечения: первичный, вторичный и ранний латентный: пенициллин 2,5 млн ЕД (1,5 г) — однократное внутримышечное введение; — поздний латентный: пенициллин 2,5 млн ЕД (1,5 г) — трехкратное внутримышечное введение с интервалом в 1 неделю;
- скрининг и лечение гонококковой инфекции в группе высокого риска при гонорее (**B-2a**). Возможные схемы лечения: цефтриаксон 125 мг или цефиксим 400 мг — однократное внутримышечное введение;
- при выявлении бета-гемолитического стрептококка в микробиологических посевах не рекомендуется:
 - назначение антибиотиков при целом плодном пузыре (даже при положительном фибронектиновом тесте) (**A-1a**);
 - рутинный скрининг на патогенную и условно-патогенную флору нижних отделов половых путей у беременных из группы низкого риска преждевременных родов, а также антибактериальная терапия при колонизации (**A-1a**).

NB! *Имеется положительный опыт пролонгирования беременности при включении в комплекс лечебных мероприятий антибактериальной терапии при лейкоцитозе с нейтрофильным сдвигом, выявлении высокой колонизации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в бактериологических посевах из влагалища и шейки матки у беременных высокого риска.*

Рекомендуется:

- скрининг и лечение бактериального вагиноза у беременных с преждевременными родами в анамнезе. Имеются данные о том, что лечение бактериального вагиноза, проведенное на сроке беременности менее 20 недель, может снизить риск преждевременных родов.

Возможные схемы лечения: метронидазол 500 мг 2 раза в день *per os* в течение 7 дней, или метронидазол 250 мг 3 раза в день *per os* в течение 7 дней, или препараты клиндамицина 300 мг 2 раза в день *per os* 7 дней [34].

NB! В I триместре стоит воздержаться от лечения, так как метронидазол и клиндамицин противопоказаны при этом сроке беременности.

- скрининг и лечение хламидийной инфекции. Возможные схемы лечения: азитромицин 1 г однократно *per os*, или эритромицин (кроме эритромицина эстолата) 500 мг 4 раза в день *per os* в течение 7 дней [34], или амоксициллин 500 мг 4 раза в день — 7 дней, или джозамицин 500 мг 3 раза в день *per os* в течение 7 дней [33].

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) — это осложнение беременности, характеризующееся нарушением целостности оболочек плодного пузыря и излитием околоплодных вод (до начала родовой деятельности) на любом сроке беременности.

Три основные причины неонатальной смертности связаны с преждевременным излитием околоплодных вод при недоношенной беременности: недоношенность, сепсис и гипоплазия легких. Новорожденные с ВУИ, проявившейся сепсисом, имеют смертность в четыре раза выше. Риск для матери связан прежде всего с хориоамнионитом (13–60%).

Вероятность развития родовой деятельности при излитии околоплодных вод находится в прямой зависимости от гестационного срока: чем меньше срок, тем больше период до развития регулярной родовой деятельности (латентный период). В пределах первых суток

после преждевременного излития вод спонтанные роды начинаются: а) в 26 % при массе плода 500–1000,0 г, б) в 51 % при массе плода 1000–2500,0 г, в) в 81 % при массе плода более 2500,0 г.

Пролонгирование беременности при сроках беременности до 22 недель нецелесообразно из-за неблагоприятного прогноза для плода (ниже срока жизнеспособности) и высокой частоты гнойно-септических осложнений матери. Рекомендуется прерывание беременности.

Выбор тактики ведения при преждевременном излитии околоплодных вод при недоношенной беременности должен быть оформлен в виде информированного согласия пациентки.

Физиология плодного пузыря и его значение

Плодный пузырь состоит из двух оболочек: хориона (внешняя оболочка — плотная и упругая) и амниона (внутренняя — мягкая и растяжимая). Амнион отвечает за образование околоплодной (амниотической) жидкости, которая служит защитой ребенку от травм, участвует в питании и не позволяет стенкам матки сдавить плод и пуповину. Хорион образует замкнутое пространство и служит непроницаемой преградой для инфекции, поэтому нарушение целостности плодных оболочек и излитие или подтекание околоплодных вод грозит большим количеством осложнений и матери и плоду.

Эпидемиология

Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности осложняет течение беременности в 2–3 % случаев, но связано с 40 % преждевременных родов и, как следствие, является причиной значительной части неонатальной заболеваемости и смертности. Каждая третья пациентка с преждевременным излитием околоплодных вод при недоношенной беременности имеет положительные результаты посевов культуры генитального тракта, более того, исследования доказали возможность проникновения бактерий через интактные мембраны.

Этиология и патогенез

Причины, вызывающие ПРПО, до конца не изучены, и нельзя с точностью сказать, что тот или иной фактор обязательно приведет к этой патологии. При разных патологических состояниях этот механизм несколько изменяется, что и приводит к преждевременному излитию вод. Доказана связь между восходящей инфекцией из нижних отделов генитального тракта и преждевременным излитием околоплодных вод.

Состояния, приводящие к ПРПО

Причины и факторы риска, приводящие к ПРПО.

- Воспалительные заболевания половых органов матери и интраамниотическая инфекция.
- Клинически узкий таз и аномалии предлежания и положения плода.
- Истмико-цервикальная недостаточность. ПРПО в результате шейечной недостаточности больше характерно для недоношенной беременности, хотя встречается и на более поздних сроках. Несостоятельность шейки матки приводит к выпячиванию плодного пузыря, в связи с чем его нижняя часть легко инфицируется и разрывается даже при небольших физических нагрузках.
- Инструментальное медицинское вмешательство. Следует отметить, что риском сопровождаются лишь процедуры, связанные с инструментальным исследованием амниотической жидкости или хориона, а осмотр в зеркалах или половой акт не могут привести к ПРПО.
- Вредные привычки и заболевания матери. Отмечено, что женщины, страдающие системными заболеваниями соединительной ткани, дефицитом массы тела, анемией, авитаминозом, а также длительно принимающие гормональные препараты, злоупотребляющие никотином и наркотическими веществами, больше подвержены риску развития ПРПО.
- Аномалии развития матки, перенесенные оперативные вмешательства (наличие маточной перегородки, конизация шейки матки в анамнезе).
- Многоплодная беременность.

Клиническая картина

Во многих случаях диагноз очевиден в связи с жидкими прозрачными выделениями из влагалища. Клиническая картина ПРПО зависит от степени повреждения оболочек. Может уменьшиться высота стояния дна матки за счет потери значительного количества амниотической жидкости.

При подозрении на преждевременное излитие околоплодных вод желательно избегать влагалищного исследования, кроме случаев, когда есть признаки активной родовой деятельности, так как это значительно увеличивает риск распространения инфекции и вряд ли определит тактику дальнейшего ведения беременности и родов (**B-2b**).

Присоединение инфекции приводит к развитию хориоамнионита и характеризуется повышением температуры тела, ознобом, тахикардией у матери и плода, болезненностью матки при пальпации и гнойными выделениями из шейки матки при обследовании.

Осложнения

- Основные причины неонатальной смертности связаны с преждевременным излитием околоплодных вод при недоношенной беременности: недоношенность, сепсис и гипоплазия легких.
- Инфекционно-воспалительные осложнения у ребенка и родильницы. У 15–30% рожениц развивается интраамниотическая инфекция. Около 13% женщин с ПРПО страдают послеродовым эндометритом. Для ребенка это грозит генерализованным инфекционным процессом, часто с летальным исходом.
- Гипоксия и асфиксия плода. В будущем это проявляется ишемическими энцефалитами и панкреатитами, требующими длительного и сложного лечения.
- Аномалии родовой деятельности. Наблюдается слабость родовых сил или, наоборот, стремительные роды, что еще больше усугубляет ситуацию.
- Преждевременная отслойка плаценты. При этом осложнении высока летальность как родильницы, так и плода.

Диагностика

При подозрении на преждевременное излитие околоплодных вод желательно избегать влагалищного исследования, кроме случаев, когда есть признаки активной родовой деятельности, так как значительно увеличивает риск распространения инфекции и вряд ли определит тактику дальнейшего ведения беременности и родов **(B-2b)**.

Если разрыв оболочек произошел достаточно давно, диагностика может быть затруднена. Возможно проведение следующих диагностических тестов после тщательного сбора анамнеза:

- 1) предложить пациентке чистую прокладку и оценить характер и количество выделений через 1 ч;
- 2) произвести осмотр на гинекологическом кресле стерильными зеркалами — жидкость, вытекающая из цервикального канала или находящаяся в заднем своде, подтверждает диагноз;
- 3) провести цитологический тест (симптом «папоротника») (частота ложноотрицательных ответов более 20 %);
- 4) использовать одноразовые тест-системы (Amnio Test nitrazine yellow swab);
- 5) провести УЗИ — олигогидрамнион в сочетании с указанием на истечение жидкости из влагалища подтверждает диагноз преждевременного излития околоплодных вод **(B-2b)**.

Алгоритм ведения беременных женщин с ПРПО

Одна из основных задач при поступлении пациентки с подозрением на отхождение вод — как можно более точно определить срок беременности, так как от этого зависит выбор тактики.

Для составления алгоритма ведения беременных с ПРПО следует иметь четкое представление об акушерской ситуации, решить вопрос о пролонгировании беременности, месте и времени родоразрешения. Для этого необходимо:

1	Подтвердить диагноз разрыва плодных оболочек
2	Определить точный срок гестации и оценить наличие/отсутствие сократительной деятельности матки
3	Оценить состояние плода
4	Выявить наличие осложнений

Алгоритм ведения беременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод при сроке беременности 22–33 6/7 недели

Существуют две тактики ведения беременных: **выжидательная и активная.**

При наличии у пациентки тазового предлежания плода или рубца на матке, требующего оперативного родоразрешения, проводится ведение пациентки по протоколу выжидательной тактики до достижения срока беременности 28 недель 3 дня, затем оперативное родоразрешение со сменой а/б терапии. Оперативное родоразрешение до указанного срока проводится при развитии родовой деятельности или при появлении признаков инфекции. После 28 недель 3 дней оперативное родоразрешение у таких пациенток проводится после окончания курса профилактики РДС в плановом порядке.

При сроке до 33 6/7 недели при отсутствии противопоказаний показана выжидательная тактика **(В-3а).**

Выбор тактики ведения при преждевременном излитии околоплодных вод при недоношенной беременности должен быть оформлен в виде информированного согласия пациентки.

Противопоказания для выбора выжидательной тактики

1. Хориоамнионит.
2. Осложнения беременности, требующие срочного родоразрешения:
 - преэклампсия/эклампсия;
 - отслойка плаценты;
 - кровотечение при предлежании плаценты.
3. Декомпенсированные состояния матери.
4. Декомпенсированные состояния плода (НМПК II стадии и более).

Выжидательная тактика (без влагалищного осмотра)

При поступлении в приемный покой на каталке беременная переводится в родильное отделение, где производится исследование в зеркалах в стерильных условиях для подтверждения разрыва плод-

ных оболочек — нитразиновый тест (определение pH влагалища), УЗИ плода, доплерометрия, цервикометрия, влагалищное исследование не проводится, кроме случаев, когда имеются серьезные доказательства начала активной родовой деятельности у женщины.

Необходимо проводить следующее обследование с фиксацией каждые 4 часа:

- термометрия каждые 3 ч;
- контроль пульса;
- ЧСС плода;
- оценку характера выделений из половых путей;
- оценку сократительной деятельности матки.

Объем дополнительного обследования:

- посев отделяемого из цервикального канала на флору и стрептококк группы В и чувствительность к антибиотикам — при первом осмотре в зеркалах;
- клинический анализ крови ежедневно, лейкоциты, лейкоцитарная формула — 1 раз в 2 дня при отсутствии клинических признаков инфекции;
- определение С-реактивного белка в крови 1 раз в 2–3 дня;
- прокальцитонинный тест в сомнительных случаях;
- оценку состояния плода — УЗИ, УЗ-доплерометрия;
- КТГ 2 раза в сутки с 32 недель;
- осмотр врача 2 раза в сутки.

Антибиотикопрофилактика должна начинаться сразу после постановки диагноза преждевременного излития околоплодных вод и продолжаться до рождения ребенка (в случае задержки родов может быть ограничена 7–10 сутками).

Схемы назначения антибиотиков:

- ампициллин/сульбактам (амписид) 1,5 г в/в через 8 ч;
- альтернатива — азитромицин 1000 мг 1 раз в сутки (при аллергии на бета-лактамы антибиотики);
- при подозрении на хориоамнионит на фоне проводимой антибактериальной профилактики смена антибактериальной терапии по результатам посева по согласованию с клиническим фармакологом.

Признаки хориоамнионита

Синдром системной воспалительной реакции:

- два признака или более из следующих:
 - количество лейкоцитов в крови > 12 тыс. или < 4 тыс. в 1 мкл; либо относительное количество незрелых форм более 10%;
 - частота сердечных сокращений > 90 уд/мин;
 - частота дыхания > 20 в минуту;
 - температура тела > 38 или < 36 °С.
- тахикардия плода (> 160 уд/мин);
- СРБ;
- прокальцитонинный тест.

Признаки местного воспаления:

- выделения из влагалища с гнилостным запахом;
- повышение тонуса матки (оба последних симптома являются поздними признаками инфекции);
- хориоамнионит — абсолютное показание к быстрому родоразрешению и не является противопоказанием к оперативному родоразрешению;
- при отсутствии активной родовой деятельности и условий для быстрого родоразрешения метод выбора — кесарево сечение;
- лечение проводится с учетом чувствительности выделенных возбудителей инфекции, клинических и лабораторных данных, смена антибактериальной терапии производится по согласованию с клиническим фармакологом;
- длительность применения антибиотиков — 7–10 дней;
- показания для отмены антибактериальной терапии — 2 суток нормальной температуры тела.

Токोलитики при преждевременных родах показаны на период не более 48 ч (гинипрал в/в кап.), проведение курса кортикостероидов (**B-2a**).

Профилактическое использование токолитиков не эффективно (**A-1b**).

Профилактика РДС плода проводится:

- при угрозе преждевременных родов в сроках гестации от 22 до 34 недель (за исключением беременных с сахарным диабетом);

- при досрочном родоразрешении по медицинским показаниям в сроках гестации от 22 до 34 недель.

Используют кортикостероиды:

- бетаметазон (целестон) — 2 дозы по 12 мг внутримышечно через 24 ч.
- дексаметазон:
 - по 6 мг внутримышечно каждые 12 ч в течение 2 дней;
 - по 12 мг с интервалом в 24 ч.

Дозы кортикостероидов при многоплодной беременности не увеличиваются (A-1a).

Назначение кортикостероидов противопоказано при манифестирующих признаках инфекции (хориоамнионита).

У женщин с преждевременными родами и ПИОВ проведение амниоинфузии в родах не рекомендовано (A-1b).

Внутриматочная инфекция, которая определяется как позитивная культура околоплодных вод, осложняет 36 % преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности. В большинстве случаев инфекция развивается субклинически.

Алгоритм ведения беременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод при сроке беременности 34 недели и более

При отсутствии признаков инфекции и показаний для срочного или экстренного родоразрешения проводится выжидательная тактика без предварительного влагалищного исследования в условиях родового отделения в течение 48 ч, в том числе и при наличии у пациентки тазового предлежания или рубца на матке, не требующего планового оперативного родоразрешения.

Длительная (более 48 ч) выжидательная тактика не показана, так как повышает риск внутриматочной инфекции и компрессии пуповины без улучшения исходов для плода (B-3b). Но решение о вмешательстве должно приниматься на основании комплексной клинической оценки ситуации после получения информированного согласия пациентки.

Необходимо проводить следующее обследование:

- термометрия каждые 3 ч;
- контроль пульса;
- ЧСС плода;
- оценку характера выделений из половых путей;
- оценку сократительной деятельности матки.

Объем дополнительного обследования:

- посев отделяемого из цервикального канала на флору и стрептококк группы В и чувствительность к антибиотикам — при первом осмотре в зеркалах;
- клинический анализ крови ежедневно, лейкоциты, лейкоцитарная формула — 1 раз в 2 дня при отсутствии клинических признаков инфекции;
- определение С-реактивного белка в крови 1 раз в 2–3 дня;
- прокальцитонинный тест в сомнительных случаях;
- оценку состояния плода — УЗИ, УЗ-доплерометрия;
- КТГ 2 раза в сутки;
- антибиотикопрофилактика по протоколу;
- осмотр врача 2 раза в сутки;
- при отсутствии спонтанных родов через 48 ч — оценка состояния шейки матки:
 - при наличии зрелых родовых путей (оценка по шкале Бишоп 8 баллов и более) проводится медикаментозное родовозбуждение,
 - при наличии незрелой шейки матки (оценка по шкале Бишопа 7 баллов и менее) — подготовка шейки матки к родам;
- родовозбуждение проводится в родильном отделении под мониторным наблюдением за состоянием плода;
- при наличии зрелой шейки матки — в/в введение окситоцина 5 ЕД через инфузомат по схеме до достижения эффекта (максимум 4 ч) с максимальной скоростью 12 мл/ч;
- оценка эффекта от родовозбуждения проводится через 6 ч;
- при отсутствии регулярных схваток и/или структурных изменений шейки матки — кесарево сечение;

- при развитии родовой деятельности при необходимости возможно продолжить родостимуляцию окситоцином по схеме через инфузomat.

В случае диагностики хориоамнионита/эндометрита антибактериальная терапия — по протоколу.

У пациенток с преждевременным излитием вод и наличием тазового предлежания плода или рубца на матке, не имеющих абсолютных показаний к оперативному родоразрешению, проводится выжидательная тактика развития спонтанной родовой деятельности в течение 6 ч. При ее отсутствии родовозбуждение не проводится — кесарево сечение.

Профилактика

Не существует специфической профилактики. Снизить риск развития ПРПО можно своевременным лечением вагинальной инфекции и отказом от вредных привычек.

Показания к оперативному родоразрешению при ПРПО:

- 1) экстренные показания, принятые в акушерстве;
- 2) дистресс плода;
- 3) признаки инфекционного процесса;
- 4) лихорадка у матери ($> 38^{\circ}\text{C}$);
- 5) тахикардия у плода (> 160 уд/мин);
- 6) тахикардия у матери (> 100 уд/мин);
- 7) выделения из влагалища с гнилостным запахом;
- 8) повышение тонуса матки (оба последних признака являются поздними признаками инфекции).

Выбор метода родоразрешения

Зависит от состояния матери, плода, его предлежания, срока беременности, готовности родовых путей.

Плановое КС по сравнению с родами через ЕРП не улучшает исходов для недоношенного ребенка, увеличивая материнскую заболеваемость. Поэтому роды через ЕРП для недоношенного плода в головном предлежании предпочтительны, особенно после 32 недель беременности.

Кесарево сечение должно проводиться по обычным акушерским показаниям.

Данные эффективности оперативного родоразрешения при тазовом предлежании противоречивы. Решение о выборе метода родов должны приниматься индивидуально на основании клинических показаний.

При ножном предлежании показано КС **(В-3а)**.

Выбор вида разреза на матке во время КС зависит от срока беременности, предлежания плода, выраженности нижнего сегмента.

После рождения недоношенного ребенка отсрочка пережатия пуповины на 30–120 с (при отсутствии особых показаний) имеет преимущества по сравнению с ранним пережатием: снижает риск анемий, требующих гемотрансфузии, и ВЖК **(А-1а)**.

Ведение родов

Роды ведут выжидательно, проводят адекватное обезболивание может быть использован любой вид обезболивания, немедикаментозного и медикаментозного.

Эпидуральная анальгезия предпочтительнее наркотических анальгетиков для обезболивания преждевременных родов из-за большей эффективности и меньшей токсичности **(А-1б)**.

Основной задачей ведения I периода родов является профилактика быстрого их течения.

Коррекция нарушений сократительной деятельности матки при быстрых преждевременных родах проводится в/в кап. введением токолитиков.

Токолиз прекращается при открытии шейки матки на 8–9 см, т. е. за 30–40 мин до предполагаемых родов.

Профилактика кровотечения в III и раннем послеродовом периодах проводится по обычной методике (в/в окситоцин).

Неэффективно:

- рутинное использование эпизиотомии для профилактики травм плода;
- использование выходных щипцов для рождения головки;

- вакуум не должен использоваться при преждевременных родах до срока 34 недели беременности из-за повышения неонатальной заболеваемости, связанной с высокой частотой субгалеальных (между апоневрозом и надкостницей) гематом (**В-3а**).

Источники информации

1. *Menon R.* Preterm birth: a global burden on maternal and child health // *Pathog Glob Health.* 2012;106(3):139-40.
2. *Nour N.* Premature Delivery and the Millennium Development Goal // *Rev Obstet Gynecol.* 2012;5(2):100-105.
3. Recommendations and Guidelines for Perinatal Medicine, 2007.
4. *Flood K., Malone F.D.* Prevention of preterm birth // *Seminars Fetal Neonat Med* // 2012;17:58e63.
5. Cochrane search prevention and preterm labour [http://summaries.cochrane.org/search/site?f\[0\]=im_field_terms_cochrane_library_3A51374&f\[1\]=im_field_stage%3A3&f\[2\]=im_field_termscochrane_library%3A51378](http://summaries.cochrane.org/search/site?f[0]=im_field_terms_cochrane_library_3A51374&f[1]=im_field_stage%3A3&f[2]=im_field_termscochrane_library%3A51378). Last accessed on 26 February 2013.
6. *Maloni J.A.* Lack of evidence for prescription of antepartum bed rest // *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2011;6:385-93. doi: 10.1586/eog.11.28.
7. *Crowther C.A., Han S.* Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD000110.
8. *Schleussner E.* The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor *Deutsches Arzteblatt International* // *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(13):227-36.
9. *Lumley J., Oliver S.S., Chamberlain C., et al.* Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4:CD001055.
10. *Romero R., Yeo L., Miranda J., Hassan S.S., Conde-Agudelo A., Chaiworapongsa T.* A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix // *J Perinat Med.* 2013 Jan;41(1):27-44. doi: 10.1515/jpm-2012-0272.
11. *Berghella V., Rafael T., Szychowski J.M., Rust O.A., Owen J.* Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth // *Obstet Gynecol.* 2011;117:663-71.

12. *Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A., Tabor A., O'Brien J.M., et al.* Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:124.e1-19.
13. *Aifirevic Z., Stampaiija T., Roberts D., Jorgensen A.L.* Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012Apr18;4:CD008991.
14. *Defranco E.A., Valent A.M., Newman T., et al.* Adjunctive therapies to cerclage for the prevention of preterm birth: a systematic review // *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:528158. doi: 10.1155/2013/528158. Epub 2013 Mar 27.
15. *Owen J., Mancuso M.* Cervical cerclage for the prevention of preterm birth. A review of contemporary evidence in supporting the use of cerclage for the prevention of preterm birth in women with ultrasonographic cervical changes // *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39:25-33.
16. *Mancuso M.S., Szychowski J.M., Owen J., et al.* Cervical funneling: effect on gestational length and ultrasound-indicated cerclage in high-risk women // *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:259-265.
17. *Khodzhaeva Z., Sukhikh G., et al.* Experience with cervical serclage in multiple pregnancies // *The journal of Maternal-Fetal @ Neonatal Medicine.* 2009;21.
18. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with the assistance of Vincenzo Berghella, MD // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2012;376-386.
19. *Su L.L., Samuel M., Chong Y.S.* Progestational agents for treating threatened or established pre-term labour // *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006770. doi: 0.1002/14651858.CD006770.pub2.
20. *Dodd J.M., Jones L., Flenady V., et al.* Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 31;7: CD004947. doi: 10.1002/14651858.CD004947.pub3.

21. *Cahill A.G., Odibo A.O., Caughey A.B., et al.* Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis // *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:548.
22. *Wemer E.F., Han C.S., Pettker C.M., et al.* Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:32-7.
23. *Vidaeff A.C., Belfort M.A.* Critical appraisal of the efficacy, safety, and patient acceptability of hydroxyprogesterone caproate injection to reduce the risk of V preterm birth // *Patient Prefer Adherence.* 2013 Jul 11;7:683-91. doi: 10.2147/PPA.S35612. Print 2013.
24. *Watters T.P., et al.* Effect of 17-a-Hydroxyprogesterone Caproate on Glucose Intolerance in Pregnancy // *Obstet Genecol.* 2009;114:45-54.
25. *Romero R., Stanczyk F.Z.* Progesterone is not the same as 17-a-hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice // *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Jun;208(6):421-6. doi: S0.1016/j.ajog.2013.04.027. Epub 2013 Apr 30.
26. *Subramaniam A., Abramovici A., Andrews A., et al.* Antimicrobials for preterm birth prevention: an overview // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2012;57159. doi: 10.1155/2012/157159.
27. *Swadpanich U., Lumbiganon P., Prasertcharoensook W., et al.* Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery // *Cochrane Database Syst Rev.* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006178.
28. *Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E, et al.* Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 3 I; 1: CD000262. doi: S0.1002/14651858.CD000262.pub4.
29. *Fairlie T., Zell E.R., Schrag S.* Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease // *Obstet Gynecol.* 2013 Mar;121(3):570-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e318280d4f6.
30. *Walker C.K., Sweet R.L.* Gonorrhea infection in women: prevalence, effects, screening, and management // *Int J Womens Health.* 2011;3:197-206.

31. European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Bignell C; IUSTI/WHO // Int J STD AIDS. 2009;Jul;20(7):453-7. doi: 10.1258/ijsa.2009.009160.
32. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC Recommendations and Reports December 17, 2010 / 59(RR 12);1-110. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a1.htm>.
33. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. 2010. [http://www.iusti.Org/regions/europe/pdf/2010/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.p df](http://www.iusti.Org/regions/europe/pdf/2010/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf)].
34. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC Recommendations and Reports December 17, 2010 / 59(RR 12);1-110 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mniwrhtml/rr5912a1.htm>.

Согласовано:
Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.
М.А. Карпенко _____
« » _____ 2016г.

Утверждаю:
Генеральный директор ФГБУ
«СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
академик РАН
Е.В. Пельто _____
« » _____ 2016г.



ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

Тактика ведения беременности и родоразрешение пациенток с предлежанием плаценты

Протокол утвержден на заседании № 1 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.
А. Алмазова» Минздрава России 12.02.2016г.

Санкт-Петербург

2016г

Предлежание и приращение плаценты *(Placenta previa)*

Материнская и детская заболеваемость и смертность от осложнений, связанных с предлежанием плаценты и ее приращением, остается крайне высокой. Это связано с ростом числа кесаревых сечений, инвазивных внутриматочных манипуляций в сочетании с увеличением возраста матери. Соответственно, число случаев предлежания плаценты и ее осложнений, включая ее приращение, будет продолжать расти и в будущем, оставаясь крайне актуальной проблемой в акушерстве. Кроме того, предлежания плаценты, несмотря на то что встречаются относительно редко, тем не менее являются причиной заболеваемости и смертности как со стороны матери, так и плода.

Классификация

Предлежание плаценты диагностируется, когда плацента формируется полностью или частично в области нижнего сегмента матки. Если плацента расположена над областью внутреннего зева шейки матки, перекрывая его, следует говорить о полном предлежании плаценты. Если передний край плаценты расположен в нижнем сегменте матки, доходит до области внутреннего зева, не перекрывая его, следует говорить о краевом предлежании плаценты.

Патология плаценты включает в себя такие формы, как приращение, вращение, плотное прикрепление, в зависимости от степени ее инвазии в слой миометрия.

Предлежание сосудов (*Vasa previa*)

О предлежании сосудов пуповины говорят в случаях, когда фетальные сосуды (плодной части плаценты) расположены над внутренним зевом, ниже предлежащей части плода, не защищенной от плацентарной ткани и пуповины. Это может быть следствием оболоч-

чечного прикрепления пуповины в одно- или двудольной плаценте. Частота описанных случаев варьирует от одного на 2000 беременностей до одного на 6000 беременностей, хотя литературные данные могут быть несколько занижены.

В отличие от предлежания плаценты, предлежание сосудов не несет значимого риска для матери, но связано с большим риском для плода. Предлежание сосудов часто сопровождается острым вагинальным кровотечением во время разрыва околоплодных оболочек, аномальным сердцебиением плода, таким как децелерации, брадикардия, синусоидальная кривая по данным КТГ, или смертью плода. Частота интранатальной смертности в этой ситуации достигает 60%. Значительно улучшить выживаемость (до 97%) удастся в тех случаях, когда правильный диагноз был установлен антенатально. Поскольку объем крови плода составляет около 80–100 мл/кг, потеря относительно небольшого количества крови может иметь серьезные последствия для плода. Таким образом, крайне важным является быстрое извлечение и своевременная реанимации, включающая при необходимости переливание крови. Очень редко аномальная частота сердечных сокращений плода при отсутствии кровотечения может быть следствием прижатия пуповины предлежащей частью плода.

Факторы риска

Факторами риска возникновения предлежания плаценты являются такие плацентарные аномалии, как двудольчатая плацента, выявление низко расположенной плаценты во втором триместре беременности, многоплодная беременность, беременности, возникшие вследствие экстракорпорального оплодотворения, где частота возникновения предлежаний плаценты диагностировалась в одном случае на 300 беременностей. Причины этого до конца не ясны, но было четко установлено нарушение ориентировки бластоцисты во время имплантации, исчезновение эмбрионов и увеличение частоты различных морфологических вариаций плаценты при экстракорпоральном оплодотворении.

Диагностика предлежания/приращения плаценты

Клиническая картина

Подозрение на предлежание плаценты может возникать у всех женщин с вагинальным кровотечением после 20 недель беременности. Высокое расположение предлежащей части, неправильное положение плода и безболевого или спонтанно возникшее кровотечение, независимо от результатов предыдущих УЗ-исследований, может быть следствием отслойки низко расположенной плаценты. Всегда должно возникать подозрение на предлежание плаценты у пациенток с вагинальным кровотечением (классически безболезненное кровотечение или кровотечение, спровоцированное половым актом).

УЗ-диагностика

В то время как клиническая настороженность остается крайне важной при подозрении и диагностике предлежания плаценты, окончательный дифференциальный диагноз, при низкой плацентации, в настоящее время устанавливается после ультразвуковой визуализации. Регулярное ультразвуковое исследование с 20 недель беременности должно включать в себя исследование локализации плаценты. Трансвагинальное сканирование повышает диагностическую точность и безопасно, так что при диагностике предлежания плаценты на 20-й неделе беременности абдоминальным исследованием следует провести трансвагинальное сканирование для подтверждения диагноза. Во втором триместре беременности трансвагинальное ультразвуковое исследование реклассифицирует диагноз в 26–60% случаев, когда абдоминальное сканирование выявило низкую плацентацию, что резко снижает группу женщин, нуждающихся в наблюдении.

В третьем триместре трансвагинальное исследование изменяет заключение трансабдоминальной диагностики предлежания плаценты в 12,5% из 32 женщин. Высокий уровень точности трансвагинальных исследований в прогнозировании предлежаний плаценты у 100 женщин с подозрением на низкую плацентацию во втором и третьем триместрах беременности (чувствительность 87,5%,

специфичность 98,8%, положительная прогностическая ценность 93,3%, отрицательная прогностическая ценность 97,6% и ложно-отрицательные результаты в 2,33%).

Многочисленные проспективные обсервационные исследования использовали трансвагинальный скрининг для диагностики предлежания плаценты, и ни в одном случае не было каких-либо геморрагических осложнений, что подтверждает, таким образом, безопасность данной методики.

Все женщины требуют последующего наблюдения и визуализации плаценты, если плацента доходит до края внутреннего зева либо перекрывает его в 20 недель беременности.

Женщины с предыдущим кесаревым сечением в анамнезе имеют более высокий риск патологической плацентации. Есть две проблемы, которые следует исключить: предлежание плаценты и ее приращение. Если плацента располагается по передней стенке матки и доходит до внутреннего зева на сроке 20 недель беременности, последующие УЗ-исследования должны постараться определить, существует ли ее имплантация в область рубца после кесарева сечения.

Плацентарная «видимая» миграция, связанная с развитием нижнего сегмента матки, происходит в течение второго и третьего триместров, однако менее вероятно, если плацента располагается по задней стенке.

Как часто должны быть организованы УЗ-исследования?

У женщин с кровотечением УЗ-исследование следует проводить индивидуально в зависимости от клинической картины. В случае с бессимптомным подозрением полного предлежания плаценты или подозрением на вращение плаценты исследования должны быть выполнены в пределах 32 недель беременности для уточнения диагноза и планирования, ведения третьего триместра беременности, дальнейших исследований и родов.

Женщина без жалоб и симптомов, без кесарева сечения в анамнезе, с плацентой, едва достигающей, но не переходящей на внутренний зев шейки матки во время исследования в 20 недель, и у которой беременность развивается нормально, не требует дополнительных исследований до 36 недель беременности.

Женщины с полным предлежанием плаценты или с вращением плаценты имеют высокий риск преждевременных родов и тяжелых осложнений, и, следовательно, необходима ранняя диагностика, до 36 недель беременности.

Когда плацента полностью перекрывает внутренний зев шейки матки при исследовании в 20 недель беременности, вывод о полном предлежании плаценты наиболее вероятен, или если плацента располагается по передней стенке матки и достигает внутреннего зева у женщины с предыдущим кесаревым сечением, что делает возможность приращения более вероятной, рекомендуются ранние последующие исследования. Из тех женщин, у которых плацента все еще остается низко в 32 недели беременности, у большинства (73%) она будет оставаться такой до конца триместра, но 90% полных предлежаний сохранятся в этих беременностях. Визуализация плаценты на 32-й неделе беременности должна обеспечить достаточно точный диагноз для разработки дальнейшего лечения, в том числе с последующей визуализацией возможного приращения, консультации и планирования сроков и способа родоразрешения.

Как может быть диагностировано патологическое предлежание плаценты?

Женщины, имеющие родоразрешение путем операции кесарева сечения в анамнезе, а также имеющие либо предлежание плаценты, либо расположение плаценты по передней стенке матки, под рубцом на матке в 32 недели беременности, находятся в группе высокого риска приращения плаценты и должны наблюдаться как потенциально имеющие приращение плаценты с соответствующей подготовкой к хирургическому вмешательству.

Дородовая ультразвуковая визуализация может быть дополнена магнитно-резонансной томографией при неоднозначных случаях у женщин с высоким риском вращения плаценты.

Аntenатальные методы визуализации, которые могут помочь повысить частоту выявления патологического предлежания плаценты, должны быть рассмотрены в любой ситуации, где любая часть плаценты находится под рубцом после кесарева сечения, однако окончательный диагноз может быть установлен только во время опе-

рации. Данные методики включают в себя ультразвуковую визуализацию и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Многочисленные методы ультразвукового изображения были зарегистрированы в течение последних лет, включая различные режимы, такие как оттенки серого (greyscale), цветная и/или трехмерная энергетическая доплеровская сонография.

Ультразвуковые критерии для постановки диагноза

Черно-белый:

- потеря ретроплацентарной сонопрозрачной зоны;
- нерегулярность ретроплацентарной сонопрозрачной зоны;
- истончения или нарушение гиперэхогенности границы серозной оболочки пузыря;
- наличие очаговых экзофитных масс с элементами инвазии в мочево́й пузырь;
- аномалия плацентарных лакун.

Цветовой Доплер:

- диффузный или очаговый лакунарный кровоток;
- васкулярные озера с наличием турбулентного кровотока (пиковая систолическая скорость более 15 см/с);
- гиперваскуляризация из серозной оболочки пузыря;
- заметное расширение сосудов над подплацентарной периферической зоной.

Трехмерный энергетический Доплер:

- многочисленные связанные сосуды, затрагивающие целую серозную оболочку матки;
- гиперваскуляризация (при боковом обзоре);
- неотделимые котилейдоны и межворсинчатый кровоток, хаотическое ветвление, коллатеральные сосуды (вид сбоку).

Основными МРТ-признаками вращения плаценты являются:

- выпуклость стенки матки;
- гетерогенная интенсивность сигнала в пределах плаценты;
- темные межплацентарные полосы на T2-взвешенных изображениях.

Ведение антенатального периода

Рекомендуется тщательная профилактика и лечение анемии в дородовом периоде. Обсуждение возможности заготовки, индивидуального подбора крови и плазмы (аутогемодонорство).

Женщины с предлежанием плаценты в третьем триместре беременности должны быть проинформированы о риске преждевременных родов и об акушерских кровотечениях, патронаж за ними должен осуществляться с учетом их индивидуальных потребностей и особенностей.

Пациенток с полным предлежанием плаценты, которые имели эпизоды кровотечения, следует госпитализировать примерно с 34-й недели беременности, в то же время возможно амбулаторное наблюдение за женщинами с предлежанием плаценты при отсутствии клинических проявлений.

Длительное стационарное лечение может быть связано с повышенным риском развития тромбоза, поэтому следует активизировать пациентку вместе с использованием компрессионных чулков и адекватной гидратацией.

Профилактическое введение антикоагулянтов у женщин с высоким риском кровотечения может быть опасным, и решение о его назначении следует принимать на индивидуальной основе с учетом факторов риска тромбоза. Ограниченная антикоагулянтная тромбопрофилактика для групп с высоким риском тромбоза является оправданной.

В послеродовом периоде постельный режим, массивное кровотечение и оперативное родоразрешение являются факторами высокого риска послеродовой тромбоза. Тромбопрофилактика должна рассматриваться в соответствии с руководством Green-топ № 37.

Подготовка к родам

Перед родами для всех женщин с предлежанием плаценты и их мужей должна быть проведена беседа о родах, показаниях к переливанию крови и возможном расширении объема операции до гистер-

эктомии. Любые беспокойства, вопросы, отказы от лечения должны быть обсуждены, зафиксированы в письменном виде в случае необходимости.

Женщина с расположением края плаценты менее 2 см от внутреннего зева в третьем триместре беременности, скорее всего, потребует родоразрешения путем операции кесарева сечения. Нижний сегменте матки продолжает развиваться после 36 недель беременности, что требует трансвагинального ультразвукового исследования, и в случае если головка плода выше нижнего края плаценты, рекомендуется оперативное родоразрешение.

Родоразрешение путем кесарева сечения у женщин с отсутствием каких-либо жалоб не рекомендовано до 38 недель при беременности, осложненной предлежанием плаценты, или до 36–37 недель беременности при подозрении на приращение плаценты. Несмотря на то что предлежание плаценты и ее приращение осложняются преждевременными родами, у 40 % женщин, родивших до 38 + 0 недель беременности, все эти случаи, требующие экстренного родоразрешения, непредсказуемы и могут быть исключены только путем тактики родоразрешения на сроке 32 недели беременности. Это является неприемлемым в связи с неонатальной заболеваемостью.

Пациентки с предлежанием плаценты и операцией кесарева сечения в анамнезе находятся в группе риска массивных акушерских кровотечений, возможной гистерэктомии и должны родоразрешаться после индивидуального подбора крови с последующей возможностью интенсивной реанимации.

Кровосберегающие технологии могут рассматриваться для женщин с высокими рисками массивного кровотечения и особенно у женщин, которые отказываются от донорской крови.

Использование кровосберегающих технологий в акушерстве возросло в последнее время. Cell saver, временная эмболизация маточных артерий, с успехом используются при предлежании плаценты, во время операций с ожидаемыми трудностями у пациенток с предлежанием/приращением плаценты, что демонстрирует актуальность дальнейшего развития и применения кровосберегающих технологий.

Выбор анестезии при кесаревом сечении при предлежании плаценты и подозрении на ее вращение должен осуществляться анестезиологом, который будет непосредственно оказывать анестезиологическое пособие. Не существует достаточно данных в поддержку той или иной техники.

Что должно быть включено в форму согласия при кесаревом сечении?

Любая женщина, подписывающая информированное согласие на кесарево сечение, должна понимать риски, связанные с операцией кесарева сечения в целом, и специфические риски при предлежании плаценты с точки зрения массивных акушерских кровотечений, необходимости в переливании крови и вероятности расширения объема операции до гистерэктомии.

Любая женщина с подозрением на предлежание и приращение плаценты должна быть осмотрена и обсуждена акушером-консультантом (экспертом) в дородовом периоде. Различные риски и варианты лечения должны быть обсуждены, согласованы планы по ее ведению, что должно быть отражено в информированном согласии. Это должно включать в себя выбор вероятного разреза на коже и на матке, возможность ручного отделения плаценты или прямого перехода к гистерэктомии, что является предпочтительным в ситуации, когда приращение подтверждается только во время операции. В случае массивного кровотечения также должны обсуждаться возможности применения аутореинфузии и интервенционной радиологии при их наличии.

Прогнозирование и планирование операции при подозрении на приращение плаценты позволяет принимать логические и своевременные решения для сведения к минимуму элементов неожиданности и, как правило, позволяет избежать массивных кровотечений.

Хирурги, выполняющие кесарево сечение у пациентки с подозрением на вращение плаценты, должны рассмотреть вопрос о рассечении стенки матки на участке вне места прикрепления плаценты. Извлечение ребенка следует произвести без нарушения целостности плаценты, с тем чтобы далее осуществить консервативное ведение, либо сразу выполнить гистерэктомию, если приращение плаценты

подтверждается. Разрез на матке прямо через плаценту (трансплацентарно) ведет к обильному кровотечению и высокой вероятности гистерэктомии, а следовательно, такого доступа следует избегать.

Консервативное ведение пациентки с приращением плаценты, когда развилось обильное кровотечение, вряд ли будет успешным и приведет лишь к потере драгоценного времени.

Источники информации

1. *Masselli G., Brunelli R., Casciani E.* Magnetic resonance imaging in the evaluation of placental adhesive disorders: correlation with color Doppler ultrasound // *European Society of Radiology.* 2008;6:1292-1299.
2. *Finberg H.J., Williams J.W.* Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in placenta previa and prior cesarean section // *J Ultrasound Med.*
3. *Wu S., Kocherginsky M., Judith U.H.* Abnormal placentation: Twenty-year analysis // *American J of obstetrics and gynecology.* 2009;10:1458-1461.
4. *Oyelese Y., Smulian J. C.* Placenta Previa, Placenta Accreta, and Vasa Previa // *Obstet Gynec.* 2006;107(4):927-941.
5. *Komissarov L.M., et al.* Uterus saving tactics of delivery in placenta accreta // *Russian Bulletin obstetrician.* 2009;6:25-28.
6. *Trufanov G.E., Panov G.E.* X-rays diagnostic in gynecology. St Petersburg.
7. *Trufanov G.E., Ivanov D.O., Ryazanov V.V., et al.* Clinical experience of magnetic resonance imaging in pregnant women with abnormal placentation. Planing and tactics for delivery // *Problems of women's health.* 2013;8(1):44.
8. *Samoilov T.E., Golubev V.A.* The use of percutaneous arterial embolization in obstetrics and gynecology // *Obst and gin.* 2005;4:9-11.
9. *Tan C.H., Tay K.H., Sheah K., et al.* Perioperative endovascular internal iliac artery occlusion balloon placement in management of placenta accrete // *Am J Roentgenol.* 2007;6:1158-1163.
10. *Karam A.K., Bristow R.E., et al.* Argon beam coagulation facilitates management of placenta percreta with bladder invasion // *Obstet Gynec.* 2003.

11. Kurtser M.A., et al. Ligation of the internal iliac arteries as an alternative to hysterectomy with massive obstetric hemorrhage // *Obstetrics and gin.* 2005;4:12-15.
12. Bodner L.J., Nosher J.L., Gribbin C., et al. Balloon-assisted occlusion of the internal iliac arteries in patients with placenta accreta/percreta // *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29(3):354-361.
13. O'Brein J.M., Barton J.R., Donaldson E.S. The management of placenta percreta conservative and operative strategies // *Am J Obstet Gynec.* 1996:175.
14. Medvedev M.V. Prenatal sonography. Real-time, Moscow. 2005:45-47.
15. Sofiah S. Placenta accreta: clinical risk factors, accuracy of antenatal diagnosis and effect on pregnancy outcome // *Med J Malaysia.* 2009; 64(4):298-302.
16. Miller D.A., Chollet J.A., Goodwin T.M. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accrete // *Am J Obstetrics Gynecology.* 2007;4: 210-214.
17. Warshak C.R., Eskander R., Hull A.D., et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta // *Obstet Gynecol.* 2006;108:573-581.
18. Chou M.M., Ho ESC, Lee Y.H. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound // *Ultrasound Obstetrics Gynecology.* 2000;15:28-35.
19. Palacios Jaraquemada J.M., Bruno C.H. Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation and new findings // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:716-724.
20. Baughman W.C., Corteville J.E., Shah R.R. Placenta accreta: spectrum of US and MR imaging findings // *Radiographics.* 2008;28: 1905-1916.
21. Levine D., Barnes P.D., Edelman R.R. Obstetrics MR imaging // *Radiology.*
22. Dwyer B.K., Belogolovkin V., Tran L., et al. Prenatal Diagnosis of Placenta Accreta. Sonography or Magnetic Resonance Imaging // *J Ultrasound Med.*
23. Chan Ben C.P., Lam H. Conservative management of placenta praevia with accreta // *Hong Kong Med.* 2008;14(6):479-484.

24. *Lam G., Kuller J., McMahon M.* Use of magnetic resonance imaging and ultrasound in the antenatal diagnosis of placenta accrete // *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9:37-40.
25. *Comstock C.H.* Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:89-96.
26. *Lax A., Prince M.R., Mennitt K.W., et al.* The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion // *Magn Reson Imaging.* 2007.
27. *Ordzhonikidze N.V., Emelyanov A.I., Panov V.O.* Pregnancy and childbirth in diseases of the urinary organs. Moscow; 2009:113-126.

akusher-lib.ru

Согласовано:
Заместитель директора
по научно-лечебной работе
д.м.н., профессор

М.А. Карпенко
« » _____ 2012 г.



Утверждаю:
Директор
ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии
имени В.А. Алмазова» Минздрава России
д.м.н., профессор
Г.В. Шляхто
« » _____ 2012 г.



ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии
имени В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии

**Ведение беременности и родов
у пациенток с аллосенсибилизацией
к антигенам эритроцитов.
Профилактика аллоиммунизации
к антигену D системы Резус**

*Протокол утвержден на заседании научно-клинического совета
ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии
имени В. А. Алмазова» Минздрава России 04/2012*

Список сокращений

ГБН — гемолитическая болезнь новорожденного.

ГБП — гемолитическая болезнь плода.

КТГ — кардиотокография.

СДР — синдром дыхательных расстройств.

СМА — средняя мозговая артерия.

ФМГ — фетоматеринская геморрагия.

Общие вопросы

Нормативные ссылки

В настоящем протоколе использованы ссылки на следующие документы:

- Постановление Правительства Российской Федерации от 05.11.97 № 1387 «О мерах по стабилизации и развитию здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1997, № 46, ст. 5312).
- Постановление Правительства Российской Федерации от 26.10.99 № 1194 «О Программе государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 44, ст. 5322).
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 50 от 10.02.2003 г. «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях».
- Методическое письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 16.12.11 № 15–4/10/2–12699 «Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсибилизацией. Диагностика, лечение, профилактика».

- Методическое письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 15–4/3118–09 от 10.10.2008 «Порядок проведения иммуногематологических исследований у беременных, рожениц, плодов и новорожденных».

Общие вопросы

Случаи гемолитической болезни новорожденного были описаны во Франции уже в 1609 году, однако только в 1932 году Diamond, Blackfan и Batty отметили сочетание эритроblastоза новорожденного с желтухой, отеком новорожденного и гемолитической анемией. В 1939 году Levine и Stetson впервые предположили, что в основе развития гемолиза у плода лежит появление у матери антител, направленных против антигена эритроцитов плода. В 1940 году произошло открытие (Wiener, Landsteiner, Levine) антигена D системы Резус. Это стало началом понимания этиологии и патогенеза гемолитической болезни плода и новорожденного и позволило начать поиск методов лечения.

Первично для этого были предложены методы интраперитонеального и внутрисосудистого переливания крови новорожденным [40]. Затем Beavis в 1956 и позднее W. Liley в 1961 году разработали методику непрямой оценки степени гемолиза у плода, проводя спектральный анализ околоплодных вод на содержание билирубина. В 1963 году W. Liley предложил методику интраперитонеальной трансфузии крови плоду под контролем рентген-излучения, впоследствии использованную рядом авторов [22, 35, 43]. В дальнейшем были разработаны методики прямого внутрисосудистого переливания крови плоду, изначально под контролем фетоскопии [50], а затем и ультразвука [18, 44]. В настоящее время эти методы получили широкое распространение в связи с рутинным внедрением в клиническую практику ультразвуковых методик, совершенствованием оборудования и методологии и являются основными методами антенатальной коррекции состояния плода при тяжелой анемии.

В настоящее время известно свыше 300 эритроцитарных антигенов, формирующих 29 систем групп крови человека, при этом процесс открытия новых групп крови продолжается до настоящего времени. Под группой крови понимают сочетание одного или более антигенов, синтез которых контролируется одним генетическим локусом или двумя или более очень тесно связанными гомологичными генами, с небольшой или невыявляющейся рекомбинацией между ними. Все системы групп крови наследуются независимо друг от друга [7].

Система АВО представлена двумя групповыми антигенами на поверхности эритроцитов — А и В и двумя соответствующими антителами в плазме крови α (анти-А) и β (анти-В). Различные сочетания этих антигенов и антител образуют 4 группы крови по системе АВО. Уникальностью данной системы является наличие в плазме всех людей антител к отсутствующим у них антигенам. Это обусловлено тем, что А- и В-подобные антигены присутствуют в окружающей человека среде (пище, бактериях, вирусах и т. п.) и первичный контакт с ними происходит в первые дни после рождения и продолжается всю жизнь. Поэтому анти-А и/или анти-В антитела в норме встречаются у всех людей с группами крови О (I), А (II), В (III) [4].

При описании системы Резус могут использоваться две основных номенклатуры — Винера и Фишера–Рейса. Последняя рекомендована к применению экспертным комитетом по биологическим стандартам ВОЗ [9, 11]. В соответствии с классификацией Фишера–Рейса выделяют 5 самых иммуногенных антигенов системы Резус — это D, C, c, E, e. Синтез антигенов D, C, c, E, e обеспечивается двумя структурными генами RhD и RhCE. ГенRhD кодирует образование D-антигена (Dprotein), а RhCE соответственно C/c и E/e-факторов [27]. Наибольшей иммуногенностью в этой системе обладает антиген D, за ним в порядке убывания следуют антигены c, E, C, e. Исторически сложилось, что термин «резус-положительный» и «резус-отрицательный» относится именно к присутствию или отсутствию в фенотипе пациента антигена D.

У 15% процентов европеоидной популяции RhD-ген отсутствует и, следовательно, не производит антигена. Человек в этой ситуации считается «резус-отрицательным». Для удобства в описании фенотипа это учитывается как d-антиген. Также необходимо отметить наличие особой группы, составляющей около 1% — D^u. Эта группа объединяет людей со сниженной экспрессией нормального D-антигена (слабый антиген, D^{weak}) или экспрессией измененного D-антигена (частичный антиген, D^{partial}) [4, 7].

Достаточно часто такие пациенты получают противоречивые данные о своей резус-принадлежности, так как их эритроциты избирательно агглютинируются анти-D-антителами. Сегодня таких пациентов рассматривают как резус-положительных доноров и резус-отрицательных реципиентов.

Наиболее часто в клинической практике врач сталкивается с гемолитической болезнью плода и новорожденного по антигену D системы Резус и антигенам A и B системы ABO. Однако в связи с широким многолетним профилактическим введением анти-Rh (D) иммуноглобулина в большинстве развитых стран снижается частота изоиммунизации по антигену D [54] и, соответственно, гемолитической болезни плода, обусловленной анти-D-антителами. Это выводит из тени гемолитические состояния плода, связанные с другими антигенными системами групп крови, которые до настоящего времени считались крайне редкими (Kell, Duffy, MNS, Kidd) [17, 26].

Таблица 1

Распределение антигенов эритроцитов по иммунологическому риску образовывать агрессивные антиэритроцитарные антитела (Айламазян Э. К., Павлова Н. Г., 2012) [1]

Высокий	Низкий	Очень низкий	Отсутствует
D (система Резус)	e (система Резус)	s (система MNSs)	Lea (система Льюис)
K (система Келл)	Сe (система Резус)	U (система Келл)	Leb (система Льюис)
C (система Резус)	Кра (система Келл)	M (система MNSs)	P (система P)
E (система Резус)	Kpb (система Келл)	Fyb (система Даффи)	
C (система Резус)	CE (система Резус)	N (система MNSs)	
Fya (система Даффи)	k (система Келл)	Doa (система Домброк)	
	s (система MNSs)	Coa (система Колтон)	
		Dia (система Диго)	
		Dib (система Диго)	
		Lua (система Лютеран)	
		Yla (система Картрайт)	
		Jka (система Кидд)	

Ряд этих антител обладает высокой иммуногенностью и приводит к развитию тяжелой гемолитической анемии плода. Некоторые диагностические и лечебные аспекты иммунизации по «редким факторам» и связанной с этим тяжелой анемии плода сходны с иммунизацией по антигену D, поэтому целесообразно рассмотрение этих состояний в одном протоколе.

Рядом исследователей отмечается наличие корреляции между несовместимостью по антигенам систем АВО и Резус. Аллоиму-

низация по антигену D системы Резус при совместимости матери и ребенка по системе АВО возникает в 16% случаев, а при сочетанной несовместимости — в 1,5–2% [34]. Это происходит, видимо, в связи с более быстрой реакцией существующих антител системы АВО и разрушением эритроцитов плода в кровеносном русле матери до того, как они вызовут иммунный ответ по антигенам системы Резус. При этом, несмотря на высокую иммуногенность антигенов системы АВО, гемолитическая болезнь плода не наблюдается. Это связывают с тем, что происходит инактивация анти-А- и анти-В-антител матери антигенами тканей плаценты, околоплодных вод и других тканей, а также с антиген-презентирующими особенностями фетальных эритроцитов [1].

Особо стоит отметить аллоиммунизацию по антигену К системы Kell, встречающуюся, по данным НИИ АГ им. Д. О. Отта [1], у 7–9% иммунизированных пациенток. Все антитела к антигенам системы Kell являются агрессивными и вызывают развитие тяжелой анемии плода в 95–98%. Однако в основе развития анемии лежит не гемолиз, а подавление эритроцитарного роста и нарушение эритропоэза, что влечет за собой некоторые особенности диагностики данного заболевания [41].

Этиология и патогенез

Учитывая наибольшее внимание клиницистов к проблеме иммунизации по системе Резус, целесообразно более подробно остановиться именно на патогенезе развития этого состояния.

Первичное попадание D-антигена систем Резус в кровотоки резус-отрицательного человека вызывает выработку антител против него. Наиболее частой клинической ситуацией в акушерской практике является резус-конфликт, развивающийся в результате попадания эритроцитов резус-положительного плода в кровотоки резус-отрицательной матери, происходящий в родах. Однако и во время беременности в норме происходит спонтанный обмен крови матери и плода, так называемые фетоматеринские геморрагии (fetal-maternal hemorrhage, ФМН, ФМГ). При неосложненном течении беременности они наблюдаются в 3% случаев (0,03 мл) в первом триместре, в 12%

(< 0,1 мл) — во втором триместре и достигают 45 % (до 25 мл) в третьем триместре [19, 53]. Объемы ФМГ в первом и втором триместре, как правило, недостаточно для активации первичного иммунного ответа и формирования аллосенсибилизации по Rh (D) у первично не иммунизированной пациентки [3, 11]. Однако такой объем крови плода достаточен для манифестации вторичного иммунного ответа — выработки IgG-антител у сенсибилизированных пациенток, что и объясняет рост титра антител во время беременности, а также развитие спонтанной аллоиммунизации в конце 3-го триместра беременности.

Формирование первичного иммунного ответа происходит в течение периода в несколько недель [11, 18]. Первично вырабатываются IgM, которые, обладая высокой молекулярной массой, не проходят через плацентарный барьер. Плод при этом не страдает. При повторном контакте сенсибилизированного организма с антигеном происходит быстрая и массивная продукция иммуноглобулинов G, которые способны проникать к плоду, вызывая гемолиз его эритроцитов.

В среднем для стимуляции первичного иммунного ответа необходимо проникновение в кровотоки матери около 25–30 мл эритроцитов, а для вторичного — 0,1 мл [3, 11].

Существует 4 субкласса IgG, из которых способны проникать через плаценту IgG1 и IgG3 [1, 8, 46, 51]. Проникая через плацентарный барьер, они абсорбируются на поверхности эритроцитов плода, фиксируя комплемент. Происходит массивный гемолиз, и, как следствие, у плода развивается анемия. В ответ на это усиливается эритропоэз, появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения в печени, селезенке, надпочечниках, слизистой оболочке кишечника, в крови плода появляются функционально незрелые формы эритроцитов — ретикулоциты и эритробласты. Увеличение количества ретикулоцитов в крови плода отмечается уже при легкой и умеренно выраженной тяжести анемии (дефицит гемоглобина по сравнению со средним значением для срока гестации — 20–70 г/л). При тяжелой анемии плода (дефицит гемоглобина более 70 г/л) в крови появляются эритробласты, что и дало историческое название заболеванию.

В связи со снижением общей кислородной емкости крови нарастает тканевая гипоксия, компенсировать которую организм стремится за счет увеличения сердечного выброса.

Выраженный гемолиз приводит к нарастанию образования непрямого билирубина, однако, в отличие от новорожденного, уровень его у плода увеличивается незначительно за счет активного выведения его через плаценту в кровоток матери [1]. Таким образом, не реализуются механизмы развития токсического поражения головного мозга и печени плода.

Увеличение размеров печени является одним из ранних признаков гемолитической болезни плода, при этом увеличение в ней очагов экстрамедуллярного кроветворения приводит к обструкции портальной и пупочной вен, портальной гипертензии и нарушению белково-синтезирующей функции печени [3, 11].

Последним этапом становится отек плода, начинающийся с появления свободной жидкости в брюшной полости, а затем и в плевральном выпоте и подкожном отеке. Обычно эта клиническая картина развивается при дефиците гемоглобина в 70 г/л и более. Точная физиология появления отека до конца не ясна. Предполагается, что в связи с нарушением функции печени и портальной гипертензией вследствие активного экстрамедуллярного кроветворения нарушается синтез альбумина и падает онкотическое давление в плазме. Однако у плодов с врожденной анальбуминемией отек не наблюдается. При исследовании концентрации альбумина у плодов с тяжелой формой отека только в 63 % случаев наблюдалось его снижение ниже 2-го стандартного отклонения. Альтернативные гипотезы предполагают, что тканевая гипоксия в результате анемии повышает проницаемость капиллярной стенки, а перегрузка железом способствует повышению свободной радикальной формации и вызывает дисфункцию клеток эндотелия. Кроме того, нарастание центрального венозного давления может вызвать функциональную блокаду грудного протока лимфатической системы, нарушение оттока интерстициальной жидкости [1, 24, 51].

Крайней степенью гемолитической болезни плода является внутриутробная гибель, основные причины которой — тяжелая гипоксия и выраженная сердечная недостаточность.

Клиническая картина

В зависимости от ведущего признака выделяют следующие клинические формы гемолитической болезни: **желтушная, анемическая, отечная, внутриутробная смерть плода** [16]. При этом для антенатального периода желтушная форма не является специфичной в связи с постоянным выведением билирубина из организма плода через плацентарный кровоток.

По степени тяжести анемию принято подразделять следующим образом [16]:

- 1) легкая — дефицит гемоглобина в пределах 20 г/л по сравнению со средним значением для данного срока гестации;
- 2) умеренно тяжелая — дефицит в пределах 20–70 г/л;
- 3) тяжелая — дефицит гемоглобина более 70 г/л.

В зарубежной литературе степень анемии оценивают на основании отклонения значения уровня гемоглобина от среднего для данного срока гестации, выраженного в МоМ [36, 37] или стандартном отклонении [33, 39].

Международные рекомендации предлагают ориентироваться на 2-е стандартное отклонение от среднего значения для данного срока гестации [33] как критерий степени анемии, являющийся показанием для коррекции.

У новорожденных в случае развития гемолитической болезни и решения вопроса о необходимости терапии используются свои критерии, что не входит в материал данного протокола и отражено в протоколе «Ведение новорожденных с резус-иммунизацией».

Методы антенатального наблюдения

1. Контроль за титром анти-Rh (D) антител.

При выявлении анти-Rh (D) антител в крови беременной проводится регулярный контроль за их титром, однако нужно помнить, что четкой корреляции между титром и тяжестью гемолитической болезни плода нет. Возможно возникновение тяжелой формы гемолитической анемии плода уже при титрах 1 : 16–1 : 32, однако и более высокие титры антител, 1 : 512 и выше, могут не приводить к развитию клинической картины ГБП [1, 8]. Кроме того, сравнивать стоит

Таблица 2

Нормальные показатели гемоглобина $\geq 0,84$ МоМ; анемия плода делится на легкую ($Hb < 0,84$ МоМ); умеренной степени тяжести ($Hb < 0,65$ МоМ) и тяжелую ($Hb < 0,55$ МоМ)

(G. Mari, et al // N Engl J Med. 2000;342:9-14)

Концентрация гемоглобина у плода (г/дл)				
ГВ (недели)	Медиана	0,55 МоМ	0,65 МоМ	0,84 МоМ
18	10,6	5,8	6,9	8,9
19	10,9	6,0	7,1	9,1
20	11,1	6,1	7,2	9,3
21	11,4	6,2	7,4	9,5
22	11,6	6,4	7,5	9,7
23	11,8	6,5	7,6	9,9
24	12,0	6,6	7,8	10,0
25	12,1	6,7	7,9	10,2
26	12,3	6,8	8,0	10,3
27	12,4	6,8	8,1	10,4
28	12,6	6,9	8,2	10,6
29	12,7	7,0	8,3	10,7
30	12,8	7,1	8,3	10,8
31	13,0	7,1	8,4	10,9
32	13,1	7,2	8,5	11,0
33	13,2	7,2	8,6	11,1
34	13,3	7,3	8,6	11,1
35	13,4	7,4	8,7	11,2
36	13,5	7,4	8,7	11,3
37	13,5	7,5	8,8	11,4
38	13,6	7,5	8,9	1,4
39	13,7	7,5	8,9	11,5
40	13,8	7,6	9,0	11,6

только результаты, полученные в одной лаборатории, с применением одной и той же методики, в противном случае возможно значительное расхождение титра антител [4, 5].

Обнаружение достоверной отрицательной динамики титра (снижение более чем на 2 ступени) может являться признаком потребления антител эритроцитами плода. В этом случае необходимо рекомендовать пациентке провести оценку состояния плода с целью исключения признаков развития тяжелой гемолитической анемии [4].

Согласно рекомендациям Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 50 от 10.02.2003 «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях» рекомендованная частота определения титра анти-Rh (D) антител в крови иммунизированной беременной составляет 1 раз в 4 недели до 32 недель беременности, 1 раз в 2 недели в сроках 32–35 недель, затем еженедельно.

2. *Исследование оптической плотности околоплодных вод с помощью спектрофотометрии.*

Метод основан на измерении оптической плотности околоплодных вод при прохождении через них световой волны. При повышении содержания билирубина отмечается пик поглощения на длине волны 450 нм, и размер пика прямо пропорционален количеству билирубина. Величина отклонения, или γ -ОП 450, является разницей между оптической плотностью измеряемой жидкости и нормальных околоплодных вод. Нарастание уровня билирубина и продуктов его распада позволяет произвести непрямую оценку выраженности гемолиза у плода и достаточно рано выявить даже прогностические значения развития тяжелой формы гемолитической болезни. Получение околоплодных вод осуществляется с помощью амниоцентеза. Интерпретация результатов осуществляется по шкалам Liley или J. Queennan [11, 49].

Рутинное применение амниоцентеза имеет ряд недостатков.

- Во-первых, это, безусловно, повышение риска перинатальных потерь вследствие проведения инвазивного вмешательства. Риск прерывания беременности после разовой процедуры во 2-м триместре составляет около 1%, что уже достаточно высоко. При проведении серийных амниоцентезов с интервалом в 2 недели индивидуальный риск для конкретной беременности, естественно, возрастает. По данным специалистов Центра репродукции и планирования семьи, г. Москва [8], регистрировалась частота осложнений до 15,6%, что, безусловно, значительно для диагностической процедуры.
- Во-вторых, любое инвазивное вмешательство может осложниться плодово-материнским кровотечением и стать причиной нарастания иммунизации. По статистике около 15% амниоцентезов становятся причиной нарастания титра антител. Кроме того, нельзя

не учитывать необходимость наличия специального оборудования, расходных материалов, иногда необходимость госпитализации пациентки, особенно в конце 2–3-го триместра беременности, ее психологический дискомфорт перед проведением процедуры.

До появления в клинической практике доплерометрического исследования кровотока у плода спектродотометрия являлась основным методом диагностики тяжелой степени гемолитической анемии. Даже сегодня еще некоторые авторы рекомендуют рутинный амниоцентез, осуществляя серийный забор околоплодных вод всем пациенткам с титром от 1:16 и выше. С этими рекомендациями, безусловно, нельзя согласиться, особенно с учетом открытия неинвазивного доплерометрического метода оценки состояния плода, позволяющего заподозрить развитие тяжелой анемии у плода [21] (**уровень доказательности 1+**).

Исследования, проведенные для сравнения предсказательного значения доплерометрии и спектродотометрии, показали сопоставимую эффективность этих методов [47], поэтому, по мнению ряда отечественных [1, 15] и зарубежных [21, 39, 57] авторов, рутинные амниоцентезы и исследование оптической плотности околоплодных вод имеет лишь историческое значение.

3. *Ультразвуковое исследование плода.*

Ультразвуковая методика позволяет оценить косвенные признаки гемолитической болезни: гепато-, спленомегалия, увеличение количества околоплодных вод, толщины и экзогенности плаценты, расширение вены пуповины, сравнение ее внутрпеченочного и внепеченочного отдела. Большое внимание изучению этих признаков уделялось с начала внедрения ультразвуковой диагностики в практику клинического врача. Большое количество работ по этим темам проведено сотрудниками НИИ АГ им. Д. О. Отта, являющимися пионерами в разработке и развитии методов диагностики и лечения пациентов с ГБП в нашей стране [3, 13, 14]. Наиболее достоверными в этом списке являются гепато- и спленомегалия, чувствительность которых приближается к 94%. Однако эти же УЗ-маркеры могут встречаться, по данным разных авторов, в 14% у здоровых плодов, что не позволяет считать эти маркеры абсолютными диагностиче-

скими критериями гемолитической болезни плода. Кроме того, ультразвуковые признаки не позволяют достоверно определить степень тяжести гемолитической болезни плода, а потому не являются обязательными при возможности выполнения оценки скорости кровотока в средней мозговой артерии плода [31].

Безусловно, очень важным и достоверным является выявление отечного синдрома у плода: асцита, гидроторакса и гидроперикарда, подкожного отека. Отек плода подразделяется на легкую и тяжелую степени, при легкой степени определяется эхонегативная полоска вдоль абдоминальной стенки плода, тяжелой степенью считают наличие эхо-картины свободно флотирующих органов брюшной полости [32]. Однако эти признаки являются поздними, риск вмешательств на этапе отечной формы гемолитической болезни плода значительно выше, частота перинатальных потерь и отдаленных неврологических осложнений новорожденных значительно возрастает, поэтому нельзя признать такие признаки диагностики гемолитической болезни плода своевременными [23, 32, 42].

4. *Доплерометрическая оценка кровотока в МСА.*

Наиболее эффективной, своевременной и безопасной методикой диагностики анемии плода на сегодня, безусловно, является доплерометрический метод [36, 37, 48, 57]. При нарастании анемии и развитии гипоксии тканей происходит перераспределение кровотока в пользу наиболее жизненно важных органов (головной мозг, надпочечники). Кроме увеличения объемного кровотока можно обнаружить и нарастание максимальной систолической скорости. Для измерения предлагались различные сосуды (нисходящий отдел аорты, селезеночная артерия, общие сонные артерии), но большинство исследователей и клиницистов отдают предпочтение методике измерения максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода, предложенной в 1995 г. Mari G., et al. [38]. Возрастание МСС в МСА более 1,5 МоМ от возрастной нормы может считаться признаком развития тяжелой анемии у плода и является показанием к диагностическому кордоцентезу с последующим переливанием крови при подтверждении диагноза. Чувствительность метода в выявлении умеренной и тяжелой анемии (уровень гемогло-

бина ниже 0,65 МоМ) в сроке до 35 недель беременности составляет 88 %, специфичность — 87%. После 35 недель беременности полезность метода не подтверждена, он считается неинформативным.

Еще одним важным преимуществом неинвазивной доплерометрической методики можно считать то, что диагностируется именно анемия, т. е. метод может быть применен и для диагностики анемии инфекционного генеза (парвовирусная инфекция), и при аллоиммунизации по системе Kell, где основным механизмом является не гемолиз, а подавление эритропоэза, а значит, уровень билирубина в околоплодных водах не имеет диагностического значения (**уровень доказательности 1+**).

В настоящее время методика неинвазивной доплерометрической диагностики тяжелой формы анемии плода на основании измерения максимальной систолической скорости в средней мозговой артерии плода считается высокочувствительным неинвазивным методом определения степени анемии плода. Его диагностическая эффективность была подтверждена рядом работ зарубежных [21, 57] и отечественных [1, 15] авторов, в частности сотрудниками НИИ АГ им. Д. О. Отта.

Широкое применение неинвазивного метода снижает частоту осложнений от проведения с диагностической целью амниоцентеза и кордоцентеза.

5. *Диагностический кордоцентез.*

Диагностический кордоцентез — метод прямого забора крови плода через вену пуповины. Позволяет выполнить анализ крови с точным определением гемоглобина, гематокрита, групповой принадлежности, билирубина крови, лейкоцитарной формулы, белков и газов крови. Кордоцентез может выполняться с 16–18-й недели беременности, но обычно он реально осуществим с 20–21-й недели. Из осложнений следует отметить прерывание беременности (1–5 % случаев в зависимости от техники выполнения, уровня центра), длительную брадикардию плода, гематому пуповины, амнионит и отслойку плаценты [2, 25]. Кордоцентез выполняется непосредственно перед планируемым переливанием крови плоду.

Выполняется с целью подтверждения диагноза гемолитической анемии плода при наличии предварительных данных о высоком риске тяжелой гемолитической анемии по данным доплерометрии или спектрофотометрии. Показанием к переливанию крови плоду является подтвержденная умеренно тяжелая и тяжелая степень анемии, выражающаяся в снижении цифр гемоглобина ниже 0,65 МоМ от срока гестации [37], ниже 2 SD [33] или при дефиците гемоглобина более 15 % от среднего для срока гестации [6].

При первом переливании крови целесообразно определить группу крови и резус-принадлежность плода. Эта информация особенно важна в неонатальном периоде, так как после неоднократных внутриутробных переливаний крови возможно появление химеризма, не позволяющего определить истинную принадлежность крови новорожденного.

Профилактика

Введение в клиническую практику послеродовой профилактики Rh(D)-иммунизации в Европе произошло в 1969 году. По данным National Institute for Health and Clinical Excellence (Великобритания), частота изоиммунизации снизилась с 46/100 000 родов в 1969 году до 1,6/100 000 родов в 1990 году [52]. Сходные данные приводят и другие исследователи [54]. Такой успех связан прежде всего с государственной поддержкой программ профилактики аллоиммунизации по антигену D и обязательным применением препаратов иммуноглобулина анти-Rh (D) у женщин репродуктивного возраста в любых ситуациях, сопровождающихся риском развития сенсибилизации к антигену D.

Кроме послеродовой профилактики, в последние десятилетия начала широко применяться и рутинная профилактика в 3-м триместре беременности, так как в сроке после 28 недель беременности отмечается возрастание частоты спонтанных плодово-материнских кровотечений (до 45,4 %) [52]. Это позволяет снизить риск развития иммунизации в 3-м триместре беременности с 0,95 до 0,35 %.

Курс профилактики может проводиться в разных вариантах и дозировках, статистических различий в эффективности между

которыми на настоящий момент не получено [20]. Наиболее распространена рекомендация введения 1500 МЕ (300 мкг) в 28 недель беременности всем неиммунизированным Rh (D)-отрицательным беременным пациенткам, имеющим Rh (D)-положительного партнера [30, 52].

В России, к сожалению, пока нет государственной программы по профилактике аллоиммунизации к антигену D системы Резус. Поэтому проблема грамотного консультирования беременных и родильниц, а также ведения беременных с аллоиммунизацией по антигену D еще долгое время будет актуальна в нашей клинической практике.

Протокол ведения беременности у пациенток с Rh (D)-отрицательной принадлежностью крови без аллоиммунизации

1. При постановке пациентки на учет по беременности в женской консультации должно быть выполнено определение групп крови по системе АВО и Резус, скрининг антител к антигенам эритроцитов (**уровень доказательности 1+**).
2. При выявлении резус-отрицательной принадлежности крови беременной желательно обследование биологического отца ребенка. У пациенток с Rh (D)-положительной принадлежностью крови, а также у Rh (D)-отрицательных пациенток при Rh (D)-отрицательной принадлежности отца ребенка возникновение иммунизации к антигену D невозможно. Поэтому необходимости в профилактическом введении анти-Rh(D)-иммуноглобулина нет. Беременность ведется как неосложненная.
3. При наличии резус-положительной принадлежности крови отца ребенка Rh (D)-отрицательным пациенткам необходимо проведение регулярных скрининговых исследований крови с целью выявления анти-D-антител.
4. При выявлении иных антител, чем анти-D, производится их идентификация, проводится контроль за титром. Важно, что

наличие иных антигрупповых антител не предотвращает возможность развития иммунизации к антигену D, поэтому вопрос о профилактике анти-Rh(D)-иммуноглобулином для таких пациенток остается актуальным.

С 1990-х годов существует методика определения фетальной ДНК в сыворотке крови матери, которая делает возможным неинвазивное антенатальное определение резус-принадлежности плода. Фетальная ДНК составляет около 6% от общего свободного пула ДНК в сыворотке беременной. Она начинает определяться с 38-го дня гестации, быстро разрушается, что обеспечивает ее быструю элиминацию в послеродовом периоде. В ряде европейских центров в настоящий момент возможно типирование плода по антигенам D, C, E, K с использованием фетальной ДНК в материнской крови [27, 31].

5. При отсутствии анти-Rh(D) антител пациентке рекомендуется проведение скринингового исследования крови каждые 4 недели беременности (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 50 от 10.02.2003). При отсутствии антител на сроке беременности 28 недель рекомендуется профилактическое введение иммуноглобулина анти-Rh(D) (1 доза 1500 МЕ). При дальнейшем исследовании крови нужно учитывать вероятность сохранения следового титра антител после введения иммуноглобулина как минимум в течение 6 недель, что делает целесообразным контроль за титром только непосредственно после родов. При невозможности достоверного различия между пассивными и слабыми антителами анти-D, образовавшимися как следствие ранней иммунизации, пациентка ведется как неиммунизированная.
6. Иммуноглобулин анти-Rh(D) дополнительно вводится после любой травмы, оперативного вмешательства, угрозы прерывания беременности, сопровождавшегося трансплацентарным кровотечением, при которых возможно попадание клеток крови плода в кровотоки матери. К ним относятся:
 - а) инвазивные диагностические и лечебные вмешательства. При проведении инвазивных диагностических исследований (хорионбиопсия, плацентобиопсия, кордоцентез) существует возможность исследования полученного плодного

материала (ворсин хориона/плаценты, крови плода) для определения резус-принадлежности плода, что позволяет выделить группу пациенток, нуждающихся в введении иммуноглобулина анти-Rh (D). К ним относятся пациентки с Rh (D)-положительной принадлежностью плода и отсутствием анти-Rh (D) антител. Пациентки с подтвержденной резус-отрицательной принадлежностью плода не нуждаются в введении анти-Rh (D)-иммуноглобулина;

- b) самопроизвольное прерывание беременности до 12 недель, потребовавшее хирургического опорожнения полости матки;
- c) угроза прерывания беременности после 12 недель, сопровождающаяся кровянистыми выделениями. При продолжающемся кровотечении интервал между введением повторных доз иммуноглобулина анти-Rh (D) должен составлять не более 6 недель. До 12 недель рутинное назначение иммуноглобулина анти-Rh (D) не рекомендовано. Он может быть назначен в случае тяжелого или повторяющегося кровотечения, сопровождающегося абдоминальными болями;
- d) наружный поворот плода на головку;
- e) закрытая абдоминальная травма;
- f) внутриутробная гибель плода.

В 1-м и начале 2-го триместра беременности достаточной дозой является 500 МЕ анти-D-Ig.

В родильном отделении

- В родильном зале проводится первичное определение Rh (D)-принадлежности новорожденного, запись об этом делается в историю родов. Кровь новорожденного отправляется на лабораторное исследование — определение АВО и Rh (D)-принадлежности, уровня гемоглобина, билирубина.
- При Rh (D)-отрицательной принадлежности новорожденного необходимости в введении родильнице анти-Rh (D)-иммуноглобулина нет.
- При Rh (D)-положительной, в том числе D^u, принадлежности новорожденного, кровь родильницы отправляется

на скрининг антител к антигенам эритроцитов, по результатам которого принимается решение о необходимости рекомендации введения иммуноглобулина анти-Rh (D).

- Пациентки со слабой экспрессией антигена D (D^u) не требуют введения анти-Rh (D)-иммуноглобулина. Напротив, необоснованное назначение профилактической дозы иммуноглобулина может стать причиной развития гемолиза (**уровень доказательности 1+**).

В послеродовом отделении

После получения результата скринингового исследования крови родильницы на анти-Rh (D) антитела и Rh (D)-принадлежности новорожденного решается вопрос о рекомендациях пациентке по поводу необходимости введения анти-Rh (D)-иммуноглобулина.

Неиммунизированным пациенткам при Rh (D)-положительной и D^u-принадлежности новорожденного рекомендовано профилактическое введение анти-Rh (D)-иммуноглобулина в течение 48–72 часов от момента родоразрешения. Эта рекомендация относится и к пациенткам, у которых определяются аллоантитела, отличные от анти-Rh (D). Стандартная доза 1500 МЕ обеспечивает защиту при фето-материнской геморрагии не более 15 мл, что является достаточным в большинстве случаев физиологически протекающих родов.

Возрастание объема фетоматеринского кровотока наблюдается при:

- оперативном родоразрешении;
- ручном отделении и удалении плаценты, ручном обследовании полости матки;
- мертворождении и внутриутробной гибели плода;
- многоплодной беременности;
- отеке плода неясной этиологии.

При отсутствии возможности определения объема ФМГ профилактика изоиммунизации проводится по следующей схеме:

- при неосложненных родах вводится 1 стандартная доза анти-D-Ig (1500 МЕ);

- при клинических ситуациях, сопровождающихся увеличением объема ФМГ, — 2 стандартные дозы.

При отсутствии формы препарата с необходимой дозировкой вводится доза не менее требуемой.

В случае, если родильница получала антенатальную профилактику изоиммунизации менее чем за 3 недели до родоразрешения, после родовое введение анти-D-иммуноглобулина не требуется. Вводится только дополнительная доза в случае осложненных родов (см. выше).

При введении иммуноглобулина анти-Rh (D) в историю родов вкладывается заявление от родильницы с просьбой о введении препарата, бланк с указанием даты введения, номером и сроком годности препарата, или делается запись с этими же сведениями.

Протокол ведения беременности пациенток с изоиммунизацией по антигену D системы Резус

При выявлении в крови пациентки анти-Rh(D) антител производится контроль за их титром (см. выше). Желательно определение субкласса антител, что позволит оценить индивидуальный риск развития гемолиза у плода.

Проводится ультразвуковое и доплерометрическое наблюдение за плодом с целью своевременного выявления признаков анемической или отечной формы гемолитической болезни плода. При соответствии данных максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода среднему значению для данного срока гестации можно рекомендовать доплерометрию с интервалом 2 недели; при нарастании скорости кровотока, не достигающем 1,5 МоМ от среднего значения, желательно проводить контроль доплерометрии 1 раз в неделю; при отклонении выше 1,5 МоМ можно заподозрить развитие тяжелой формы анемии плода, что требует вмешательств в течение беременности.

При подозрении на развитие тяжелой формы гемолитической анемии плода тактика ведения зависит от срока беременности: до 34 недель показано **внутриутробное переливание крови плоду** с целью пролонгирования беременности, после 34 недель — родоразрешение [1, 8, 24, 29, 45, 51].

Плоду переливаются эритроциты группы O(I) и Rh(D)-отрицательной принадлежности [1, 8, 23, 44, 55]. Для минимизации воздействия на иммунную систему плода используется ЭМОЛТФ — эритроцитарная масса/взвесь, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами с помощью отмывания и фильтрации. Данные гемокомпоненты содержат незначительное количество консервантов, что ограничивает срок их хранения. Годность данного препарата составляет 24 часа от момента фильтрации.

Для уменьшения количества переливаемых гемокомпонентов и снижения волеического воздействия на плод переливаемые эритроциты должны иметь высокий показатель гематокрита (80–82%). Объем необходимых компонентов крови рассчитывают по специальным формулам, учитывающим ОЦК плода и гематокрит донора и плода (например, формулы L. Mandelbrot, K. Nikolaides) [1, 24].

При тяжелой форме гемолитической болезни плода (тяжелая анемия, отек плода) не рекомендуется однократно производить переливание значительного объема крови. С целью снижения нагрузки на гемодинамику плода целесообразно первично повысить гематокрит плода на 20–25% и произвести повторное переливание с интервалом в несколько дней.

Повторные гемотрансфузии проводятся при появлении доплерометрических признаков тяжелой анемии плода. Может быть полезной и расчетная формула, согласно которой падение уровня гемоглобина происходит примерно на 3 г/л за сутки после 1-го переливания, 2 г/л — после второго. По этой формуле можно примерно рассчитать время до следующего переливания крови, исходя их итогового уровня гематокрита и гемоглобина плода. Однако реальная скорость гемолиза у плода может отличаться от расчетной, что не позволяет отказаться от продолжения динамического наблюдения.

Другим методом, применяемым при ведении Rh (D)-иммунизированных пациенток, являются методы **эфферентной терапии**.

Согласно рекомендациям ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» возможно проведение лечебного плазмафереза в сочетании с им-

муноглобулинотерапией у пациенток группы высокого риска (тяжелая форма ГБН, антенатальная гибель плода в анамнезе) на ранних сроках беременности [12] (**уровень доказательности II-3; уровень рекомендации 2C; категория показаний II**).

American Society for Apheresis [56] допускает применение эффективных методов лечения (плазмообмен) в группе пациенток с тяжелым течением гемолитической болезни плода в анамнезе, высоким риском гибели плода или появлением отечной формы гемолитической болезни до 20 недель беременности. Согласно представленным рекомендациям метод может рассматриваться как метод терапии второй линии до начала возможности проведения внутриутробного переливания крови плоду (20 недель).

Перед проведением внутриутробного переливания крови плоду или при планировании родоразрешения до достижения срока беременности 34 недели однократно проводится профилактика СДР плода по стандартной схеме. Можно рекомендовать определение степени зрелости легких плода с помощью исследования околоплодных вод на содержание фосфолипидов. Определяется соотношение лецитин/сфингомиелин (Л/С). При соотношении 2:1 легкие считаются зрелыми, Л/С = 1,5–1,9:1 — вероятность развития дистресс-синдрома плода составляет 50%, ниже 1,5:1 — высокая вероятность дистресс-синдрома [8, 31].

В сроках 34–37 недель контроль за состоянием плода и принятие решения о времени и методе родоразрешения осуществляется с помощью доплерометрии и кардиотокографии. При появлении признаков тяжелой анемии плода при доплерометрическом исследовании, отечной формы гемолитической болезни плода, признаков нарушения жизнедеятельности плода или сердечной недостаточности по данным КТГ (синусоидальный ритм) необходимо родоразрешение путем операции кесарева сечения в интересах плода. Однако стоит помнить о низком предсказательном значении метода оценки скорости в МСА плода после 35 недель беременности.

Пациентки с аллоиммунизацией по антигену D системы Резус и отсутствием признаков гемолитической болезни плода госпитализируются в сроке беременности 37 недель 3 дня с целью подготовки

к родам и планового родоразрешения в 38 недель (+) с учетом акушерской ситуации.

Родоразрешение пациенток с леченой тяжелой формой анемии плода планируется на срок 34–35 недель беременности. Выбор метода родоразрешения осуществляется индивидуально, в зависимости от степени тяжести анемии плода на момент родоразрешения, времени последнего переливания, данных кардиоотографии плода, состояния родовых путей. Роды ведутся под мониторным кардиоотографическим наблюдением за состоянием плода, при появлении признаков нарушения состояния плода необходимо своевременно решить вопрос в пользу оперативного родоразрешения.

При планировании родов дата родовозбуждения должна быть обсуждена с заведующим отделением новорожденных с целью повысить готовность неонатальной службы к рождению ребенка с тяжелой формой гемолитической болезни.

Ведение неонатального периода у пациенток с гемолитической болезнью новорожденного освещается в соответствующем протоколе.

Источники информации

1. Айламазян Э. К., Павлова Н. Г. Изоммунизация при беременности. — СПб.: Н-Л, 2012.
2. Айламазян Э. К. Кордоцентез: четырехлетний опыт применения в целях пренатальной диагностики и лечения заболеваний плода // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии. — 1993. — № 3. — С. 33–39.
3. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 72–87.
4. Волкова О. Я. Роль иммуногематологических исследований в акушерстве и неонатологии, критические состояния в акушерстве и неонатологии. Материалы IV междисциплинарной научно-практической конференции, посвященной памяти выдающегося акушера-гинеколога Кертиса Мендельсона. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2006. — С. 127–135.

5. Волкова О. Я. Иммуногематология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 176–189.
6. Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсibilизацией. Диагностика, лечение, профилактика: Методическое письмо Минздравсоцразвития России № 15–4//10/2–12699 от 16.12.2011.
7. Жибурт Е. Б. Трансфузиология. — СПб.: Питер, 2002.
8. Коноплянников А. Г. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Москва, 2009.
9. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство / Под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 548–571.
10. Кувшинова Л. А., Шемякина О. О., Петренко В. В. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Клинико-практические аспекты // Детская медицина Северо-Запада. — 2010. — Т. 1, № 1.
11. Кулаков В. И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология, выпуск 2. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
12. Лечение резус-сенсibilизации с использованием лечебного плазмафереза и иммуноглобулинотерапии: Методические рекомендации ФГБУ // Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова. — 2012.
13. Михайлов А. В. Ультразвуковая диагностика иммунного и неиммунного отека плода: Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. — М.: Видар, 1996. — Т. II. — С. 164–181.
14. Михайлов А. В. Объем печени плода: методы определения на основе ультразвукового исследования, изменения во второй половине неосложненной беременности // Акушерство и гинекология. — 1990. — № 5. — С. 49–51.
15. Павлова Н. Г., Шелаева Е. В., Нагорнева С. В. Доплерометрия мозгового кровотока плода для диагностики тяжелых форм гемолитической болезни // Пренатальная диагностика. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 175–179.
16. Шабалов Н. П. Неонатология. — М.: Медпресс-информ, 2004.

17. *Babinszki Agota, Richard L. Berkowitz.* Haemolytic disease of the newborn caused by anti-c, anti-E and anti-Fya antibodies: report of five cases // *Prenat Diagn.* 1999;19(6):533-536.
18. *Bang J., Bock J.E., Trolle D.* Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease // *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 February 6;284 (6313):373-374.
19. *Bowman J. M., Pollock J. M., Penston L. E.* Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery // *Vox Sang,* 1986.
20. *Bowman J.* Thirty-five years of Rh prophylaxis // *TRANSFUSION.* 2003;43:1661-1666.
21. *Bullock R.* Prediction of fetal anemia in pregnancies with red-cell alloimmunization: comparison of middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid OD450 // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25.
22. *Corston J.* Intrauterine blood transfusion of the fetus // *Canad Med Ass J.* 1964;91;(Oct. 10).
23. *Craparo F.J.* The effect of serial intravascular transfusions in ascetic / hydropic RhD-alloimmunized fetuses // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:144-148.
24. *Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice,* 6th Edition // *Saunders Elsevier.* 2009.
25. *Daffos Fernand.* Fetal Blood Sampling // *Ann Rev Med.* 1989;40:319-329.
26. *Derek F., Hanson U., Wesström G.* The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn: A 12 year study in central Sweden // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 1995;74(9)687-692.
27. *Flegel W.A., et al.* Rh-phenotype prediction by DNA typing and its application to practice // *Transfusion Medicine.* 1998;8:281-302.
28. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group "Grading quality of evidence and strength of recommendations" // *BMJ.* 2004;328:1490-1494.
29. *A Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth,* 3rd Ed. // *Oxford University Press.* 2000:148-154.
30. *Guidelines for the use of anti-D immunoglobulin for rhesus prophylaxis,* Crest. Belfast, 2000.

31. *Illanes S., Soothil P.* Management of red cell alloimmunisation in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease // *Prenat Diagn.* 2010;30:668-673.
32. *Inge L. van Kamp M.D., Frans J.C., et al.* The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment // *Am J Obstet Gynecol.* 185(3):668-673.
33. Intrauterine fetal transfusion of red blood cells, base UpToDate, last updated: Nov 09, 2012.
34. *Koenig J.M.* Evaluation and treatment of erythroblastosis fetalis in the neonate. In: Christensen R. D. (ed). *Hematologic Problems of the Neonate.* Philadelphia: WB Saunders. 2000:185-207.
35. *Liley A.W.* Intrauterine Transfusion of Foetus in Haemolytic Disease // *Br Med Journal.* 1963, November 2;2 (5365):1107-1109.
36. *Mari G.* Non invasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization // *New Eng J Med.* 2000;342.
37. *Mari G.* Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:323-330.
38. *Mari G., Adrignolo A., Abuhamad A. Z., et al.* Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in pregnancy complicated by maternal blood group immunization // *Ultrasound Obstet Gynecol,* 1995.
39. Management of pregnancy complicated by Rhesus (Rh) alloimmunization, base UpToDate, last updated: Nov 20, 2012.
40. *MacDougall Lorna G.* Intraperitoneal Blood Transfusions in Children // *Br Med Journal.* 1958, January, 18;1(5063):139-142.
41. *Mohd J.* Management of foetal hydrops secondary to Kell isoimmunisation via foetal blood transfusion: a Doppler-guided approach // *Singapore Med J.* 2009;50(4):143.
42. *Moise Kenneth J., et al.* Comparison of four types of intrauterine transfusion: Effect on Fetal Hematocrit // *Fetal Ther.* 1989;4: 126-137.
43. *Ng Keng Hing.* Experience with intrauterine blood transfusion in University Hospital, Kuala Lumpur // *Singapore Medical Journal.* 1975;16(1, March):39.

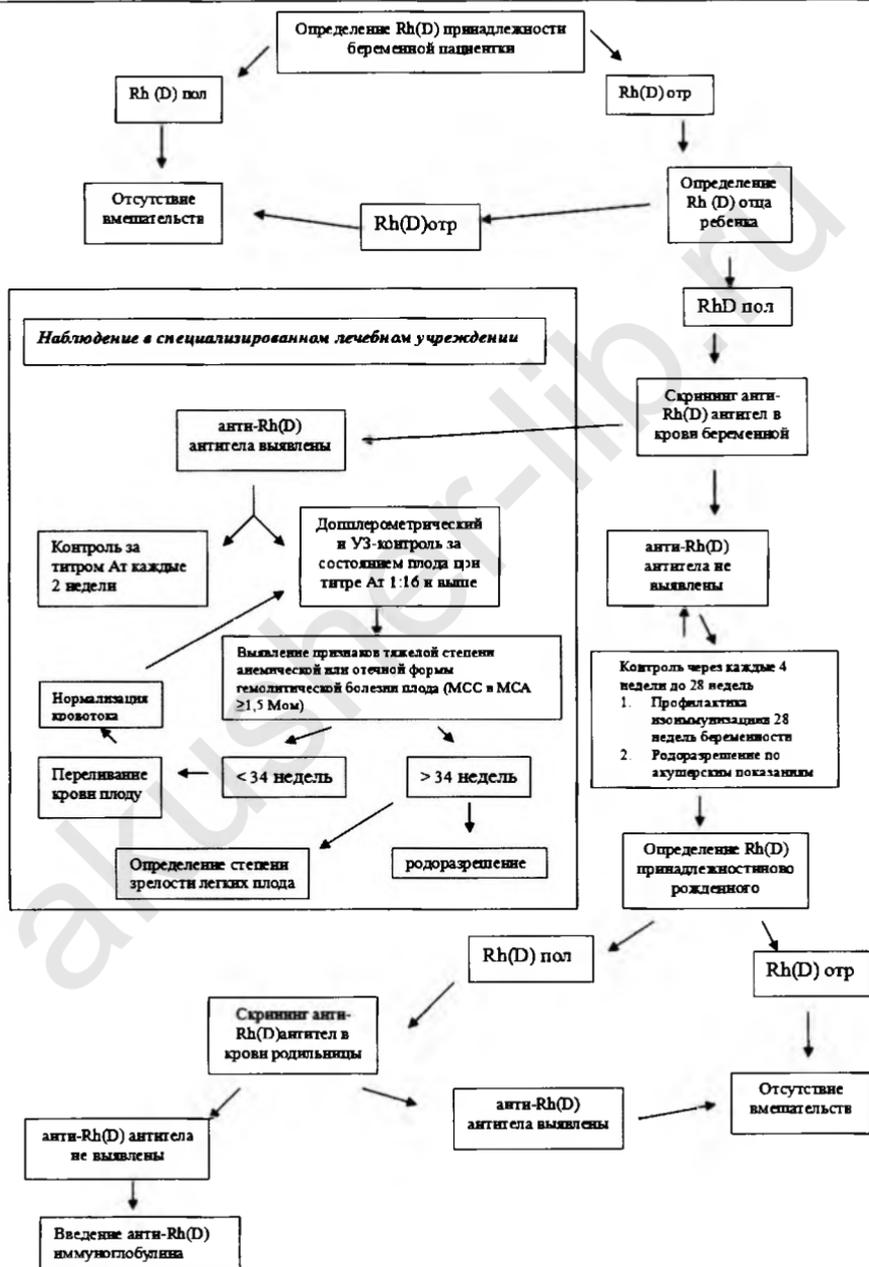
44. *Nikolaides K. H., Soothill P. W., Rodeck C. H., Clewell W.* Rh-Disease: Intravascular Fetal Blood Transfusion By Cordocentesis // *Fetal Therapy*. 1986;1:185-192.
45. *Nicolaides K., Sebire N. J.* Management of the Red Cell Isoimmunized Pregnancies // *Textbook of Perinatal Medicine*. 2007:718-828, 1454-1555.
46. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* // Elseviere. 2009:91-119.
47. *Oepkes D., et al. for the DIAMOND Study Group.* Doppler Ultrasonography versus Amniocentesis to Predict Fetal Anemia // *N Engl J Med*. 2006;355:156-164.
48. *Pretlove S. J., Fox C. E., Khan K. S., Kilby M. D.* Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis // *BJOG*. 2009;116:1558-1567.
49. *Queenan J. T.* Management of Rh-immunized pregnancies // *Pren. Diagn*. 1999;19(9):852-855.
50. *Rodeck C. H. Kemp J. R., Holman C. A., et al.* Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunisation // *Lancet*. 1981, Mar 21;1(8221):625-627.
51. *Rodeck C. H.* *Fetal Medicine. Basic Science and Clinical Practice* // Churchill Livingstone, 2nd Edition. 2008;559-577.
52. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative. Review of NICE technology appraisal guidance 41, Issue date: August 2008, Review date: May 2011.
53. *Sebring E. S., Polesky H. F.* Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects // *Transfusion*. 1990;30(4):344-357.
54. *Tiblad E., et al* Procedure-Related Complications and Perinatal Outcome after Intrauterine Transfusions in Red Cell Alloimmunization in Stockholm // *Fetal Diagn Ther*. 2011;30:266-273.
55. *Weiner C.P., Williamson R.A., Wenstrom K.D., et al.* Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis I. Prediction of fetal anemia // *Am J Obstet Gynecol*. 1991.
56. *Zbigniew M., Szczepiorkowski, et al.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice — Evidence-Based Approach

from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis // *Journal of Clinical Apheresis*. 2010;25:83-177.

57. Zimmermann R., Peter Durigb, Robert J. Carpenter, Giancarlo Mari. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat // *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2002;109:746-752.

akusher-lib.ru

Приложение 1. Схема протокола ведения беременных с Rh(D)-отрицательной принадлежностью крови [48]



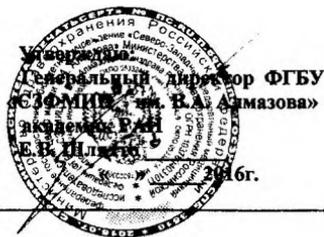
Согласовано:

Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»

по научно-лечебной работе д.м.н.

М.А. Карпенко _____

« » _____ 2016г.



ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

Протокол ведения беременных с фето- фетальным трансфузионным синдромом и синдромом обратной артериальной перфузии

Протокол утвержден на заседании №5 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 11.12.2015г.

Санкт-Петербург
2016г

Область применения

Протокол ведения беременных с фето-фетальным трансфузионным синдромом и синдромом обратной артериальной перфузии предназначен для применения в системе здравоохранения Российской Федерации.

Общие положения

Протокол ведения беременных «Фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром обратной артериальной перфузии» разработан для решения следующих задач.

- Определение спектра диагностических и лечебных услуг, оказываемых беременным с фето-фетальным трансфузионным синдромом и синдромом обратной артериальной перфузии.
- Формирование лицензионных требований и условий осуществления медицинской деятельности.
- Определение формулярных статей лекарственных средств, применяемых у беременных с фето-фетальным трансфузионным синдромом и синдромом обратной артериальной перфузии.
- Осуществление контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинском учреждении в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

Область распространения настоящего протокола — родовспомогательные учреждения всех уровней.

Все рекомендации распределены по градациям достоверности рекомендаций и уровню убедительности научных доказательств, которые указаны в тексте протокола.

1++	Доказательства, полученные из систематических обзоров (мета-анализов) рандомизированных контролируемых исследований
1+	Доказательства, полученные из рандомизированных контролируемых исследований
2++	Доказательства, полученные из контролируемых исследований с хорошим дизайном без рандомизации

2+	Доказательства, полученные из полужэкспериментальных исследований с хорошим дизайном (проспективные или ретроспективные когортные исследования; исследования «случай–контроль»)
3	Доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном (сравнительные исследования, корреляционные исследования, описания случаев)
4	Доказательства, полученные из сообщений экспертных комитетов или мнений и/или клинического опыта авторитетных специалистов

Качество научных доказательств: градация по уровням

Надежность клинических рекомендаций: градация по категориям

- A) Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению.
- B) Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение.
- C) Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств.
- D) Достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства в определенной ситуации.
- E) Веские отрицательные доказательства: имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

Ведение протокола

Ведение протокола беременных «Фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром обратной артериальной перфузии» осуществляется Институтом перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Порядок действия протокола

Выполнение данного протокола является обязательным: любые отклонения от протокола должны быть обоснованы, зафиксированы в первичной медицинской документации.

Контроль выполнения. Оценка качества выполнения протокола, выявление возникающих проблем и проведение мероприятий по повышению качества оказания медицинской помощи на основе всестороннего анализа соответствующих данных будет осуществлять проблемная комиссия.

Порядок изменения: в случае появления новых доказательных данных настоящий протокол может быть изменен по согласованию со специалистами и утвержден повторно.

Общие вопросы

Актуальность проблемы многоплодной беременности заключается в значительном числе осложнений во время беременности и родов, повышении удельного веса кесарева сечения, осложнений послеродового периода, повышенным уровнем антенатальных потерь в различные гестационные сроки, высокой частоте неврологических нарушений у выживших детей [7].

Частота встречаемости многоплодной беременности в большинстве европейских стран колеблется от 0,7 до 1,5%. Увеличение встречаемости многоплодной беременности связано с возрастающим развитием вспомогательных репродуктивных технологий и с увеличением среднего возраста беременной [15].

Для прогноза беременности очень важен момент, когда происходит расщепление зиготы. При разделении зиготы в первые 3 дня развития каждый из зародышей получает собственные оболочки (амнион и хорион). Если разделение происходит на стадии морулы (4–7-й день от оплодотворения), то плоды развиваются в разных амниотических оболочках, но имеют один хорион и, следовательно, одну плаценту (монохориальная диамниотическая беременность). При разделении на 8–13-й день после оплодотворения плоды раз-

виваются в общей амниотической оболочке и имеют одну плаценту (монохориальная моноамниотическая беременность).

Беременность монохориальной двойней относится к беременностям высокого риска, так как наличие единой плаценты может сопровождаться формированием артерио-артериальных и артерио-венозных анастомозов, что приводит к развитию специфических осложнений. К таким осложнениям относятся фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром обратной артериальной перфузии [1].

Фето-фетальный трансфузионный синдром

Впервые фето-фетальный трансфузионный синдром в 1882 году описал немецкий акушер Friedrich Schatz [5].

Фето-фетальный трансфузионный синдром развивается у 10–20% монохориальных диамниотических двоен. При отсутствии внутриутробной коррекции этого состояния в 80–100% случаев отмечается гибель одного или обоих плодов, особенно при раннем развитии синдрома (до 20 недель беременности) [3, 10].

Этиология фето-фетального трансфузионного синдрома остается неизвесной, однако этот синдром может развиваться только при наличии в единой плаценте сосудистых анастомозов, которые формируются в 85–100% случаев монохориальных двоен [3, 4].

Анастомозы могут быть артерио-артериальными, вено-венозными и артериовенозными. Анатомические исследования плаценты показали, что артериовенозные анастомозы располагаются в глубине плаценты, тогда как формирующие их сосуды проходят по поверхности плаценты. В норме каждая артерия, несущая кровь от плода к котиледону плаценты, должна сопровождаться веной, уносящей оксигенированную кровь обратно к плоду. В артериовенозном анастомозе артерия не имеет парной вены от того же плода, а уходящая от того же котиледона вена другого плода не имеет парной артерии. Таким образом, кровь плода-донора обогащается кислородом в плаценте, но уходит из нее по вене другому плоду [18].

Количество анастомозов может быть сбалансированным, в этом случае объем оксигенированной крови, полученной одним плодом, сопоставим с объемом оксигенированной крови, полученной другим

плодом из двойни. В 30% случаев при монохориальной двойне имеет место неравномерное распределение крови через артериовенозные анастомозы от одного плода (донора) к другому (реципиенту), что приводит к развитию фето-фетального трансфузионного синдрома [17].

При тяжелой форме фето-фетального трансфузионного синдрома к плоду-реципиенту поступает избыточное количество крови из анастомозов в плаценте, и у него наблюдается полицитемия, кардиомегалия, трикуспидальная регургитация, полиурия и выраженное многоводие уже на сроке 16–24 недели беременности. В плазме реципиента, так же как и в околоплодных водах, находят многократное повышение ANP (atrial natriuretic peptide) — предсердного натрийуретического пептида, hBNP (humane brain natriuretic peptide) — человеческого мозгового натрийуретического пептида и концентрации эндотелина-1. У реципиента обнаруживается минимальная экспрессия ренина в почках, образование вазопрессина снижено, что ведет к полиурии с гемоконцентрацией и ретенцией электролитов и белков плазмы. Реципиент получает ренин, ангиотензин II и аргинин-вазопрессин по плацентарным анастомозам от донора, что объясняет сочетание гиперволемии и повышенного сосудистого тонуса реципиента. Повышенная осмолярность является причиной увеличения выделения воды через плаценту от матери, что усугубляет гиперволемию [9].

К плоду-донору не поступает достаточное количество оксигенированной крови из плаценты, в связи с чем у него развиваются анемия, гиповолемия, анурия, гипоксия, задержка роста. Гиповолемия донора приводит к сверхэкспрессии ренина. Стимуляция ренин-ангиотензинового каскада приводит к преобразованию ангиотензина I в ангиотензин II (АТ II). Повышенная в 3 раза концентрация вазопрессина донора снижает мочеобразование и дополнительно служит причиной гипоосмолярности, которая ведет к току воды донора через плаценту к матери по осмотическому градиенту.

Двигательная активность плода-донора в связи с выраженным маловодием отсутствует, плод сдавлен амниотической оболочкой и прижат к одному из краев плаценты или к стенке матки [9].

Классификация степени тяжести синдрома фето-фетальной трансфузии по Квинтеро, 1999 [13]

- I стадия: последовательность многоводие-маловодие при различимом плодном пузыре плода-донора;
- II стадия: феномен «приклеившегося плода», ангидрамнион плода-донора, отсутствие визуализации мочевого пузыря плода-донора.
- III стадия: критическое нарушение гемодинамики одного из плодов по данным доплеровского исследования (нулевой или реверсный кровоток в артерии пуповины, реверсный кровоток в венозном протоке).
- IV стадия: отек одного или обоих плодов.
- V стадия: антенатальная гибель одного или обоих плодов.

Мониторное наблюдение при монохориальной двойне для выявления синдрома фето-фетальной трансфузии [15]

Мониторное наблюдение начинается с 16 недель и проводится с интервалом в 2 недели до 24 недель.

Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома по данным УЗИ [15]

К 16–24-й неделе беременности:

- плод-реципиент: выраженное многоводие, общий отек, асцит, визуализация увеличенного мочевого пузыря, нулевой или реверсный кровоток в венозном протоке;
- плод-донор: выраженное маловодие, задержка роста, двигательная активность отсутствует, плод сдавлен амниотической оболочкой и прижат к одному из краев плаценты или к стенке матки, мочевой пузырь не визуализируется, нулевой или реверсный кровоток в артерии пуповины, реверсный кровоток в венозном протоке.

Синдром обратной артериальной перфузии

Впервые синдром обратной артериальной перфузии (ОАП) был описан А. Benedetti в 1553 году.

Синдром обратной артериальной перфузии встречается только при монохориальной беременности. Это осложнение возникает примерно у 1% монохориальных двоен, общая частота выявления синдрома составляет 1 : 35 000 новорожденных [19].

Эмбриогенез синдрома обратной артериальной перфузии остается предметом дискуссий. До сих пор не установлено, что первично при данной патологии: агенезия сердца или дисморфогенез сердца, обусловленный самой обратной перфузией. Часть авторов утверждают, что первичная причина — летальная аномалия сердца, формирующаяся в раннем онтогенезе, так называемая «кардиальная регрессия». При этом аномальный плод «спасается» от неизбежной смерти присутствием здорового плода и необходимыми сосудистыми связями, характеризующимися близким расположением пуповин и большим количеством артерио-артериальных и вено-венозных анастомозов. Другие авторы считают, что развитие характерных аномалий происходит на фоне неадекватной перфузии плода-реципиента [2].

Акардиальный плод представляет боковую ветвь циркуляции плода-помпы и возвращает свою венозную кровь к плоду-помпе через вено-венозный анастомоз. Таким образом, минуя плаценту и перфузируя тела обоих плодов (помпы и акардиального), кровь используется дважды. При этом скорость тока крови по вено-венозному анастомозу очень медленная, поэтому в нем часто возникают тромбозы, следовательно, возрастает риск тромбоэмболических осложнений [2].

Аномалии, связанные с ОАП, классифицируют по месту их развития у акардиального плода. При этом выделяют:

- *Acardius anceps* — тело и конечности имеются, а голова и лицо имеются частично;
- *Acardius acephalus* — имеются таз и нижние конечности, отсутствуют голова, грудь или руки;
- *Acardius amorphus* — аморфная масса, в которой невозможно верифицировать органы, но имеются некоторые очертания осевой структуры;
- *Acardius acormus* — у плода частично развит череп [2].

Диагностика обратной артериальной перфузии [12]

■ УЗИ

1. Монохориальная двойня, у одного из плодов которой отсутствует сердце или сердцебиение определяется неотчетливо.
2. Акардиальный плод имеет другие пороки, такие как выраженный отек и шейная гигрома; отсутствие брюшной аорты, патологическое расположение внутрибрюшного отдела пуповины, единственная артерия пуповины; плохо развитые или отсутствующие верхние конечности или голова; серьезные пороки верхней части туловища с вариантами голопрозэнцефалии, анэнцефалии или других нарушений мозга; расщелины лица; большие кистозные гигромы; аномалии органов грудной клетки; значимые аномалии или отсутствие органов в верхнем этаже брюшной полости (печень, поджелудочная железа, проксимальный кишечник).
3. Характерный обратный кровоток, направленный в сторону акардиального плода.
4. Кривые скоростей кровотока (КСК) в артерии пуповины акардиального плода характеризуются низкоамплитудным или отсутствующим диастолическим компонентом.

■ Дифференциальная диагностика [12]

1. В 1-м триместре с замершим одним плодом из двойни (размеры замершего плода должны в динамике уменьшаться, в то время как размеры акардиакуса увеличиваются).
2. Во 2-м триместре с тератомой (у акардиального плода имеется отдельная пуповина, в отличие от тератомы не представляет собой абсолютно аморфную массу).

■ Диагностика для определения прогноза и тактики ведения беременности [12]

1. Высокое значение пульсационного индекса ($PI > 1,3$) в артерии пуповины, питающей плод с акардией или отношение пульсационного индекса артерии пуповины плода с акардией к пульсационному индексу артерии плода-донора около 1 и выше (выжидательная тактика).

2. Выявление ранних признаков сердечной недостаточности у плода-помпы: кардиомегалия, асцит, гидроторакс, гидроперикард, подкожный отек, многоводие (будут служить показанием к активному вмешательству).
 3. Соотношение масс акардиального и помпового плодов (если масса акардиакуса выше 50 % массы плода-помпы, высок риск развития застойной сердечной недостаточности у последнего; если масса менее 25 %, можно ожидать благоприятного исхода (родоразрешение в срок или близко к нему) без всякой терапии).
- **Массу акардиального плода можно рассчитать по формуле [2]**
1. Масса (г) = $1,2Д^2 - 1,7Д$, где Д — наибольшая длина акардиального плода.
 2. По формуле эллипса: Масса (г) = $(ДП \times ДЖ1 \times ДЖ2) / 2$, где ДП — длина плода, ДЖ1, ДЖ2 — взаимно перпендикулярные диаметры живота плода.
 3. APR (acordiacus pomp ratio) — соотношение окружности живота акардиального плода к окружности живота плода помпы. При APR > 0,7 — прогноз неблагоприятный.

Эволюция методов лечения фето-фетального трансфузионного синдрома [6, 11, 14, 16]

1. При отсутствии внутриутробной коррекции этого состояния в 80–100 % случаев отмечается гибель одного или обоих плодов.
2. Амниоредукция — первый метод лечения. При развитии синдрома фето-фетальной трансфузии при сроке беременности 26–27 недель методом повторных амниоредукций в ряде случаев удавалось пролонгировать беременность до 32–34 недель.
3. Dr. Julian De Lia в 1990-х годах первым описал методику лазерной абляции сосудов плаценты. Prof. Dr. Julian De Lia и Kypros Nicolaides применяли метод неселективной абляции сосудов и ткани плаценты, вследствие чего функционально монохориальная плацента становилась дихори-

альной, но при этом не только пересекались анастомозирующие сосуды, но и повреждалась ткань плаценты, что нередко только усугубляло нарушение кровотока.

4. В 1999 году Dr. Ruben A. Quintero предложил классификацию степеней тяжести фето-фетального трансфузионного синдрома и разработал технику селективной лазерной коагуляции анастомозирующих сосудов
5. В 2004 году опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного Eurofetus, в котором было показано, что при сроке беременности менее 26 недель независимо от степени тяжести фето-фетального синдрома целесообразно проводить лазерную коагуляцию анастомозирующих сосудов, а не амниоредукцию, поскольку оба метода лечения имеют одинаковый процент осложнений, но лазерная коагуляция более благоприятна в отношении выживаемости по крайней мере одного из близнецов и развития неврологических осложнений в постнатальном периоде.

Противопоказания к лазерной коагуляции сосудов плаценты

1. Угрожающие преждевременные роды (пролабирующий плодный пузырь, сократительная активность миометрия).
2. Выявление генетических аномалий.
3. Отсутствие, повреждение перегородки между плодами.
4. Хориоамнионит, обострение инфекционного процесса любой локализации.
5. Клинически значимые нарушения коагуляционных свойств крови.
6. Отсутствие технической возможности.

Осложнения лазерной коагуляции сосудов плаценты

1. 7 % — смерть одного плода из двойни.
2. 1 % — смерть обоих плодов из двойни.
3. 14 % — повторное развитие синдрома фето-фетальной трансфузии.

4. 13 % — синдром анемии-полицитемии.
5. Кровотечение.
6. Преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды.
7. Инфекционные осложнения.

Показания к различным методам лечения синдрома обратной артериальной перфузии

Метод лечения	Показания
Эндоскопическая лазерная коагуляция: 1) в месте ее прикрепления к плаценте; 2) в месте ее вхождения в туловище плода с акардией; 3) интерстициальная коагуляция	16–20 недель Неудобное расположение плаценты
Биполярная коагуляция	После 20–22 недель
Лигирование пуповины	После 20–22 недель + выраженный отек пуповины/ биполярная коагуляция технически невозможна
Профилактическое применение дигоксина	В целях профилактики еще до выявления признаков сердечной недостаточности плода-донора. Предполагаемая масса плода с акардией более 50% от предполагаемой массы плода-донора

Предоперационная подготовка

1. Клинический анализ крови.
2. Общий анализ мочи.
3. Коагулограмма.
4. Биохимическое исследование крови.
5. Мазок на гонококк.
6. Группа крови, резус фактор.
7. ЭКГ.
8. Консультация терапевта.
9. Консультация анестезиолога.

Профилактика синдрома дыхательных расстройств

Профилактика синдрома дыхательных расстройств проводится начиная с 24 недель беременности путем введения 6 мг дексаметазона в/м 4 раза с интервалом в 12 часов.

Профилактика изоиммунизации по резус-фактору

Профилактика изоиммунизации по резус фактору проводится при резус отрицательной принадлежности крови матери при отсутствии антител к резус-фактору путем введения анти-D иммуноглобулина в течение 48–72 часов после операции.

Профилактика преждевременных родов

С целью токолиза применяют внутривенное введение гинипрала (1 мл на 50 мл 0,9 % физиологического раствора со скоростью 8 мл/ч).

Профилактика инфекционных осложнений

Профилактика инфекционных осложнений проводится согласно протоколу.

Обезболивание

Местное обезболивание.

Наблюдение после операции

1. Термометрия.
2. Клинический анализ крови.
3. Доплерометрия (ежедневно до момента выписки из стационара, далее 1 раз в неделю).

Тактика ведения пациенток

Срок гестации	Стадия по Квинтеро	Лечебная тактика	Обоснование лечебной тактики	
Фето-фетальный трансфузионный синдром				
Менее 26 недель	I–II III–IV	Лазерная коагуляция анастомозирующих сосудов	При лазерной коагуляции выше процент выживаемости по крайней мере одного из близнецов в течение 28 дней после родов (76% после лазерной коагуляции и 56% после амниоредукции), меньше случаев кистозной перивентрикулярной лейкомаляции и меньше неврологических осложнений в 6-месячном возрасте (52% детей после лазерной коагуляции не имели неврологических осложнений по сравнению с 31% после амниоредукции) (1+, A)	<p>1. IN UTERO FETAL SURGERY Protocol: OBG027 Effective Date: July 2, 2014.</p> <p>2. IN UTERO FETAL SURGERY Policy Number: 2012T0035J Effective Date: May 1, 2012.</p> <p>3. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome (Cochrane review, 2014, Issue 3. Roberts D, Neilson JP, Kilby M, Gates S</p>
Более 26 недель	I–II	Повторная амниоредукция	Повторная амниоредукция уменьшает объем околоплодных вод, что предотвращает преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды. На данном сроке беременности при повторной амниоредукции ниже вероятность внутриутробной гибели плода, нежели при лазерной коагуляции (1+, A)	<p>1. IN UTERO FETAL SURGERY Protocol: OBG027 Effective Date: July 2, 2014.</p> <p>2. IN UTERO FETAL SURGERY Policy Number: 2012T0035J Effective Date: May 1, 2012</p>
	III–IV	Родоразрешение		

Тактика ведения пациенток (продолжение таблицы)

Срок гестации	Стадия по Квинтеро	Лечебная тактика	Обоснование лечебной тактики	
	V	Наблюдение	<p>Риск гибели и неврологических расстройств выжившего близнеца составляет около 12 и 18 % соответственно. Повреждение мозга (связанное с гиповолемическим шоком вследствие оттока крови к мертвому плоду через анастомозирующие сосуды) в большинстве случаев может быть выявлено через 3 недели – 1 месяц после смерти одного из близнецов. Не рекомендуется раннее родоразрешение в течение нескольких часов или дней после смерти одного из близнецов, поскольку это в любом случае не предупредит развитие возможных повреждений мозга у второго близнеца (2++ , B)</p>	<p>1. Vayssière C, Benoist G, Blondel B, Deruelle P, Favre R, et al. (2011) Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 156:12-17.</p> <p>2. Evans MI, Lau TK (2010) Making decisions when no good choices exist: delivery of the survivor after intrauterine death of the co-twin in monochorionic twin pregnancies. Fetal Diagn Ther 28:191-195.</p> <p>3. Management of monochorionic twin pregnancy. Bibliographic Source(s). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of monochorionic twin pregnancy. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2008 Dec. 13 p. (Green-top guideline; no 51). [56 references]</p>

Тактика ведения пациенток (окончание таблицы)

Срок гестации	Стадия по Квинтеро	Лечебная тактика	Обоснование лечебной тактики	
		Селективный фетоцид	<p>В случае смерти одного близнеца приблизительно 50% выживших близнецов погибают или у них развиваются неврологические расстройства. Пересечение (окклюзия) пупочного канатика умершего плода может предупредить неврологические осложнения у выжившего. Однако количество описанных в литературе случаев недостаточно, чтобы судить об эффективности, безопасности методики и отдаленных результатах.</p> <p>Окклюзия пупочного канатика не является операцией выбора в терапии СФФТ, но она может быть выбрана в том случае, когда у одного плода выявляют порок развития или имеется четкое доказательство повреждения ЦНС</p>	<p>1. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome (Review) Genovese et al., Gynecol Obstet 2012, 2:4</p> <p>2. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome (Cochrane review, 2008, Issue 3. Roberts D, Neilson JP, Kilby M, Gates S Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, et al. (2011) The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 199: 514.e1-8</p>
Синдром обратной артериальной перфузии				
		Селективный фетоцид	<p>Необходимо сочетание двух критериев:</p> <p>1) отношение массы акардиального плода к массе плода-помпы больше 50%;</p> <p>2) реверсивный кровоток у плода помпы</p>	

Источники информации

1. *Айламазян Э.К., Некрасова Е.С.* Роль ультразвукового исследования при ведении беременности монохориальной двойней // Медицинский академический журнал. — 2011. — № 1. — С. 110–114.
2. *Айламазян Э.К., Павлова Н.Г., Шелаева Е.В., Беженарь В.Ф.* Синдром обратной артериальной перфузии при многоплодии: Обмен опытом. Обзор литературы и собственный опыт диагностики и фетальной хирургии. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 178–184.
3. *Некрасова Е.С.* Патофизиологические механизмы развития и клинические проявления различных стадий фето-фетального трансфузионного синдрома // Пренатальная диагностика. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 286–290.
4. *Пьянков А.В., Ходасевич Л.С., Rogozin И.А.* Синдром фето-фетальной гемотрансфузии при однойцевой двойне: диагностика и перспективы пренатального лечения // Акушерство и гинекология. — 1999. — Т. 5. — С. 6–8.
5. *Depressed Y., Moise K.J.* Improving Survival in Twin-Twin Transfusion Syndrome. Contemporary OB/GYN December, 2014.
6. *Hecher K., Plath H., Bregenzler T., Hansmann M., Hackeloer B.J.* Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome // Am J Obstet Gynecol. 2011;180:717-24.
7. *Kusanovic P., Romero R., et al.* Twin-to-twin transfusion syndrome: an antiangiogenic state? // Am J Obstet Gynecol. 2008;4:382-395.
8. *Lee H., Wagner A., Robert B., et al.* Radiofrequency ablation for TRAP sequence // Am J Obstet Gynecol. 2005;191:S18.
9. *Mahieu-Caputo D., Dommergues M., Deleziode A.L., Lacoste M., Cai Y, Narzy F., Jolly D., Gonzales M., Dumez Y., Gubler M.C.* Twin-to-twin transfusion syndrome: role of the fetal renin-angiotensin system // Am J Pathol. 2000;156:629-36.
10. *Mari G., Roberts A., Detti L., et al.* Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry // Am J Obstet Gynecol. 2001;185:708-15.

11. *Moise K.J. Jr., Dorman K., Lamvu G., et al.* A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome // *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:701-7.
12. *Moore R.T., Gale S., Benirschke K.* Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning // *Am J Obstet Gynecol.* 1990;6:907-912.
13. *Quintero R.A., Morales W.J., Allen M.H., Bornick P.W., Johnson P.K., Kruger M.* Staging of twin-twin transfusion syndrome // *J Perinatol.* 1999;19:550-5.
14. *Robyr R., Quarello E., Ville Y.* Management of fetofetal transfusion syndrom // *Prenat Diagn.* 2005;25:786-795.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Management of Monochorionic Twin Pregnancy // Green-top Guideline Number 51; December 2008.
16. *Senat M.V., Deprest J., Boulvain M., Paupe A., Winer N., Ville Y.* Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome // *N Engl J Med.* 2004;351:136-44.
17. *Villi Y.* Twin-to-twin transfusion syndrome: time to forget the Quintero staging system? // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:924-927.
18. *Wee L.Y., Taylor M., Watkins N., et al.* Characterization of deep arteriovenous anastomoses within monochorionic placentae by vascular casting // *Placenta.* 2005;26;19-24.
19. *Weisz B., Peltz R., Chayen B., Oren M., Zalel Y., Achiron R., Lipitz S.* Tailored management of twin reversed arterial perfusion(TRAP) sequence // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:451-455.

Согласовано:

Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.

М.А. Карпенко _____

« » _____ 2016г.



ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Институт перинатологии и педиатрии

Федеральный специализированный

перинатальный центр

**Тактика ведения беременности и родов при маловодии,
многоводии**

Протокол утвержден на заседании № 1 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 12.02.2016г.

Санкт-Петербург

2016г

Общие вопросы

Околоплодные воды (ОВ), или амниотическая жидкость (АЖ), — среда обитания плода, выполняющая одновременно несколько функций: создание пространства для свободных движений растущего плода, защита от механической травмы, поддержание температурного баланса, предотвращение компрессии пуповины в родах, осуществление транспортной функции и участие в обмене веществ.

Многоводие (*polyhydramnion*) — избыточное накопление ОВ (более 1500 мл при доношенной беременности) (по зарубежным источникам, 2000 мл).

Маловодие (*oligohydramnion*) — уменьшение количества ОВ до 500 мл и менее при доношенной беременности (по зарубежным источникам, 300 мл).

КОД ПО МКБ-10.

О40 — Многоводие.

О41 — Другие нарушения со стороны АЖ и плодных оболочек.

О42 — ПРПО.

Эпидемиология

Многоводие возникает с частотой от 0,2 до 1,6% всех беременностей. Клинические проявления обычно возникают, если объем ОВ превышает 3000 мл. Частота мертворождений при многоводии составляет 10,2%, причина антенатальной и интранатальной смерти в большинстве случаев — гипоксия плода. Число случаев маловодия варьирует от 0,3–0,4% всех родов, но при врожденных пороках развития отмечается в 10 раз чаще. Наиболее часто маловодие сочетается с такими пороками развития, как двусторонняя агенезия почек, двусторонняя поликистозная дисплазия почек, синдром Поттера 1-го и 2-го типов.

Патогенез

В физиологических условиях существует динамическое равновесие между производством и резорбцией околоплодных вод. ОВ в зави-

симости от срока беременности образуются из различных источников. В ранние сроки беременности вся поверхность амниона выполняет секреторную функцию. Позже обмен происходит преимущественно через амниотическую поверхность плаценты, поэтому патологические изменения плаценты часто сопровождаются изменением количества АЖ. Пополнение АЖ происходит вследствие поступления в амниотическую полость мочи плода. Всасывание части жидкости непосредственно амниотической оболочкой и опосредованно через легкие плода и ЖКТ обеспечивает уменьшение объема. Полный обмен АЖ происходит за 3 ч. Соотношение жидкости и других составных частей ОВ поддерживается благодаря постоянной динамической регуляции обмена. Нарушенное равновесие может быть результатом нарушенной функции глотания или увеличения мочеиспускания и может привести к образованию либо маловодия, либо многоводия.

Плод приблизительно производит 500–1200 мл мочи и глотает около 210–760 мл амниотической жидкости в день. Даже небольшие изменения в этом равновесии могут привести к значительным изменениям объемов амниотической жидкости.

Классификация

Как многоводие, так и маловодие может быть острым или хроническим, умеренным или выраженным.

Этиология

Причины маловодия:

- связанные с ВПР плода (задние уретральные клапаны, агенезия или стеноз уретры, двусторонняя обструкция мочеточников или лоханочно-мочеточникового соединения, синдром подрезанного живота (*prune belly syndrome*), агенезия почек, двусторонняя мультикистозная дисплазия почек, инфантильная форма поликистозной болезни почек);
- связанные с патологией плода (ЗРП, внутриутробные инфекции, хромосомные аномалии);

- связанные с заболеваниями матери (гестоз, хронические сердечно-сосудистые, почечные и коллагеновые заболевания, нарушение обменных процессов в организме беременной, инфекционно-воспалительные заболевания матери);
- связанные с патологией плаценты (плацентарная недостаточность, аномалии развития, множественные инфаркты);
- перенесенная беременность;
- ПРПО;
- антенатальная гибель плода;
- идиопатическое маловодие;
- ятрогенное маловодие (длительное назначение ингибиторов простагландинсинтетазы).

Причины многоводия

- пороки развития плода и генетические аномалии;
- материнский сахарный диабет;
- многоплодная беременность;
- анемия плода;
- другие причины, например, вирусные инфекции, синдром Бартера, нервно-мышечные расстройства, материнская гиперкальциемия. Вирусные инфекции, которые могут привести к многоводию, включают парвовирус В19, краснуха, цитомегаловирус. Другие инфекции, например токсоплазмоз и сифилис, могут также вызвать многоводие, пороки развития плода и генетические аномалии;
- связанные с патологией плаценты (хорионангиома, плацента, окруженная валиком (*placenta circumvallata*));
- идиопатическое многоводие (более чем в 60% случаев причины многоводия остаются невыясненными).

Клиническая картина

При маловодии происходит отставание ВДМ и объема живота от обычных для данного срока беременности показателей, при многоводии — опережение. При многоводии положение плода в матке неустойчиво.

Диагностика

Физикальное исследование

Маловодие

- Клиническое наблюдении за течением беременности.
- При отставании ВДМ и окружности живота от показателей, обычных для предполагаемого срока беременности, снижении двигательной активности плода можно предположить уменьшение объема ОВ.
- В родах определяют «плоский» плодный пузырь.

Многоводие

- Характерно значительное опережение показателей ВДМ и окружности живота, характерных для определенного срока беременности.
- При пальпации матки определяют ее напряженность, флюктуацию и повышенную подвижность плода.
- В родах при влагалищном исследовании определяют напряженный плодный пузырь независимо от схваток.
- Общий осмотр при многоводии выявляет периферические отеки, варикозно расширенные вены.
- При пальпации живота прощупать части плода можно с трудом, плохо прослушивается сердцебиение плода, возможна флюктуация.
- При остром многоводии отмечают гладкую и отечную кожу живота, стрии, напряжение матки.

Лабораторные исследования

- Серологическое исследование крови на АТ.
- Определение резус-фактора.
- ПЦР выявляет возбудителей TORCH-комплекса.
- Возможно выявление скрытого СД.
- По показаниям выполняют амниоцентез с последующим кариотипированием.

Инструментальные исследования

УЗИ

При ультразвуковом скрининге в сроки 12–22–32 недели определяют объем АЖ (метод четырех квадрантов, качественный и измерение максимального вертикального кармана).

Измерение одного глубокого кармана

Для этого типа измерений матка разделена на четыре квадранта. Объем амниотической жидкости измеряется вертикально в глубоком кармане амниотической жидкости. Значения ниже 2 см указывают маловодие, значения более 8 см указывают многоводие. Преимуществом этого метода является его простота, что делает его наиболее широко используемым методом на практике. Это также способ выбора в многоплодной беременности. В случаях с множественной беременностью диапазон 3–8 см определяется как нормальный. С помощью этого метода многоводие классифицируется как легкое, умеренное или тяжелое. Мягкий полигидрамнион характеризуется значением 8–11 см, умеренное многоводие — значением между 12–15 см и тяжелое многоводие — значениями выше 16 см.

Метод четырех квадрантов (AFI — индекс амниотической жидкости)

С помощью этого метода самый глубокий амниотический карман в каждом из четырех квадрантов измеряется вертикально, и значения суммируются. Матка делится по вертикали на две половины воображаемой линией вдоль белой линии. Воображаемая горизонтальная линия, проходящая через пупок, делит на верхнюю и нижнюю половины. Во время измерения датчик проходит под прямым углом к сагиттальной плоскости живота. Измеренные амниотической жидкости карманы должны быть свободны от конечностей плода и пуповины и должны быть шириной не менее 0,5 см. Индексом амниотической жидкости (AFI) является сумма измерений всех четырех квадрантов. AFI-значения между 8,1 и 18 см — в норме, значения между 5,1 и 8,0 см указывают маловодие, AFI-значения менее 5,0 см свидетельствуют о серьезном маловодии и значение выше 18 см классифицируется как многоводие.

На основании полученных значений АФИ во время пренатального скрининга многоводие классифицируется на три группы в зависимости от тяжести: легкое многоводие (АФИ 25–30 см), умеренное (30,1–35 см) и тяжелое ($\geq 35,1$ см).

Давление, оказываемое датчиком, может изменить АФИ и измерения в одиночном глубоком кармане. Если давление минимально, АФИ увеличивается на 13 %, если оказывают сильное давление, АФИ недооценивается на 21 %.

Лечение

- С момента установления у беременной маловодия или многоводия следует произвести УЗИ для исключения аномалий развития плода в сочетании с определением уровня АФП и кариотипа плода.
- При отсутствии признаков аномалий у плода тактика ведения зависит от срока беременности и степени выраженности маловодия или многоводия.
- При нерезко выраженных симптомах маловодия или многоводия, развившихся в III триместре, беременность пролонгируют до физиологического завершения на фоне динамического наблюдения и соответствующего лечения.
- В случае развития острой или тяжелой формы хронического многоводия на сроке беременности более 28 недель показано лечение до появления признаков зрелости плода. При нарастании клинических симптомов многоводия применяют досрочное родоразрешение.

Варианты лечения для снижения амниотической жидкости

Лечение заключается в сокращении объема амниотической жидкости, улучшении материнского самочувствия и продлении беременности. Следующие методы используются для уменьшения объемов околоплодных вод:

- амниоредукцией (терапевтический амниоцентез);
- фармакологическое лечение.

Амниоредукция

На сегодняшний день этот метод не был оценен в рандомизированных или контролируемых исследованиях, но он предлагает четкий клинический эффект, если сделан после тщательного диагностического обследования. Вмешательство обычно делается, если УЗИ показывает АFI от 15 до 20 см или если интраамниальное давление падает до < 20 мм рт. ст. В некоторых случаях вмешательство было прекращено в связи с материнским дискомфортом или преждевременной отслойкой плаценты.

Осложнения возникают в 1–3% случаев и могут включать в себя преждевременные роды, отслойку плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек, гиперпротеинемию и синдром амниотической инфекции. После процедуры рекомендуется регулярный мониторинг объемов амниотической жидкости, мониторинг делается каждые 1–3 недели.

Ингибиторы простагландина

В то время как эти вещества используются в качестве обезболивающего средства или в противовоспалительной терапии в 1-м и 2-м триместрах беременности, пациентам рекомендуется не использовать эти препараты после 28-й недели беременности. Следует отметить, что применение этих препаратов в целом не одобрено во время беременности.

Сулиндак

Сулиндак является нестероидным противовоспалительным препаратом. Использование сулиндака также может привести к снижению объема амниотической жидкости. Сулиндак уменьшает пульсацию артериального протока плода меньше, чем индометацин. Однако эффективность сулиндака еще не была подтверждена в дальнейших исследованиях.

- Учитывая высокий перинатальный риск у беременной с ЗРП на фоне выраженного маловодия, развившегося во II триместре, необходимо решить вопрос о целесообразности дальнейшего пролонгирования беременности.
- Если маловодие возникло (или выявлено) при сроке беременности более 28 недель, показано комплексное обследо-

дование (гормональное, биохимическое, УЗИ) для определения состояния фетоплацентарного комплекса. В случае выявления ВПР плода беременность прерывают по медицинским показаниям. При сочетании маловодия в III триместре беременности с ЗРП исход беременности предсказать сложно.

Медикаментозная терапия по поводу ЗРП эффективна у 73 % беременных с нормальным объемом ОВ и лишь у 12,1 % — с маловодием. Такие результаты объясняют сочетанием декомпенсированной плацентарной недостаточности и маловодия, вследствие чего возникает ЗРП. В данной ситуации наиболее оправдано родоразрешение в 37–38 недель беременности. При маловодии, развившемся в III триместре беременности без нарушения роста плода, при правильном ведении беременной возможен благополучный исход родов.

Прерывание беременности по медицинским показаниям при маловодии или многоводии проводят:

- при сочетании маловодия или многоводия с ВПР;
- при остром многоводии, развившемся до 28 недель беременности.

При многоводии часто возникают следующие осложнения:

- несвоевременное излитие ОВ;
- неправильное положение плода (поперечное, косое);
- слабость родовой деятельности вследствие перерастяжения, снижения возбудимости и сократительной способности матки;
- выпадение петель пуповины и мелких частей плода во время излития ОВ;
- ПОНРП;
- гипотонические и атонические кровотечения в послеродовом периоде.

Эти риски варьируют в зависимости от тяжести и этиологии многоводия. Перинатальная смертность увеличилась в 13 раз, когда один глубокий карман был менее 2 см; когда один глубокий карман был меньше чем 1 см, перинатальная смертность увеличилась в 47 раз.

При маловодии часто возникают следующие осложнения:

- слабость родовой деятельности, обусловленная плоским плодным пузырем и нарушением процессов ретракции и дистракции мышечных волокон шейки матки;
- вторичная слабость родовой деятельности;
- гипоксия плода;
- компрессия пуповины и интранатальная гибель плода;
- неправильное положение плода;
- послеродовые кровотечения вследствие наличия остатков плодных оболочек и плацентарной ткани в полости матки.

Учитывая осложнения, возникающие при амниотомии у женщин с многоводием, следует соблюдать следующие правила:

- ОВ нужно выпускать медленно;
- во избежание быстрого излития ОВ плодные оболочки вскрывают не в центре, а сбоку, выше внутреннего зева;
- в случае разрыва плодных оболочек ОВ выпускают, не извлекая руки из влагалища, чтобы предупредить выпадение пуповины или ручки плода;
- в случае родовозбуждения или родостимуляции введение окситоцина начинают не ранее чем через 2 ч от момента выведения ОВ (то есть после медленного сокращения объема полости матки и уплотнения ее стенок) во избежание ПОНРП;
- конец второго и весь третий период родов до полного сокращения матки ведут на фоне применения средств, повышающих тонус матки.

При маловодии показано:

- раннее вскрытие плодного пузыря (в начале первого периода или сразу же после обнаружения маловодия);
- своевременное родоразрешение путем операции КС при наличии совокупности показаний.

Дети, родившиеся от матерей с маловодием или многоводием, требуют особого внимания в раннем неонатальном периоде, учитывая возможность травмы в родах и внутриутробной инфекции.

Источники информации

1. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. *Brace R.A.* Physiology of amniotic fluid volume regulation // *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40:280.
3. *Chen M., Chen C.P.* Invasive fetal therapy, global status and local development // *Taiwanese J Obstet Gynecol.* 2004;439:185-192.
4. *Dashe J.S., McIntire D.D., Ramus R.M., et al.* Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection // *Obstet Gynecol.* 2002;100:13416.
5. Embryotoxikologisches Institut Diclofenac in der Schwangerschaft Online: <https://www.embryotox.de/diclofenac.html> last access: 20.11.2013.
6. *Elliott J.P., Sawyer A.T., Radin T.G., et al.* Large-volume therapeutic amniocentesis in the treatment of hydramnios // *Obstet Gynecol.* 1994;84:1025.
7. *Fayyaz H., Rafi J.* TORCH screening in polyhydramnios: an observational study // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:1069.
8. *Harman C.R.* Amniotic fluid abnormalities // *Semin Perinatol.* 2008.
9. *Hamza A., Herr D., Solomayer E.F., Meyberg-Solomayer G.* Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013 Dec;73(12):1241-1246.
10. *Kramer W.B., Saade G.R., Belfort M., et al.* A randomized double-blind study comparing the fetal effects of sulindac to terbutaline during the management of preterm labor // *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:396. [PubMed].
11. *Leung W.C., Jouannic J.M., Hyett J., et al.* Procedure-related complications of rapid amniodrainage in the treatment of polyhydramnios // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:154.
12. *Magann E.F., Chauhan S.P., Doherty D.A., et al.* A review of idiopathic hydramnios and pregnancy outcomes // *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62:795-802.
13. *Manning F.A., Harmon C.R., Morrison I.* Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring IV. An analysis of perinatal morbidity and mortality // *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:703-709.

14. *Magann E.F., Nolan T.E., Hess L.W., et al.* Measurements of amniotic fluid volume: accuracy of ultrasonography techniques // *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1533-1537.
15. *Magann E.F., Sanderson M., Martin J.N., Chauhan S.* The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1581-1588.
16. *Pritchard J.A.* Fetal swallowing and amniotic fluid volume // *Obstet Gynecol.* 1966;28:606.
17. *Phelan J.P., Ahn M.O., Smith C.V., et al.* Amniotic fluid index measurements during pregnancy // *J Reprod Med.* 1987;32:601-604.

Согласовано:
Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.
М.А. Карпенко _____
« » _____ 2016г.



2016г.

ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

Протокол ведения многоплодной беременности

Протокол утвержден на заседании № 1 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 12.02.2016г.

Санкт-Петербург

2016г

Область применения

Клинический протокол «Ведение беременности и родов при многоплодной беременности» предназначен для применения в системе здравоохранения Российской Федерации.

Нормативные ссылки

В настоящем протоколе использованы ссылки на следующие документы:

- Постановление Правительства Российской Федерации от 05.11.97 № 1387 «О мерах по стабилизации и развитию здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1997, № 46, ст. 5312).
- Постановление Правительства Российской Федерации от 26.10.99 № 1194 «О Программе государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 44, ст. 5322).

Общие положения

Протокол разработан для решения следующих задач.

- Определение спектра диагностических и лечебных услуг, оказываемых беременным с многоплодной беременностью.
- Определение алгоритмов ведения беременности и родов при многоплодной беременности.
- Установление единых требований к ведению беременности и родов при многоплодной беременности.
- Определение формулярных статей лекарственных средств, применяемых для ведения беременности и родов при многоплодной беременности.
- Осуществление контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицин-

ском учреждении и на территории в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

Область распространения настоящего протокола — лечебно-профилактические учреждения всех уровней.

Ведение протокола

Ведение протокола «Ведение беременности и родов при многоплодной беременности» осуществляется Институтом перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Общие вопросы

Многоплодной называется беременность, при которой в организме женщины развиваются два плода и более. Роды двумя и более плодами называются многоплодными.

Частота многоплодной беременности в большинстве европейских стран колеблется от 0,7 до 1,5% [1, 2, 3].

Перинатальная смертность при беременности двойней в развитых странах колеблется от 47 до 120‰, что превышает таковую при одноплодной беременности в 5 и более раз.

Высокая частота перинатальных потерь объясняется следующими причинами: 1) высокой частотой рождения детей с очень низкой массой тела; 2) недоношенностью; 3) более высокой частотой врожденных пороков развития, преждевременной отслойкой плаценты, патологией пуповины, преэклампсией, неправильным предлежанием.

К основным факторам, способствующим многоплодной беременности, относятся возраст матери старше 30–35 лет, наследственный фактор (по материнской линии), высокий паритет, аномалии развития матки (удвоение), наступление беременности сразу после прекращения использования оральных контрацептивов на фоне использования средств для стимуляции овуляции, при ЭКО.

Классификация

МКБ-10

- О 30. Многоплодная беременность.
- О 31. Осложнения, характерные для многоплодной беременности.
- О 31.2. Продолжающаяся беременность после внутриутробной гибели одного или более чем одного плода.
- О 31.8. Другие осложнения, характерные для многоплодной беременности.
- О 32.5. Многоплодная беременность с неправильным предлежанием одного или нескольких плодов, требующая предоставления медицинской помощи матери.
- О 33.7. Другие аномалии плода, приводящие к диспропорции, требующие предоставления медицинской помощи матери.
- О 63.2. Задержка рождения второго плода из двойни, тройни и т. д.

По зиготности:

- дизиготная (двуяйцевая);
- монозиготная (однойяцевая).

«Fraternal или not identical», или двойняшки, — дети, родившиеся от двуяйцевой двойни; «identical», или близнецы, — дети, родившиеся от однойяцевой двойни.

По хориональности (плацентации): различают типы плацентации

1. Бихориальная-биамниальная (две плаценты) — встречается в 80%:
 - *разделенная плацента.* Если имплантация зародышей произошла вдали друг от друга, их плаценты не соприкасаются;
 - *слившаяся плацента.* При имплантации на близком расстоянии эмбрионы имеют общую децидуальную оболочку, края их плацент соприкасаются, перегородка между двумя плодными мешками состоит из четырех

оболочек: двух водных и двух ворсинчатых. Каждая плацента имеет самостоятельную сосудистую сеть. Иногда между сосудами плацент образуются анастомозы, что может быть причиной неравномерного кровоснабжения близнецов и неодинакового их развития.

2. Монохориальная (одна плацента) — встречается в 20 %:
 - монохориальная-моноамниальная;
 - монохориальная-биамниальная.

Эмбриология

Два основных механизма могут вызывать многоплодную беременность.

1. Оплодотворение двух или больше ооцитов (происхождение многояйцевых близнецов).
 - Одновременная овуляция (в течение одного овариального цикла) с последующим оплодотворением двух и более яйцеклеток, созревших в разных фолликулах одного яичника (*ovulatio uniovarialis*).
 - Одновременная овуляция с последующим оплодотворением двух и более яйцеклеток, созревших в разных фолликулах в обоих яичниках (*ovulatio biovarialis*).
 - Овуляция и оплодотворение двух и более яйцеклеток, созревших в одной фолликуле (*ovulatio unifoilicularis*).
 - Сверхоплодотворение (*superfoecundatio*) — оплодотворение двух или более одновременно овулировавших яйцеклеток сперматозоидами разных мужчин.
 - Существует предположение, что возможно оплодотворение яйцеклетки, овулировавшей на фоне уже существующей беременности.
2. Раннее деление одной оплодотворенной яйцеклетки — полиэмбриония (происхождение однойяйцевых близнецов).
 - Оплодотворение несколькими сперматозоидами многоядерных яйцеклеток.
 - Разделение на две части концептуса в стадии дробления; из каждой части образуется зародыш (атипич-

ческое дробление яйца). Наиболее частый механизм многоплодия — оплодотворение нескольких ооцитов в одном менструальном цикле (2/3 случаев), что приводит к развитию бихориальной-биамниальной dizиготной двойни. В 1/3 случаев многоплодие — результат раздваивания одной оплодотворенной яйцеклетки на стадии раннего деления. В зависимости от времени, прошедшего от оплодотворения до раздвоения зиготы, может возникнуть один из четырех видов двойни:

- 1) 0–72 ч — раздвоение перед формированием внутренней клеточной массы и любого дифференцирования (до стадии морулы) — бихориальная-биамниальная монозиготная двойня (25 %); двуяйцевые близнецы имеют такой же тип плацентации, что часто вводит в заблуждение исследователя, определяющего тип зиготности по плаценте;
- 2) 4–8-й день — деление эмбриона на ранней стадии бластоцисты после формирования внутренней клеточной массы, когда уже произошли его миграция и образование хориона — монохориальная-биамниальная монозиготная двойня (70 %);
- 3) 9–13-й день — деление происходит после формирования зародышевого диска, когда хорион и амнион уже сформированы — монохориальная-моноамниальная монозиготная двойня (5 %);
- 4) после 13-го дня — сросшиеся (соединенные) близнецы. Крайне редко монозиготная и dizиготная двойня может встречаться одновременно при беременности тремя или большим количеством эмбрионов (бихориальная-триамниальная).

Профилактика

Профилактика многоплодия возможна лишь при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения) и заключается в ограничении числа переносимых эмбрионов.

Диагностика

Многоплодная беременность считается фактором высокого риска материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в связи со значительным количеством осложнений и требует более тщательного контроля с самых ранних сроков беременности. Диагностика многоплодной беременности, ее достоверность, установление типа многоплодия и плацентации, а также определение срока многоплодия имеют большое значение для исхода как для матери, так и для плода.

Клинические и анамнестические признаки многоплодной беременности

1. Высота стояния дна матки на 4 см и более превосходит характерную для данного срока беременности; увеличение окружности живота.
2. Непостоянные и недостаточно достоверные признаки:
 - если близнецы находятся в продольном положении, на передней поверхности матки образуется продольное углубление; при поперечном положении обоих плодов углубление расположено горизонтально;
 - матка принимает седловидную форму (ее углы выпячиваются, в области дна образуется углубление).
3. Небольшие размеры предлежащей части по сравнению с объемом матки.
4. Определение крупных частей плода в разных отделах живота.
5. Определение в матке трех и более крупных частей плода при акушерском исследовании (например, двух головок и одного тазового конца).
6. Два пункта отчетливого сердцебиения плода в разных местах матки с зоной молчания между ними, причем разница ЧСС — не менее 10 ударов.
7. Высокие показатели ХГ и АФП (более чем в четыре раза превышающие таковые при одноплодной беременности).
8. «Золотым стандартом» является УЗИ, позволяющее диагностировать многоплодную беременность с первой половины беременности.

9. Избыточная прибавка массы тела.
10. Семейный анамнез.
11. Стимуляция овуляции в анамнезе.
12. Экстракорпоральное оплодотворение в анамнезе.

Ультразвуковое исследование беременности

Визуализация в полости матки нескольких плодных мешков и эмбрионов возможна с 4–5-й недели беременности.

В случае выявления многоплодной беременности при УЗ-исследовании необходимо до срока беременности 13 недель 6 дней (соответствует КТР 45–84 мм) уточнить срок беременности (срок беременности устанавливается по размерам большего плода).

Решающее значение имеет раннее (в I триместре) определение хориальности (числа плацент). Именно она определяет течение беременности, ее исходы, перинатальную заболеваемость и смертность [4, 5]. В 65% случаев у монозиготной двойни наблюдается монохориальная многоплодная беременность, которая является наиболее неблагоприятной в отношении перинатальных осложнений [6].

Задачи УЗИ в I триместре беременности:

- определение количества плодов;
- определение типа плацентации и амниональности;
- установление характера развития плодов;
- диагностика врожденных пороков и маркеров хромосомных аномалий.

Начиная с 6-й недели можно подсчитать количество эмбрионов с оценкой их сердечной деятельности.

Определение количества амниотических полостей производится с 8-й недели беременности: если каждое плодное яйцо содержит один желточный мешок и один плод, амниональность соответствует типу плацентации, т. е. дихориальная диамниотическая; если плодное яйцо содержит два желточных мешка и два плода с наличием сердечной активности, в последующем количество амниотических полостей может быть больше, чем количество плацент (монохориальная диамниотическая), или одинаковым (монохориальная моноамниотическая). В этом случае точно определить амниональность возможно после 8 недели, когда амниотические оболочки начинают

четко визуализироваться; если плодное яйцо содержит один желточный мешок и два плода с наличием сердечной активности, количество амниотических полостей будет соответствовать типу плацентации (монохориальная моноамниотическая).

С 9-й по 10-ю неделю начинается быстрая облитерация экстраэмбрионального пространства за счет увеличения амниотической полости. При дихориальной диамниотической двойне амниотическая перегородка между плодными мешками толстая, содержит хориальную ткань, которая расположена между оболочками в виде клина. Эхографически этот признак описан как лямбдообразная форма плацентарной ткани в области амниотических перегородок. При монохориальной диамниотической беременности по мере роста плодного яйца и облитерации экстраэмбрионального пространства амниотические полости начинают соприкасаться друг с другом, формируя тонкую разделяющую мембрану. К стенке матки разделяющая мембрана подходит под углом 90° , что обозначается как Т-образная форма соединения [9, 10, 13].

Запись, отражающая хориальность, должна быть сохранена в архиве с целью дополнительного консультирования (мнение эксперта).

Если хориальность не может быть определена точно, беременность ведется и наблюдается как монохориальная, пока не будет доказано обратное.

В ранние сроки беременности необходимо исключать врожденные пороки, которые при многоплодной беременности встречаются в 2 раза чаще, чем при одноплодной. В исследовании S. Kohl и G. Casey [11] частота грубых пороков развития при многоплодной беременности составила 2,1 %.

Во II и III триместрах беременности в случае обнаружения многоплодной беременности при ультразвуковом исследовании необходимо: установить жизнеспособность плодов и срок беременности; определить тип плацентации и количество амниотических полостей; оценить характер роста плодов; исключить врожденные пороки, типичные как для одноплодной, так и для многоплодной беременности [9, 12].

Для монохориальной беременности характерен более высокий риск задержки внутриутробного развития плода, диссоциированного развития плодов, пороков развития и внутриутробной гибели. При моноамниотической беременности наблюдаются такие осложнения, как ФФТС, запутывание петель пуповины, неразделившиеся близнецы, внутриутробная гибель. Смертность при моноамниотической беременности достигает 50%. При дихориальной беременности перинатальная смертность ниже, а также меньше частота врожденных пороков.

Определение хориальности при многоплодной беременности во II и III триместрах основано на оценке: 1) пола плодов; 2) количества плацент; 3) количества слоев в разделяющей мембране; 4) толщины разделяющей мембраны; 5) плацентарной ткани в области амниотических перегородок.

Плоды разной половой принадлежности всегда являются дизиготными. Если пол плодов разный, то беременность является дихориальной.

Оценка количества плацент и их расположения при многоплодной беременности помогает установить тип плацентации и амниональность, но имеет невысокую чувствительность. Трудно провести дифференциальный диагноз между единой плацентой и слившимися плацентами. Если плаценты расположены на противоположных стенках матки, то это свидетельствует о дихориальной беременности. Чтобы точно определить расположение плаценты, можно проследить за ходом пуповины и оценить место ее отхождения.

В ходе эхографии необходимо установить наличие разделяющей мембраны. При ее отсутствии двойня считается моноамниотической. Трудности визуализации мембраны имеются при выраженном маловодии у одного из плодов. Определение количества слоев разделяющей мембраны и/или измерение ее толщины являются дополнительными методами установления типа плацентации и амниональности.

По мнению М. D'Alton и D. Dudley [14], оптимальными сроками изучения разделяющей мембраны являются 16–24 недель. Если толщина разделяющей мембраны менее 2 мм, то это характерно для

монохориальной беременности, более 2 мм — для дихориальной. При дихориальной беременности количество слоев разделяющей мембраны равно 4, при монохориальной — 2.

Важным в идентификации вида двойни в ходе ультразвукового исследования является изучение места отхождения разделяющей мембраны от плаценты. Для монохориальной беременности характерна Т-образная форма отхождения оболочек. Для дихориальной характерна лямбдообразная, или клинообразная, форма плаценты в области разделяющей мембраны. Этот симптом характерен для слившихся плацент (при дихориальной беременности) и не встречается при наличии единой плаценты.

Одним из важных моментов для выбора оптимальной тактики родоразрешения при многоплодной беременности считают определение положения и предлежания плодов к концу беременности. Чаще всего оба плода находятся в продольном положении (80%): головное–головное, тазовое–тазовое, головное–тазовое, тазовое–головное. Реже встречаются следующие варианты положения плодов: один — в продольном положении, второй — в поперечном; оба — в поперечном положении. Для оценки состояния плодов при многоплодии используют общепринятые методы функциональной диагностики: кардиотокографию, доплерометрию кровотока в сосудах системы мать–плацента–плод.

Течение беременности

Материнская заболеваемость и смертность при многоплодной беременности возрастает в 3–7 раз по сравнению с одноплодной; при этом чем выше порядок многоплодия, тем выше риск материнских осложнений [15, 16]. У женщин, имеющих сочетанные соматические заболевания, отмечают их обострение практически в 100% случаев.

Частота развития преэклампсии у женщин при многоплодии достигает 45% [17, 18]. При многоплодной беременности преэклампсия возникает раньше и протекает тяжелее, чем при одноплодной беременности, что объясняют увеличением объема плацентарной массы («гиперплацентоз»). У значительного числа беременных с двойней

гипертензия и отеки развиваются вследствие избыточного увеличения внутрисосудистого объема, и их ошибочно относят к группе беременных с гестозом. В таких случаях скорость клубочковой фильтрации повышена, протеинурия незначительна или отсутствует, а снижение величины гематокрита в динамике указывает на увеличенный объем плазмы крови. У этих беременных значительное улучшение наступает при соблюдении постельного режима.

Частота анемии достигает 50–100%. Связывают ее с увеличением внутрисосудистого объема. Поскольку основной его элемент — повышение объема плазмы (в большей степени, чем при одноплодной беременности), в конечном результате отмечается снижение величины гематокрита и уровня гемоглобина, особенно во II триместре беременности; физиологическая анемия при многоплодии более выражена. Значительное увеличение эритропоэза во время беременности двойней может привести у некоторых пациенток к дефициту запасов железа и сыграть роль пускового механизма в развитии железодефицитной анемии.

Течение многоплодной беременности нередко осложняется задержкой роста одного из плодов, частота которой в 10 раз выше таковой при одноплодной беременности и составляет 34 и 23% соответственно при моно- и бихориальной двойне. Более выражена зависимость от типа плацентации частоты задержки роста обоих плодов — 7,5% при монохориальной и 1,7% при бихориальной двойне [19, 20, 21].

Одно из наиболее частых осложнений многоплодной беременности — преждевременные роды, что расценивают как следствие перерастяжения матки [22, 23]. Чем больше число вынашиваемых плодов, тем чаще наблюдают преждевременные роды. Так, при двойне роды, как правило, наступают в срок 36–37 недель, при тройне — 33,5 недели, при четверне — 31 неделя.

Ведение беременности

1. Посещать женскую консультацию 2 раза в месяц до 28 недель, после 28 недель — 1 раз в 7–10 дней.

2. Консультация терапевта 3 раза в течение беременности.
3. Полноценное сбалансированное питание. Оптимальной при многоплодной беременности считают общую прибавку 20–22 кг.
4. Беременным с многоплодием с 16–20-й недели назначают противоанемическую терапию (прием внутрь железосодержащих препаратов в дозе 100 мг/сут и фолиевой кислоты по 800 мг/сут в течение 3 мес.).
5. Учитывая недоказанную эффективность, нельзя рекомендовать с целью снижения рисков преждевременных родов: постельный режим, превентивное наложение шва на шейку матки, профилактическую токолитическую терапию
6. Для прогнозирования преждевременных родов необходимо исследовать состояние шейки матки. Метод выбора — трансвагинальная цервикометрия [25, 26].
7. «Критические» сроки гестации в отношении риска преждевременных родов при многоплодной беременности с 22–24-й до 25–27-й недели [27]. При длине шейки матки ≤ 34 мм в 22–24 недели повышен риск преждевременных родов до 36 недель; критерии риска преждевременных родов в 32–35 недель — длина шейки матки ≤ 27 мм, а критерий риска «ранних» преждевременных родов (до 32 недель) — ≤ 19 мм [28, 29].
8. Учитывая высокий риск преждевременных родов, целесообразно: назначение гестагенов в профилактической дозе (утрожестан 100 мг). Постановка акушерского разгружающего pessaria при длине цервикального канала менее 25 мм.
9. Для ранней диагностики задержки роста плода/плодов необходим тщательный динамический ультразвуковой мониторинг. В случаях неосложненной ДХДА двойни контроль роста плодов должен проводиться не реже чем 1 раз в 4 недели после 24 недель беременности.
10. Для выработки тактики ведения беременности и родов большое значение имеет оценка состояния плодов (кардио-токография, доплерометрия кровотока в системе мать – пла-

цента – плод, биофизический профиль). Существенное значение приобретает определение количества околоплодных вод (много- и маловодие) в обоих амнионах.

11. Монохориальная двойня относится к беременности высокого риска и должна контролироваться путем УЗИ-исследования каждые 2–3 недели начиная с 16 недель беременности (скрининг на ФФТС и задержку роста плодов).
12. Беременность, осложненная развитием ФФТС до 26 недель беременности, должна быть рассмотрена с точки зрения возможности проведения лазерной коагуляции анастомозов сосудов плаценты, что на сегодняшний день предпочтительней, чем проведение серийных амниоредукций.
13. Проведение курса профилактики СДР плодов в соответствии с протоколом до 34 недель беременности в случае предполагаемых преждевременных родов. Профилактика должна быть проведена «своевременно», а не рутинно.
14. В случае родоразрешения путем операции кесарева сечения в плановом порядке профилактика СДР проводится до срока беременности 37 недель.

Госпитализация в специализированный стационар (имеющий опыт ведения многоплодной беременности) показана:

- подозрение на моноамниальность;
- подозрение на ФФТС;
- наличие ВПР плода и/или плодов;
- подозрение на диссоциацию плодов > 18 %;
- многоплодная беременность с количеством плодов более двух;
- антенатальная гибель плода из монохориальной двойни.

Течение и ведение родов

Течение родов при многоплодии характеризуется высокой частотой осложнений.

1. Первичная и вторичная слабости родовой деятельности.
2. Преждевременное излитие околоплодных вод.

3. Выпадение петель пуповины и мелких частей плода [30].
4. Преждевременная отслойка плаценты первого или второго плода. Причиной отслойки плаценты после рождения первого плода считают быстрое уменьшение объема матки и понижение внутриматочного давления, что представляет особую опасность при монохориальной двойне.
5. Коллизия плодов при тазовом предлежании первого плода и головном предлежании второго. При этом головка одного плода цепляется за головку второго и они одновременно вступают во вход малого таза. При коллизии близнецов метод выбора — экстренное кесарево сечение.
6. Гипотоническое кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периоде из-за перерастянутости матки.

Преждевременное излитие околоплодных вод первого плода

Возможно проведение выжидательной тактики, учитывая:

- Срок беременности.
- Хориальность.
- Оценку состояния плодов (фетометрия, доплерометрия).
- Контроль АИ.
- Контроль за состоянием беременной.

Сроки родоразрешения

- МХМА двойня — 35 недель беременности.
- МХДА двойня — 37 недель беременности.
- ДХДА двойня — 38–39 недель беременности (в 38 недель консультация амбулаторная акушера-гинеколога, фетометрия, доплерометрия, целью решения вопроса о сроках родоразрешения).

Метод родоразрешения

Зависит от предлежания плодов [31].

Через естественные родовые пути:

- головное предлежание обоих плодов;
- головное предлежание первого и тазовое предлежание второго плода.

Операция кесарево сечение

- Поперечное положение первого плода.
- Тазовое предлежание первого плода.

- Диссоциация плодов.
- Монохориальная двойня (т. к. высокая частота антенатальной фето-фетальной гемотрансфузии, существует высокий риск острой интранатальной трансфузии, которая может оказаться фатальной для второго плода (выраженная острая гиповолемия с последующим повреждением головного мозга, анемия, интранатальная гибель)).
- Монохориальная моноамниотическая двойня представляет наибольший риск в отношении перинатальной смертности, требующей особенно тщательного ультразвукового мониторинга за ростом и состоянием плодов, при которой, помимо специфических осложнений, присущих монохориальным двойням, часто наблюдают перекрут пуповин.
- Сросшиеся близнецы при поздней диагностике данного осложнения.
- Выраженное перерастяжение матки за счет крупных детей (суммарная масса плодов 6 кг и более) или многоводия.
- При беременности тремя и более плодами (в 34/35 недель беременности).

При отсутствии акушерских показаний для родоразрешения путем операции кесарева сечения предпочтительней роды через естественные родовые пути. В случае родоразрешения МХДА двойни через естественные родовые пути необходимо информировать пациентку о высоком риске родоразрешения путем операции кесарева сечения второго из двойни после рождения первого.

Роды при многоплодии предпочтительно вести в положении роженицы на боку, чтобы избежать развития синдрома сдавления нижней полой вены. После рождения первого ребенка проводят наружное акушерское и влагалищное исследования для уточнения акушерской ситуации и положения второго плода. Целесообразно также проведение ультразвукового исследования. При продольном положении плода вскрывают плодный пузырь, медленно выпуская околоплодные воды; в дальнейшем роды ведутся как обычно. Вопрос о кесаревом сечении во время родов при многоплодной беременности может встать и по другим причинам: стойкая слабость родовой

деятельности, выпадение мелких частей плода, петель пуповины при головном предлежании, симптомы острой гипоксии одного из плодов, отслойка плаценты и др. Во время многоплодных родов обязательно проводят профилактику кровотечения в III периоде родов и послеродовом периоде.

Метод и срок родоразрешения должен выбираться индивидуально с учетом сопутствующей соматической патологии матери, гестационного возраста и акушерской ситуации.

Особенности ведения первого периода родов

Основными факторами, определяющими особенности ведения первого периода родов, являются срок беременности, состояние плодов, характер родовой деятельности и целостность плодного пузыря. При недоношенной беременности (28–36 недель), начавшейся родовой деятельности, целом плодном пузыре и открытии шейки матки не более чем на 4 см наиболее целесообразно пролонгирование беременности путем торможения сократительной деятельности матки с помощью β -адреномиметиков и других средств. Роженице назначаются постельный режим, рациональное питание (необильная жидкая пища), седативные средства.

С целью ускорения созревания легочной ткани плодов применяют глюкокортикоидные гормоны (дексаметазон по схеме), которые стимулируют выработку сурфактанта в легких плода (профилактика дистресс-синдрома).

При незначительном подтекании околоплодных вод и сомнении в целостности плодного пузыря проводятся динамическое наблюдение за состоянием роженицы.

При отсутствии родовой деятельности в течение 6 ч с момента излития вод или наличии слабости родовых сил приступают к родостимуляции окситоцином.

При доношенной многоплодной беременности тактика введения первого периода родов такая же, как и при одноплодной беременности. При многоводии одного из плодов показана ранняя амниотомия. Воды выводят медленно под контролем руки, чтобы избежать таких неблагоприятных последствий, как выпадение пуповины, мелких частей плода, преждевременная отслойка плаценты.

Роды целесообразно вести под мониторным контролем за характером родовой деятельности и сердцебиением плодов.

Особенности ведения второго периода родов

Период изгнания также предоставляют естественному течению. Роды ведет врач-акушер с обязательным присутствием врача-неонатолога. Заблаговременно должен быть подготовлен кювез и средства интенсивной терапии новорожденных. Второй период родов необходимо вести с иглой в вене для создания полной готовности к инфузионной и трансфузионной терапии.

При недоношенной многоплодной беременности в целях профилактики травмирования продвигающейся головки первого плода роды проводятся под перидуральной анестезией и с перинеотомией.

Тактика врача, ведущего роды, должна быть активно выжидательной. После рождения первого плода производят наружное исследование, выявляют положение второго плода и характер его сердцебиения. При хорошем состоянии роженицы, продольном положении плода и отсутствии внутриутробной гипоксии плода и других осложнений в первые 5 мин производят влагалищное исследование, вскрывают плодный пузырь и под контролем руки выводят околоплодные воды. В дальнейшем роды ведут выжидательно. При необходимости производят родостимуляцию окситоцином.

При выявлении показаний к срочному окончанию родов (кровотечение, внутриутробная гипоксия плода и др.) производят вскрытие плодного пузыря и родоразрешают оперативным путем. Учитывая подготовленность родовых путей и возможность быстрого родоразрешения, при поперечном положении плода необходимо произвести поворот его на ножку с последующим извлечением; при тазовом предлежании и слабости родовой деятельности — извлечение плода за тазовый конец; при головном предлежании, слабости родовых сил и появлении признаков внутриутробной гипоксии плода — наложение выходных или в исключительных случаях полостных акушерских щипцов или вакуум-экстрактора, а при подвижной головке над входом в малый таз — поворот плода за ножку с последующим его извлечением. В связи с высокой травматичностью для плода указан-

ных операций (особенно при проведении внутреннего поворота плода на ножку и последующего его извлечения) в последние годы с целью родоразрешения все шире стали применять кесарево сечение.

С целью профилактики маточного кровотечения в момент прорезывания теменных бугров второго плода внутривенно вводится 1 мл метилэргометрина или окситоцина.

Особенности ведения третьего периода родов

Третий период родов также требует большого внимания ввиду опасности развития маточного кровотечения. Особенно высокий риск развития кровотечения на всех этапах родов наблюдается у женщин, у которых многоплодие осложняется поздним токсикозом и преждевременными родами.

В раннем послеродовом периоде необходимо тщательно следить за общим состоянием родильницы, тонусом матки, характером и количеством выделений из матки.

В послеродовом периоде с целью профилактики субинволюции матки и эндометрита показано назначение сокращающих матку средств, а при оперативных родах — и антибактериальных.

Источники информации

1. *Кэмпбелл С., Лиз К.* ред. Акушерство от десяти учителей. — М.: МИА, 2004. — 464 с.
2. *Botting B.J., MacDonald-Davies I., MacFarland A.J.* Recent trends in the incidence of multiple birth and associated mortality // Arch Dis Child. 1987;62:941-948.
3. *Gardner M.O., Goldenberg R.L., Cliver S.P., et al.* The origin and outcome of preterm twin pregnancies // Obstet Gynecol. 1995;85: 553-557.
4. *Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С.А., Висаитова М.Б.* Ультразвуковая диагностика в тактике ведения беременности и родов при многоплодии // Акуш. и гин. — 2001. — № 6. — С. 18–23.
5. *Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С.А.* и др. Монохориальная двойня: особенности течения беременности и родов,

- перинатальные исходы // Акуш. и гин. — 2003. — № 2. — С. 14–19.
6. Федорова М. В., Смирнова В. С. Современное представление о многоплодной беременности // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. — 1998. — № 1. — С. 98–105.
 7. *Finberg H.* The «twin peak» sign: reliable evidence of dichorionic twinning // *J Ultrasound Med.* 1992;11:571-577.
 8. *Lipitz S., Reichman B., Paret G., et al.* The improving outcome of triplet pregnancies // *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(5):1279-1284.
 9. Пренатальная эхография / Под ред. Медведова М.В., 1-е изд., — М.: Реальное Время, 2005.
 10. Практические рекомендации ISUOG: Проведение ультразвукового исследования плода в первом триместре беременности // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013.
 11. *Kohl S.G., Casey G.* Twin gestation // *Mt Sinai J Med.* 1975;42(6): 523-539.
 12. Практические рекомендации ISUOG: Проведение ультразвукового исследования плода в втором триместре беременности // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010.
 13. Основы пренатальной диагностики / Под ред. Е.В. Юдиной, М.В. Медведова. — М.: РАВУЗДПГ, Реальное Время, 2002.
 14. *D'Alton M.E., Dudley D.K.* The ultrasonographic prediction of chorionicity in twin gestation // *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(3): 557-561.
 15. *Fuchs I., Tsoi E., Henrich W., et al.* Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:42-45.
 16. Егорова О.А. Течение беременности и родов у женщин с многоплодной беременностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2002.
 17. Сичинава Л.Г., Панина О.Б. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности и родов // *Вопр. гин., акуш. и перинатол.* — 2003. — Т. 2, 3. — С. 9–13.
 18. *Arabin B., Nizard J., van Eyck J.* Pregnancy management: assessment of cervical status // *Multiple Pregnancy. Epidemiology, Gestation and Perinatal Outcome.* Parthenon Publishing Group. 2005;2:456-469.

19. Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С.А., и др. Многоплодие: диагностика и тактика ведения беременности и родов // Вопр. гин., акуш. и перинатол. — 2003. — Т. 1, 2. — С. 19–24.
20. Федорова М.В., Смирнова В.С. Современное представление о многоплодной беременности // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. — 1998. — № 1. — С. 98–105.
21. Cohen M., Kohl S., Rosenthal A. Fetal interlocking complicating twin gestation // Am J Obstet Gynecol. 1965;94:407-412.
22. Ayers J., DeGroot R., Compton A., et al. Sonographic evaluation of the cervical length in pregnancy: diagnosis and management of preterm cervical effacement in patients at risk for premature delivery // Obstet Gynecol. 1988;71:939-944.
23. Crane J.M., Van den Hof M., Armson B.A., Liston R. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations // Obstet Gynecol. 1997;90:357-363.
24. Arabin B., H bener M.J. van Eyck, et al. Sonographic diagnosis of cervical incompetence in twin pregnancies // Ultrasound Rev. 2001; 1:340.
25. Andersen H.F. Transabdominal and transvaginal sonography of the uterine cervix during pregnancy // J Clin Ultrasound. 1991;19: 77-82.
26. Eppel W., Schurtz B., Frigo P., et al. Vaginosonography of the cervix in twin pregnancies // Geburtshilfe Frauenheilkd. 1994;54: 20-26.
27. Bergelin I., Valentin L. Cervical changes in twin pregnancies observed by transvaginal ultrasound during the latter half of pregnancy: a longitudinal observational study // Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;21:556-563.
28. Герасимова А.А. Ультразвуковые критерии состояния шейки матки в прогнозировании преждевременных родов при двойне: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2005.
29. Сичинава Л.Г., Панина О.Б. Герасимова А.А. Значение ультразвукового мониторинга шейки матки в прогнозировании преждевременных родов при многоплодной беременности // Там же. — 2005. — № 1. — С. 11–14.

30. *Chervenak F., Johnson R., Youcha S., et al.* Intrapartum management of twin gestation // *Obstet Gynecol.* 1985;65:119-124.
31. *Adam C., Allen A., Baskett T.* Twin delivery: influence of the presentation and method of delivery on the second twin // *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:23-27.

akusher-lib.ru

Согласовано:
Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.
М.А. Карпенко
« » _____ 2016г.

Утверждено:
Генеральный директор ФГБУ
«СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
академик РАН
Е.В. Пивоваров



ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

Коррекция железодефицитных состояний при беременности и в послеродовом периоде

Протокол утвержден на заседании № 1 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 12.02.2016г.

Санкт-Петербург
2016г

Область применения

Протокол ведения больных «Коррекция железодефицитных состояний при беременности и в послеродовом периоде» предназначен для применения в системе здравоохранения Российской Федерации.

Общие положения

Протокол ведения больных «Коррекция железодефицитных состояний при беременности и в послеродовом периоде» разработан для решения следующих задач.

- Определение спектра диагностических и лечебных услуг, оказываемых больным железодефицитной анемией.
- Установление единых требований к порядку диагностики.
- Формирование лицензионных требований и условий осуществления медицинской деятельности.
- Определение формулярных статей лекарственных средств, применяемых для лечения железодефицитной анемии.
- Осуществление контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинском учреждении и на территории в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

Область распространения настоящего протокола — родильные дома, перинатальные центры.

В настоящем протоколе используется шкала убедительности доказательств данных:

- А) Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению.
- В) Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение.
- С) Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств.

- D) Достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства в определенной ситуации.
- E) Веские отрицательные доказательства: имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

Шифры МКБ-10:

O99.0 Анемия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.

Ведение протокола

Ведение протокола ведения больных «Коррекция железодефицитных состояний при беременности и в послеродовом периоде» осуществляется Институтом перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Список используемых сокращений

АХЗ — анемия хронического заболевания.

ДЖ — дефицит железа.

ЖДА — железодефицитная анемия.

КНТ — коэффициент насыщения трансферрина железом.

ЛДЖ — латентный дефицит железа.

рЭПО — рекомбинантный эритропоэтин.

СФ — сывороточный ферритин.

СЖ — сывороточное железо.

СКА — серповидноклеточная анемия.

ТФ — трансферрин.

ЭПО — эритропоэтин.

Fe²⁺ — препараты двухвалентного железа.

Fe³⁺ — препараты трехвалентного железа.

RBC — эритроциты.

Ht — гематокрит.

Hb — гемоглобин.

MCV — средний объем эритроцитов.

MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците в абсолютных единицах.

MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

ХПН — хроническая почечная недостаточность.

ЭСА — эритропоэзстимулирующие агенты.

Общие вопросы

I. Анемии

Анемия — снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина из-за кровопотери, нарушения продукции клеток эритропоэза, повышенного разрушения эритроцитов или их сочетания.

Дефицит железа (ДЖ) — это состояние, характеризующееся сниженными запасами железа в организме в результате его недостаточного экзогенного поступления и/или усвоения, а также кровопотерь, у беременных дополнительно обусловлен повышенным потреблением железа матерью и плодом на фоне его недостаточного экзогенного поступления и/или усвоения и встречается на любом сроке гестации.

При латентном дефиците железа (ЛДЖ) характерным является снижение запасов железа в депо при нормальных значениях уровня гемоглобина и количества эритроцитов, отсутствуют клинические признаки анемического синдрома. Отсутствие лечения беременных с ЛДЖ приводит к развитию ЖДА и увеличению частоты осложнений течения беременности.

Классификация

Анемия беременных подразделяется на физиологическую анемию и патологические состояния, характеризующиеся анемическим синдромом. К последним можно отнести анемии, часто развивающиеся во время беременности (вследствие дефицита железа, фолиевой кислоты), а не ассоциированные с беременностью, которые могут быть как приобретенными, так и врожденными. К ним относятся:

постгеморрагическая железодефицитная анемия, анемия хронического заболевания, рефрактерная анемия (миелодиспластический синдром), талассемия, СКА и иные формы гемолитических анемий, апластическая анемия, анемия хронического заболевания (инфекции, заболевания соединительной ткани, ревматологические заболевания, новообразования), хронические заболевания почек с ХПН и сниженной продукцией эритропоэтина и многие другие.

Факторы риска развития анемии у беременных:

- неудовлетворительные условия питания и недостаточное поступление с пищей железа, белков, витаминов, фолиевой кислоты, микроэлементов;
- хронические интоксикации, в том числе солями тяжелых металлов (вредное производство, проживание в экологически неблагоприятном регионе);
- хронические заболевания: ревматизм, сахарный диабет, гастрит, заболевания почек, хронические инфекции;
- наличие анемии в анамнезе;
- кровопотери во время беременности;
- многоплодная беременность;
- частые роды с длительным лактационным периодом;
- неблагоприятная наследственность;
- короткие промежутки между родами.

Определение анемии при беременности и в послеродовом

периоде

Рекомендации ВОЗ	Уровень гемоглобина
Вне беременности	< 110 г/л
Беременные, 1–3-й триместр	< 110 г/л
Беременные, 2-й триместр	< 105 г/л
Послеродовый период	< 100 г/л

Диагностические критерии железодефицитной анемии у родильниц

Показатель	ЖДА		
	легкой степени	средней степени	тяжелой степени
Гемоглобин, г/л	100–90	89–70	< 70
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	3,3–2,8	2,8–2,5	2,5–2
Ht, %	30–25,5	25,5–23,5	23,5–15,5

Этиология

У большинства женщин во время беременности развивается анемия, связанная с неравномерным увеличением объема циркулирующей плазмы крови и объема эритроцитов (физиологическая анемия). Критериями этой анемии являются: уровень гемоглобина до 100 г/л и количество эритроцитов более $3,2 \times 10^{12}/л$, гематокрит более 30%, нормальная морфология эритроцитов в мазке периферической крови. Показатели крови нормализуются через 1–2 недели после родов. Кроме того, на фоне беременности или до ее наступления женщина может страдать патологией.

Классификация анемий у беременных

- Физиологическая.
- Патологическая:
 - дефициты: железа, ФК, витамина В₁₂;
 - врожденные и приобретенные гемолитические анемии: талассемия, СКА, врожденный сфероцитоз, иммунная гемолитическая анемия;
 - недостаточность костного мозга: врожденная (анемия Фанкони, анемия Даймонда–Блэкфена) и приобретенная апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ);
 - анемия хронического заболевания: хронические инфекции (малярия, туберкулез), ревматологические заболевания, заболевания соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит, васкулиты), новообразования (лимфомы, в том числе лимфогранулематоз, хронические и острые лейкозы, солидные опухоли);
 - хронические заболевания почек с развитием почечной недостаточности.

Патогенез

Суммарная потребность в железе в течение беременности — 1000 мг (200 мг экскретируется, 300 мг передается плоду, 500 мг не-

обходимо для жизнедеятельности материнского организма). Известно, что потеря железа во время беременности и родов составляет около 3 мг/день за 280 дней беременности (840 мг железа), при этом для возмещения потери железа во время каждой беременности требуется более 2 лет нормального потребления железа с пищей, более чем 500 мг железа в запасе требуется для предотвращения дефицита железа во время беременности, однако этот уровень имеют только 20 % женщин; 40 % женщин имеют от 100 до 500 мг железа в запасах и 40 % женщин практически не имеют запасов железа в организме до наступления беременности. Дефицит железа во время лактации формируется в результате потери во время беременности и родов и может быть частично смягчен лактационной аменореей. Однако, когда месячные восстанавливаются (если лактация сохраняется), потребность в железе становится выше и достигает в среднем 1,81 мг/день. Диетические мероприятия, как правило, не могут восполнить этой потребности.

При недостаточном поступлении железа в организм или неполном его усвоении у беременной развивается железодефицитная анемия со снижением гемоглобина ниже 110 г/л.

Выделяют следующие основные механизмы, которые способствуют развитию анемии у беременных:

- накопление в течение гестации продуктов обмена, оказывающих токсическое влияние на костный мозг;
- изменение гормонального баланса во время беременности (в частности, увеличение количества эстрадиола, вызывающего угнетение эритропоэза);
- преобладающий дефицит железа (даже в странах с высоким уровнем жизни только 20 % менструирующих женщин имеют запасы железа, достаточные для того, чтобы избежать развития дефицита железа во время беременности);
- частые беременности и роды, многоплодная беременность способствуют истощению депо железа в организме;
- иммунологические изменения в организме беременной, связанные с постоянной антигенной стимуляцией материнского организма со стороны тканей развивающегося плода

(угнетение Т-клеточного звена иммунитета, повышение противотканевой сенсibilизации, накопление мелкодисперсных иммунных агрегантов и низкий уровень комплeмента, снижение общего количества лимфоцитов).

II. Железодефицитная анемия

Клиническая картина

Клиническая картина обусловлена анемическим и сидеропеническим синдромами.

Анемический синдром

- Сердечно-сосудистые и дыхательные: проявления сердечной недостаточности: одышка при физической нагрузке, отеки конечностей, тахикардия и усиленное сердцебиение, ортопное, стенокардия, перемежающаяся хромота, кардиомегалия, систолический шум на основании сердца, сосудистые шумы, увеличение частоты дыхания.
- Неврологические: головная боль, шум в ушах, потеря концентрации, повышенная чувствительность к холоду, головокружение, повышенная утомляемость, потери сознания.
- Кожные: бледность кожи, слизистых, ногтевого ложа, ладоней.
- Желудочно-кишечные: тошнота, рвота, запоры, поносы.
- Мочеполовые: нарушение менструального цикла, аменорея, меноррагия.

Сидеропенический синдром

- Специфическая бледность кожи с алебастровым (у взрослых) или зеленоватым (у подростков) оттенком, симптом голубых склер.
- Дистрофические изменения кожи и ее придатков: сухость кожи, ломкость, слоистость, поперечная исчерченность, уплощение, тусклость, ложкообразная форма ногтей, выпадение и ломкость волос, нарушение целостности эпидермиса (ангулярный стоматит).
- Необычные вкусовые и обонятельные пристрастия: *pica chlorotica* (желание есть мел, крупу, макароны, лед, лимон

без сахара; запах бензина, ацетона, гудрона, органических растворителей, дегтярного мыла и т. д.).

- Атрофия слизистых оболочек с развитием глоссита со сглаженностью сосочков, образованием трещин, чувства жжения языка, гастрита (чувство тяжести в эпигастрии, ощущение быстрого насыщения).
- Слабость поперечнополосатой и гладкой мускулатуры: мышечная гипотония, в том числе мочевого пузыря (дизурия, энурез, недержание мочи при смехе и кашле).
- Сидеропеническая дисфагия — нарушение глотания (синдром Пламмера – Винсона).

Осложнения

Наиболее неблагоприятна анемия, предшествующая наступлению беременности.

Осложнения в период беременности

- Снижение уровня гемоглобина < 60 г/л увеличивает риск хронической плацентарной недостаточности.
- Снижение уровня гемоглобина < 90 г/л увеличивает риск невынашивания беременности, низкой масса тела новорожденного относительно срока гестации, преждевременных родов.
- Снижение уровня гематокрита $< 29\%$ увеличивает риск пороков развития плода, задержки роста плода, антенатальной гибели плода, преждевременного излития околоплодных вод [8–11].

Осложнения в родах

Гипотония и слабость родовой деятельности, до 29% новорожденных рождаются в состоянии асфиксии.

Осложнения послеродового периода

- Снижение продукции грудного молока и укорочение периода грудного вскармливания [12].
- Послеродовая депрессия [13].
- Снижение физической активности.
- Риск материнской заболеваемости и смертности вследствие послеродового кровотечения.
- Инфекционно-воспалительные осложнения.

Риск для новорожденных

Недостаточное поступление железа к плоду, если мать находится в состоянии железодефицита, может привести к развитию ранней плацентарной недостаточности, способствует увеличению риска рождения детей с малой массой тела, с признаками ЗРП. Анемия оказывает неблагоприятное влияние на становление функции внешнего дыхания у новорожденных. Неблагоприятно влияет анемия у матери и на постнатальное развитие ребенка, способствуя отставанию в массе тела, росте, повышению инфекционной заболеваемости, снижению показателей гуморального иммунитета и т. д. ЖДА средней и тяжелой степени в период новорожденности может привести к снижению умственного и моторного развития в детском и подростковом возрасте.

Диагностика

Диагноз ЖДА складывается из клинических проявлений анемического синдрома в сочетании с сидеропенией, доказательств и оценки степени анемии, а также оценки обмена железа.

Лабораторная диагностика анемии

Показатель клинического анализа крови	Норма	ЖДА
Гемоглобин, г/л	120–160	Снижен
MCV — средний объем эритроцита (микроцитоз, нормоцитоз, макроцитоз), фл	80–100	Снижен, микроцитоз
RDW — «ширина распределения эритроцитов», так называемый «анизоцитоз эритроцитов» — показатель гетерогенности эритроцитов, рассчитывается как коэффициент вариации среднего объема эритроцитов	11–15	Повышен
MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците в абсолютных единицах, пг, пропорциональное отношению «гемоглобин/количество эритроцитов». Цветовой показатель в старых анализах. $ЦП = MCH \times 0,03$	28–35	Снижен
Гипохромия, %	Менее 5	Более 5
CHr — содержание Hb в ретикулоцитах, пг	28–35	Снижен

Лабораторная диагностика дефицита железа

Биохимический показатель	Нормальное значение	ЖДА
Железо сыворотки	50–180 $\mu\text{г/дл}$ \times 0,179 $\mu\text{моль/л}$	Снижено
Трансферрин	200–360 мг/дл \times 0,01 г/л	Повышен
TSAT — насыщение трансферрина	20–50 %	Снижено
Ферритин	30–300 нг/мл \times 2,247 пмоль/л	Снижен
sTfR — растворимый рецептор трансферрина	0,76–1,76 мг/л (6,4–25,7 нмоль/л)	Повышен
sTfR/log ферритина — индекс	< 1	Повышен

Критерии диагноза — снижение гемоглобина в общем анализе крови (менее 110 г/л), снижение ферритина сыворотки (менее 30 мкг/л) [4].

Проведение скрининга на этапе женской консультации на ЖДС у женщин показано при постановке на учет и на 28-й неделе беременности — определение гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрина, сывороточного ферритина (1А) [2].

При выявлении ЖДА следует оценить степень тяжести ЖДА (легкая, средняя или тяжелая).

Женщинам с гемоглобином < 110 г/л до 12 недель или < 105 г/л после 12 недель показано назначение препаратов железа — восполнение железа. Перед назначением препаратов железа необходимым условием является оценка обмена железа и исключение заболеваний, сопровождающихся перегрузкой железа: гемоглобинопатии (талассемия, серповидноклеточная анемия), миелодиспластический синдром, врожденный гемохроматоз и др.

Оценка депонированного железа проводится на основании определения сывороточного ферритина (СФ) — растворимого белка, депонирующего железо внутри и вне клетки в нетоксичной и биологически полезной форме. Определение СФ является информативным тестом для оценки степени дефицита железа, однако, являясь неспецифическим маркером воспаления, он может повы-

шаться, что требует коррекции в его оценке и исключения воспаления с исследованием уровня С-реактивного белка сыворотки крови. Значение СФ не меняется в случае приема препарата железа накануне исследования (в отличие от железа сыворотки). Для диагностики дефицита железа при наличии воспаления дополнительно можно использовать коэффициент насыщения трансферрина железом.

Препараты для перорального приема назначаются в начальной дозе 65–200 мг элементарного железа в сутки (**1Б**). Женщинам с $Hb < 110$ г/л до 12 недель или < 105 г/л после 12 недель показано восполнение железа в дозе 200 мг элементарного железа в сутки. У женщин с повышенным риском истощения запасов железа при уровне ферритина сыворотки < 30 мкг/л показан прием 65 мг/сут. элементарного железа (профилактическая доза), при уровне ферритина < 15 мкг/л показан прием препаратов железа в лечебной дозе 200–300 мг/сут (**1Б**) [2].

Направление на специализированную медицинскую помощь следует рассматривать, если:

- 1) ЖДА тяжелой степени ($Hb < 70$ г/л) и/или сопровождается выраженными клиническими симптомами (возникновение проявлений геморрагического синдрома, наличие признаков апластической или гемолитической анемии) для совместного ведения с врачом-гематологом;
- 2) анемический синдром сопровождается другими признаками недостаточности гемопоэза: проявления геморрагического синдрома, гранулоцитопения, что требует исключения гематологической патологии и для совместного ведения с врачом-гематологом;
- 3) нет уверенности в правильно поставленном диагнозе;
- 4) отсутствие эффекта от лечения (отсутствие ответа на терапию препаратами железа в виде повышения уровня ретикулоцитов крови по сравнению с исходным уровнем, отсутствие прироста уровня гемоглобина и количества эритроцитов после 21 дня терапии) или нарастание анемического синдрома.

Полученные показатели не будут соответствовать истинным, если:

- 1) исследование проводится на фоне лечения анемии препаратами железа (необходимо проводить диагностику до начала лечения или не ранее 7 дней после отмены препаратов);
- 2) производилось переливание эритроцитсодержащих сред;
- 3) не осуществлялся правильный забор материала (для исследования сывороточного железа должны использоваться пластиковые пробирки).

Цели лечения

1. Нормализация показателей клинического анализа крови.
2. Коррекция дефицита железа.
3. Ликвидация гипоксии матери и плода, профилактика осложнений во время беременности и родов.
4. Создание запасов железа для обеспечения внутриутробного развития плода и лактации.
5. Нормализация гемодинамики, системных, обменных и органных нарушений.
6. Ранняя реабилитация в послеродовом периоде.
7. Нормализация качества жизни.

Немедикаментозное лечение

При развитии ЖДА никакие мероприятия пищевой коррекции не могут обеспечить нормализации показателей крови и обмена железа, так как процесс всасывания железа строго лимитирован (из мяса в составе гема — до 17–22%, из растительных продуктов, не входящее в состав гема — 1–7%). Усвоение железа из женского молока, благодаря специальным механизмам, доходит до 38–49% [18]. Пищевой рацион с достаточным количеством мяса является обязательным для роста и развития ребенка, особенно в пубертатном периоде, а также для женщин детородного возраста и позволяет компенсировать так называемые физиологические потери железа, которые могут достигать 2,5 мг/сут.

Медикаментозное лечение**Принципы лечения ЖДА**

1. Устранение причины анемии.
2. Заместительная терапия препаратами железа:
 - лечение анемии (нормализация уровня гемоглобина);
 - насыщающая терапия (восстановление запасов железа в организме);
 - поддерживающая терапия (сохранение нормального уровня железа).

Наиболее часто в клинической практике используются пероральные формы железа [5, 14].

Препараты железа для перорального применения

Препарат	Дополнительные компоненты	Количество железа/ количество элементарно железа (мг)	Форма выпуска	Суточная доза (капс., табл.)
Фенюльс*	Аскорбиновая и пантотеновая кислоты, витамины В ₁ , В ₂ , В ₆ , никотинамид	150/45	Капсулы	1–3
Ферро-фольгамма*	Аскорбиновая и фолиевая кислоты, цианокобаламин	100/37	Капсулы	1–3
Сорбифер дурулес*	Полимальтоза	320/100	Таблетки	1–2
Мальтофер**	Полимальтоза	100	Таблетки	1–2
Феррум лек**	Полимальтоза	100	Таблетки	1–3
		5 мл/50	Сироп	2–6 мерных ложек
Ферлатум**	Протеин сукциниллат	15 мл/40 мг	Р-р для приема внутрь во флаконах	1–3

* — железо находится в форме двухвалентного Fe²⁺; ** — железо находится в форме трехвалентного Fe³⁺

Экспертами ВОЗ рекомендован прием препаратов железа в сочетании с фолиевой кислотой в дозе 400 мкг/сут.

Повторная оценка уровня гемоглобина требуется через 2 недели от начала лечения для оценки переносимости, правильного применения и ответа на лечение **(1В)**.

Если пероральные формы неэффективны (повышение уровня гемоглобина < 10 г/л через 3 недели) или их прием невозможен, целесообразно применение внутривенных форм. Так как свободное железо может привести к образованию гидроксильных радикалов с потенциальной токсичностью для тканей, дефицит железа должен быть подтвержден уровнем ферритина сыворотки до применения парентеральных препаратов. Применение в/в форм возможно в 2-м и 3-м триместрах, если потенциальное преимущество превышает риск осложнений для матери и плода [6]. Суточная доза для профилактики анемии и лечения ЛДЖ составляет 60–100 мг железа, а для лечения ЖДА — 200–300 мг железа в сутки.

Показания к парентеральному введению препаратов железа

1. Непереносимость препаратов железа для приема внутрь (тошнота, рвота, запоры, поносы); нарушение всасывания при патологии кишечника (резекция тонкой кишки, синдром мальабсорбции), синдром раздраженной кишки.
2. Язвенная болезнь в период обострения.
3. Необходимость в более выраженном приросте гемоглобина.
4. Отсутствие уверенности в том, что больная будет регулярно принимать препараты железа в рот.
5. Уровень гемоглобина ниже 60 г/л с признаками гипоперфузии внутренних органов при невозможности переливания эритроцитсодержащих сред (свидетели Иеговы, гемотрансфузионные реакции в анамнезе).
6. При проведении гемодиализа, нарушении глотания.

С осторожностью следует подходить к парентеральному введению препаратов железа при:

- поливалентной аллергии;
- активных острых или хронических инфекциях;
- хронических заболеваниях печени;
- признаках перегрузки железом.

Парентеральное введение препаратов железа не показано в первом триместре беременности [6]. Доза парентерального железа должны быть рассчитаны на основе веса женщины до беременности, стремясь к целевому уровню гемоглобина 110 г/л (**1Б**).

Женщины должны быть проинформированы о возможных побочных эффектах введения препарата в письменной форме [2].

Препараты железа для внутривенного введения

Препарат	Форма железа	Количество Fe мг/мл	Форма выпуска	Разовая доза и частота введения
Венофер	Fe ³⁺ -гидроксид сахарозный комплекс	1 мл/20 мг	Ампулы по 5 мл № 5	2–3 раза в неделю в/в по 5–10 мл (100–200 мг) в 200–400 мл 0,9% р-ра NaCl
Феринжект	Fe ³⁺ -карбоксимальтозат	1 мл/50 мг	Флаконы по 2 и 10 мл № 5	2 раза в неделю в/в по 10 мл (500 мг) в 200 мл 0,9% р-ра NaCl или 1 раза в неделю в/в 200 мл (1000 мг) в 250 мл 0,9% р-ра NaCl
Космофер	Fe ³⁺ -гидроксид декстрана комплекс	1 мл/50 мг	Ампулы по 2 мл № 5	2–3 раза в неделю в/в по 2–4 мл (100–200 мг) в 200–400 мл 0,9% р-ра NaCl или введение общей дозы железа за 1 прием в 500 мл 0,9% р-ра NaCl, но не более 20 мг/кг массы
Ликферр	Fe ³⁺ -гидроксид сахарозный комплекс	1 мл/20 мг	Ампулы по 5 мл № 5	2–3 раза в неделю в/в по 5–10 мл (100–200 мг) в 200–400 мл 0,9% р-ра NaCl

Рекомендации по индивидуальному расчету общей дозы железа (в мг) при применении препаратов железа для внутривенного введения

Общая доза железа, требуемая для достижения целевого уровня Hb, например 120 г/л, и восполнения запасов железа, зависит от массы тела пациента и концентрации Hb у него до начала лечения. Необходимая доза железа для в/в введения в миллиграммах рассчитывается по формуле Ганзони.

Формула Ганзони: общий дефицит железа, мг = масса тела, кг* × (нормальная концентрация Hb — концентрация Hb больного)** , г/л × 0,24*** + депонированное железо, мг****.

Лечение препаратами железа должно быть длительным. При адекватном назначении препаратов железа в достаточной дозе подъем ретикулоцитов отмечают на 7–10-й день, число эритроцитов и уровень гемоглобина увеличивается к концу 3–4-й недели, нормализация показателей красной крови наступает к 4–8-й неделе, только к 3–6-му месяцу отмечается нормализация показателей качества жизни.

Анемия в послеродовом периоде

Определение у родильниц на 3-и сутки после родов — уровня гемоглобина, числа эритроцитов, гематокрита, сывороточного ферритина. Назначение препаратов железа после родов показано при уровне гемоглобина < 120 г/л и недостаточном уровне запасов железа по уровню ферритина для обеспечения лактации и организма матери в послеродовом периоде [5].

Как только уровень гемоглобина становится нормальным, лечение должно продолжаться в течение 3 месяцев (прием 60–100 мг элементарного железа в сутки) и по крайней мере до 6 недель после родов для восполнения запасов железа (**1А**). У женщин без анемии во время беременности следует повторить оценку гемоглобина и сывороточного ферритина после 8 недель лечения для подтверждения ответа (**2В**).

Если ответ на заместительную пероральную терапию препаратами железа плохой, должны быть исключены дополнительные причины, которые могут способствовать анемии, такие как дефицит фолиевой кислоты или анемия хронического заболевания (**1А**) [2].

* Рекомендуется использовать идеальную массу тела больного или массу тела до беременности.

** Для того чтобы перевести Hb, ммоль, в Hb, г/л, следует умножить значение Hb, ммоль, на 1,61145.

*** Коэффициент 2,4 = 0,0034 × 0,07 × 1000, где 0,0034 — содержание железа в Hb (0,34%); 0,07 — объем крови 70 мл/кг (около 7% массы тела); 1000 — коэффициент пересчета (1 г/л = 1000 мг/л).

**** Для пациентов с массой тела выше 35 кг депо железа — около 500 мг.

III. Анемия хронических воспалительных заболеваний

При наличии у беременных хронических воспалительных заболеваний возможно развитие так называемой анемии хронического заболевания. В то же время возможно сосуществование двух патогенетических механизмов развития анемического синдрома: дефицит железа и нарушение реутилизации. Анемия хронических заболеваний (АХЗ) представляет собой вторичные состояния, развивающиеся при длительно текущих инфекционных, воспалительных, системных и онкологических заболеваниях и сопровождающиеся сниженной продукцией эритроцитов и нарушенной реутилизацией железа.

В таблице представлены состояния, при которых возможно развитие (АХЗ).

Заболевания, ассоциируемые с анемией хронического воспаления	Предположительная распространенность анемии, %
Инфекции (острые и хронические) вирусные (в том числе ВИЧ), бактериальные, паразитарные, грибковые	18–95
Опухоли: гемобластозы, солидные опухоли	30–77
Аутоиммунные заболевания: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, др. диффузные заболевания соединительной ткани, васкулиты, саркоидоз, воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона)	8–71
Хроническая реакция трансплантат против хозяина после органной трансплантации	8–70
Хронические заболевания почек	23–50

Дифференциальная диагностика ЖДА и анемии хронических воспалительных заболеваний [16, 17]

Показатель	ЖДА	АХЗ
Ферритин сыворотки крови, нг/мл	30 и менее	300 и более

Показатель	ЖДА	АХЗ
Сывороточное железо, мкмоль/л	Снижено	Снижено
Трансферрин, г/л	Повышен	Снижен
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	Повышена	Снижена или норма
sTfR/log ферритина — индекс	Повышен (> 2)	Повышен (> 2)
Растворимые рецепторы к трансферрину, мкг/мл	Повышены	Повышены/норма
Увеличение уровня СРБ	Норма	Повышен
Эритропоэтин сыворотки	Повышен	Повышен/норма

Алгоритм дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА



Терапии препаратами железа должно предшествовать лечение основного заболевания. После купирования клинико-лабораторных признаков острого воспалительного процесса в организме, рекомендуется начать лечение анемии [3]. При доказанном сочетании ЖДА и АХЗ целесообразно рассмотреть комбинированную терапию препаратами железа и эритропоэстимулирующими агентами (ЭСА). При отсутствии дефицита железа проводится терапия основного заболевания в сочетании с ЭСА. При критически низких показателях

красной крови, признаках гипоперфузии органов рассматривается переливание эритроцитосодержащих сред (эритроцитарная масса, отмытые эритроциты и пр.). Показано, что применение в/в форм железа увеличивает величину прироста гемоглобина в одинаковые сроки по сравнению с пероральным железом [19].

Международные рекомендации по терапии ЭСА (20)

Рекомендации	ASCO/ASH [1]	NCCN [2]	EORTC [3]
Начальная терапия ЭСА	Hb ≤ 100 г/л (клиническое решение, если Hb > 100, то ≤ 120 г/л)	Hb ≤ 110 г/л	Hb 90–110 г/л (клиническое решение, если Hb ≤ 119 г/л)
Цель лечения	Поддержание Hb около 120 г/л	Поддержание между 100–120 г/л	Целевой Hb должен быть 110–130 г/л

Необходимо учитывать противопоказания, указанные в инструкциях к применению лекарственных средств, рекомендуемых к использованию в данных рекомендациях.

Эритропоэтин (эпоэтин-бета) — препарат рекомбинантного эритропоэтина. Показан для коррекции анемического синдрома у больных с хронической почечной недостаточностью, для лечения анемий у больных с гемобластозами и солидными опухолями, получающими противоопухолевую терапию, при относительной недостаточности эндогенного эритропоэтина, для увеличения объема донорской крови, предназначенной для последующей аутоотрансфузии с целью избежания гемотрансфузий. Широко используется для коррекции анемического синдрома при АХЗ.

Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат противопоказан при сроках беременности менее 20 недель [3]. При беременности и в период лактации эпоэтин-бета применяют только в том случае, когда предполагаемая польза лечения для матери превышает потенциальный риск развития побочных эффектов как у матери, так и у плода или ребенка.

В экспериментальных исследованиях тератогенного действия не выявлено.

Режим дозирования

Дозы, схема и продолжительность лечения устанавливаются индивидуально, зависят от выраженности анемии, тяжести состояния больного, характера заболевания. Вводят п/к и в/в. Начальные дозы — 50–150 МЕ/кг, частота введения — в среднем 3 раза в неделю.

Побочное действие

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны артериальная гипертензия, гипертонический криз.

Со стороны ЦНС: возможны энцефалопатия (чаще при гипертонических кризах), головная боль, спутанность сознания.

Со стороны свертывающей системы крови: редко — тромбоцитоз, тромботические осложнения.

Со стороны обмена веществ: редко — гиперкалиемия.

Аллергические реакции: редко — кожная сыпь, анафилактикоидные реакции.

Предлагаемые схемы совместного применения препаратов железа и ЭСА

Применение препаратов железа для в/в введения	Применение ЭСА
<ul style="list-style-type: none">• Fe^{3+}-гидроксид сахарозный комплекс — по 10 мл;• Fe^{3+}-гидроксид декстрана комплекс — по 4 мл в 400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно, медленно;• Fe^{3+}-карбоксимальтозат по 4 мл в 100 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (10 мин);• Fe^{3+}-олигоизомальтозат по 2 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно (30 мин). Частота введения 2–3 раза в неделю	Эпозтин-альфа или -бета по 50–60 ед/кг — у беременных 2–3 раза в неделю, п/к, № 6; 70–80 ед/кг — у родильниц, через день, п/к, № 3–6
<ul style="list-style-type: none">• Однократно общая доза Fe^{3+}-карбоксимальтозата максимально 20 мл (1000 мг) в 250 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно (30 мин);• Fe^{3+}-олигоизомальтозата (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (60 мин);• Fe^{3+}-гидроксид декстрана комплекс — (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно, медленно (4–6 ч)	Эпозтин-бета (метоксиполиэтиленгликоль) 0,6 мг/кг, однократно, п/к

Алгоритм диагностики железодефицитной анемии [15]



* — MCV (Mean Corpuscular Volume) — средний объем эритроцита (фемтолитр, фл)

Источники информации

1. WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012.
2. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy / British Committee for Standards in Haematology, 2011.
3. Российское общество акушеров-гинекологов ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Федеральные клинические рекоменда-

- ции — диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц, 2013.
4. Клинические рекомендации — кровесберегающие технологии в акушерской практике (утв. Российским обществом акушеров-гинекологов 15 мая 2014 г.).
 5. *Bergmann, et al.* // *Geburtsh Frauenheilk.* 2009;69:682-6.
 6. European Medicines Agency. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144874.pdf.
 7. *Scholl T.O., Hediger M.L., Fischer R.L., Shearer J.W.* Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study // *Am J Clin Nutr.* 1992;55(5):985-8.
 8. *Breytman C.* Iron supplementation during pregnancy // *Fetal Maternal Med Rev.* 2002;13:1-29.
 9. *Allen L.H.* Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues // *Nutr Rev.* 1997;55:91-101.
 10. *Murphy J.F., O'Riordan J., Newcombe R.G., et al.* Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy // *Lancet.* 1986;1(8488):992-95.
 11. *Allen L.H.* Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome // *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5, Suppl.):1280S-4S.
 12. *Breytman C., Huch R.* Anaemia in pregnancy and the puerperium. 3rd ed. Bremen: Uni-Med, 2008.
 13. *Corwin E.J., Murray-Kolb L.E., Beard J.L.* Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression // *J Nutr.* 2003;133:4139-42.
 14. *Breytman C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D.* Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum // *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(5):577-80.
 15. Информационный бюллетень: Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике / Под ред. Т.В. Галиной. — 2016.
 16. *Loretta Brabin, Bernard J. Brabin, Sabine Gies.* Influence of iron status on risk of maternal or neonatal infection and on neonatal mortality with an emphasis on developing countries // *Nutrition Reviews.* 2013;71(8, August):528-540.
 17. *Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д.* Анемия: Руководство для практикующих врачей. — М.: Эксмо, 2014. — 144 с.

18. *McMiellan I.A.*, et al. 1976; *Saarinen I.M.*, 1977; WHO, 1980.
19. *Hedenus M.*, et al. *Leukemia*. 2007;21:627-632.
20. *Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Орджоникидзе Н.В.*, и др. Лечение латентного дефицита железа и железодефицитной анемии у беременных. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2006. — Т. 1. — С. 64–68.
21. *Rizzo J.D.*, et al. // *J Clin Oncol*. 2008;26:132-149. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed May 27, 2008. 3. *Vokemeyer C.*, et al. // *Eur J Cancer*. 2004;40:2201-2216.
22. *Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Тютюнник В.Л., Якунина Н.А., Подымова А.А.* Эффективность терапии латентного дефицита железа у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2011. — Т. 10, № 5. — С. 26–30.

Согласовано:

Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.

М.А. Карпенко
« » _____ 2016г.



Генеральный директор ФГБУ
«СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»

_____ 2016г.

ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

Прегравидарная подготовка и тактика ведения беременных с гипотиреозом

Протокол утвержден на заседании № 1 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ
им. В. А. Алмазова» Минздрава России 12.02.2016г.

Санкт-Петербург

2016г

Определение

Гипотиреоз — состояние, обусловленное длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы. Частота встречаемости — 1–2% среди населения, чаще развивается у женщин.

Терминология и классификация

Международная классификация болезней (МКБ-10)

Класс E 00-E 90: Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушений обмена веществ.

Блок (E 00 — E 07): Болезни щитовидной железы.

Код E 01. Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью.

Код E 02. Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности.

Код E 03. Другие формы гипотиреоза.

Код E 03.0. Врожденный гипотиреоз с диффузным зобом.

Код E 03.1. Врожденный гипотиреоз без зоба.

Код E 03.2. Гипотиреоз, вызванный медикаментами и другими экзогенными веществами.

Код E 03.3. Постинфекционный гипотиреоз.

Код E 03.4. Атрофия щитовидной железы (приобретенная).

Код E 03.5. Микседематозная кома.

Код E 03.8. Другие уточненные формы гипотиреоза.

Код E 03.9. Гипотиреоз неуточненный.

Код E 06. Тиреоидит.

Код E 06.3. Аутоиммунный тиреоидит.

Клиническая классификация

1. Первичный (тиреогенный):
 - а) латентный (субклинический);
 - б) манифестный.
2. Вторичный (гипофизарный).
3. Третичный (гипоталамический).

4. Тканевой (транспортный, периферический).
5. Гипотиреоз может быть врожденным и приобретенным.

Этиология

1. Первичный гипотиреоз

- Гипо- или аплазия щитовидной железы.
- Врожденное нарушение синтеза тиреоидных гормонов.
- Тиреоидиты.
- Особенности питания (дефицит йода, избыток тиоцианатов, присутствующих в капусте, брюкве, репе, турнепсе, избыток ионов кальция и лития, блокирующих захват йода).
- Врачебные действия (удаление железы, лучевая терапия, прием лекартвенных препаратов).

Субклинический гипотиреоз (скрытый) — это начальная стадия заболевания, характеризующаяся поражением функциональных возможностей щитовидной железы, но не имеющая ярко выраженных клинических симптомов. Субклинический гипотиреоз диагностируется при наличии уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, превышающем верхний предел нормального диапазона (4,5–5,0 мМЕ/л), при этом уровень свободного тироксина (FT 4) сохраняется в пределах нормы. Наблюдается высокая частота встречаемости субклинического гипотиреоза у женщин с бесплодием (0,7–10,2%). Причинами субклинического гипотиреоза являются те же самые процессы, которые способствуют развитию манифестного (первичного) гипотиреоза.

2. Вторичный гипотиреоз (гипофизарный и гипоталамический)

- Гипопитуитаризм.
- Дефект синтеза и транспорта тиролиберина из гипоталамуса в гипофиз.

3. Третичный гипотиреоз

- Связан с инактивацией циркулирующих в крови трийодтиронина (Т3) и Т4, ТТГ аутоантителами, протеазами при сепсисе, панкреатите, шоке.

- Связан с низкой чувствительностью рецепторов клеток-мишеней к гормонам.
- Возможной причиной является дейодирование гормонов в периферической крови.

Патогенез

Основная причина спонтанного гипотиреоза — аутоиммунный тиреоидит.

Патогенез различен в зависимости от характера поражения:

- первичный гипотиреоз связан с патологией щитовидной железы, ведущей к уменьшению массы железистой ткани щитовидной железы и торможению синтеза гормонов тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Это может быть следствием аплазии или агенезии щитовидной железы, аутоиммунных процессов, йододефицита, дефицита селена;
- вторичный гипотиреоз («центральный») связан с выпадением тропной функции гипофиза (снижение продукции тиреотропного гормона — ТТГ). Недостаточное поступление в организм гормонов щитовидной железы приводит к нарушению белкового, углеводного обмена, уплощению сахарной кривой после нагрузки глюкозой, к нарушению липидного, водно-солевого обмена.

Гипотиреоз и беременность

Хорошо известно, что манифестный материнский гипотиреоз оказывает серьезные неблагоприятные эффекты на развитие плода. Поэтому материнский гипотиреоз должен быть компенсирован. Также известно, что манифестный гипотиреоз оказывает крайне негативное воздействие на течение беременности. Декомпенсированный гипотиреоз может приводить к таким осложнениям беременности, как преэклампсия, гестационная гипертензия, кретинизм, самопроизвольный выкидыш и внутриутробная гибель плода. При этом имеются сообщения о том, что даже тяжелый гипотиреоз не исключает нормального течения и исхода беременности.

Субклинический гипотиреоз чаще всего ассоциируется с невынашиванием беременности. При этом чаще неблагоприятный исход

беременности наблюдается при наличии антител к тиреоидной пероксидазе (а/т к ТПО). Судить о частоте невынашивания чрезвычайно сложно, так как наиболее часто беременность прерывается при сроке до 6 недель, когда еще нет врачебного наблюдения. Существует доказательство того, что субклинический гипотиреоз (критерии ТТГ > 4 мМЕ/л) связан с невынашиванием, но недостаточно доказательств, что уровень ТТГ 2,5–4 мМЕ/л связан с невынашиванием. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для выявления точных эффектов субклинического гипотиреоза на акушерские исходы помимо его доказанного влияния на нейроинтеллектуальное развитие детей.

Диагностический стандарт

Диагностика гипотиреоза во время беременности

I. Клиническая картина

Манифестный гипотиреоз

Слабость, сонливость, сухость кожи, отеки лица и нижних конечностей, замедленная речь, прибавка веса.

Субклинический гипотиреоз

Асимптоматическое течение.

II. Лабораторная диагностика

1. Несмотря на полезные эффекты терапии левотироксином на акушерские исходы и факт, что предшествующий рекомендованный таргетный подход к скринингу функции щитовидной железы упустит большой процент женщин с гипофункцией щитовидной железы, не рекомендуется универсальный скрининг ТТГ из-за недостаточной очевидности 1-го уровня доказательности (В).

Примечание: хотя еще нет хорошо контролируемых исследований для обоснования универсального скрининга, большинство авторов рекомендуют универсальный скрининг вследствие положительных эффектов терапии левотироксином на неизвестный очевидный гипотиреозидизм, на акушерские исходы, и в случае таргетного подхода упускается большой процент женщин с субклиническим гипотиреозом, особенно женщин с дефицитом йода легкой степени тяжести (В).

2. Группы риска, в которых рекомендуется скрининговая оценка функции щитовидной железы:

- возраст старше 30 лет;
- семейный анамнез аутоиммунных заболеваний и гипотиреоза;
- зоб;
- носительство а/т к ТПО;
- симптомы гипотиреоза;
- сахарный диабет 1-го типа или другие аутоиммунные заболевания;
- бесплодие;
- невынашивание;
- облучение области головы и шеи, операции на щитовидной железе;
- проживание в районе йодного дефицита.

3. Триместр-специфические референсные значения ТТГ и Т4 (общий и свободный) должны быть утверждены в каждой больнице с антенатальной клиникой. Допускаются внутренние варианты значений **(В)**.

4. Если триместр-специфические референсные значения ТТГ недоступны в лаборатории, то рекомендуются следующие верхние границы нормы для данного показателя:

- в первом триместре — 2,5 мЕД/л;
- во втором триместре — 3,0 мЕД/л;
- в третьем триместре — 3,5 мЕД/л **(В)**.

5. Измерения как общего, так и свободного Т4 (FT4) допустимы для оценки функции щитовидной железы во время беременности **(В)**.

6. ТТГ нужно измерять в начале беременности, если проводится скрининг. Если значение ТТГ повышено, то необходимо оценить FT4 и а/т к ТПО. Это позволит диагностировать субклинический гипотиреоз или манифестный гипотиреоз, а также выявить пациентов с изолированной гипотироксинемией и центральным гипотиреондизмом **(А)**.

7. В случае повышения уровня ТТГ и отсутствия а/т к ТПО следует измерить уровень антител к тиреоглобулину.

III. Инструментальные методы

УЗИ щитовидной железы может быть выполнено для выявления гипоехогенности или неоднородной эхо-структуры **(B)**.

Лечебный стандарт

1. Женщинам с субклиническим гипотиреозом и женщинам с манифестным гипотиреозом, планирующим беременность, следует принимать левотироксин в дозировке, необходимой для достижения целевого уровня ТТГ $< 2,5$ мЕД/л **(B)**.
2. Если концентрация ТТГ выше эталонной в диапазоне для небеременных (обычно > 4 мМЕ/л), пациентам следует начать терапию, чтобы поддерживать уровень ТТГ ниже $2,5$ мМЕ/л **(B)**.
3. Если обнаруживаются антитела к ТПО, уровень ТТГ должен быть проверен, и лечение следует начинать, если уровень ТТГ более $2,5$ мМЕ/л **(B)**.
4. Женщины с аутоиммунным тиреоидитом в стадии эутиреоза в начале беременности попадают в группу риска развития гипотиреоза. Им необходимо определять уровень ТТГ в крови каждые 4 недели в первой половине беременности и хотя бы один раз между 26-й и 32-й неделями беременности для своевременного выявления повышения ТТГ во время беременности **(A)**.
5. Лечение левотироксином показано эутиреоидным женщинам во время беременности или при планировании беременности, в том числе при применении методов ВРТ, если они имеют или имели а/т к ТПО, особенно когда в анамнезе были выкидыши или гипотиреоз **(B)**.
6. Для лечения гипотиреоза во время беременности применяется монотерапия левотироксином. Использование комбинации левотироксин — Т3 или сухого экстракта щитовидной железы не рекомендуется **(A)**.
7. Цель терапии левотироксином — нормализация у матери уровня ТТГ в сыворотке крови до уровня триместр-специфического референсного значения **(A)**.

8. У пациенток с впервые выявленным во время беременности субклиническим гипотиреозом рекомендуется начальная доза 1,20 мкг/кг/ в день **(В)**.
9. Если манифестный гипотиреоз был впервые диагностирован во время беременности, то необходима быстрая нормализация функции щитовидной железы. Нужно сразу назначить полную заместительную дозу левотироксина для последующего поддержания уровня ТТГ в сыворотке крови на уровне менее 2,5 мЕД/л в первом триместре или на уровне триместр-специфических референсных значений ТТГ. Показатели функции щитовидной железы должны быть повторно измерены через 30–40 дней и затем — каждые 4–6 недель **(А)**.
10. У женщин с гипотиреозом, которые уже получали терапию левотироксином до зачатия, при наступлении беременности нужно увеличить дозу. Процент повышения дозы левотироксина может варьировать от 25 до 50% в зависимости от этиологии гипотиреоза и уровня ТТГ до беременности **(А)**.
11. При наблюдении за пациентками с субклиническим гипотиреозом уровень ТТГ следует контролировать каждые 4–6 недель в первом триместре и по 1 разу во втором и третьем триместре. Корректировка дозы левотироксина проводится до достижения уровня ТТГ < 2,5 ЕД/л или на уровне триместр-специфического референсного значения **(В)**.
12. На сегодняшний день нет исследований, демонстрирующих пользу лечения женщин с гипотироксинемией с точки зрения акушерских осложнений **(А)**.
13. Однако терапия левотироксином может рассматриваться при изолированной гипотироксинемии, выявленной в первом триместре беременности, вследствие ее взаимосвязи с нейрофизиологическими нарушениями у детей **(С)**.
14. Терапия левотироксином не рекомендуется при изолированной гипотироксинемии, выявленной во втором триместре беременности **(С)**.

Применение йода при гипотиреозе во время беременности

1. Суточный прием йода во время беременности и лактации должен составлять не менее 250 мкг и не должен превышать 500 мкг **(А)**.
2. Достаточный прием йода обеспечивается у женщин с эутиреозом и женщин в период лактации за счет назначения ежедневного приема 150 мкг йода в день в составе лекарственных препаратов в идеале до зачатия **(А)**.
3. Эффективность и побочные эффекты профилактики йодом в комбинации с или без терапии левотироксином у женщин с субклиническим гипотиреозом должны быть оценены **(С)**.

Тактика ведения после родов

1. После родов доза левотироксина должна быть уменьшена до той, которую пациентка получала до зачатия **(В)**.
2. Прием йодсодержащих препаратов продолжается во время периода лактации.
3. У женщин с выявленным во время беременности субклиническим гипотиреозом с уровнем ТТГ менее 5 мЕД/л и отрицательным значением а/т к ТПО терапию левотироксином следует прекратить после родов и оценить функцию щитовидной железы через 6 недель после родов **(В)**.
4. Женщины с выявленным во время беременности субклиническим гипотиреозом и наличием а/т к ТПО должны быть обследованы через 6 месяцев и 1 год после родов для определения необходимости постоянного приема левотироксина **(В)**.

Следует помнить о том, что у 7% пациенток субклинический гипотиреоз после родов переходит в манифестный.

Источники информации

1. *Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I., Pessah-Pollack R., Singer P.A., Woeber K.A. & Am-*

- erican Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // *Endocrine Practice*. 2012;18:988-1028 (doi: 10.4158/EP12280.GL).
2. *De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K., et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97:2543-2565 (doi: 10.1210/jc.2011-2803).
 3. *Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C., et al.* European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children // *European Thyroid Journal*. 2014;3:76-94 (doi: 10.1159/000362597).
 4. *Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., et al.* Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum // *Thyroid* 2011;21:1081-1125 (doi: 10.1089/thy.2011.0087).
 5. *Mannisto T., Mendola P., Grewal J., et al.* Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98:2725-2733 (doi: 10.1210/jc.2012-4233).
 6. *Abalovich M., Amino N., Barbour L.A., et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92 (8 Suppl):1-47 (doi: 10.1210/jc.2007-0141).
 7. *Laurberg P., Andersen S.L., Pedersen I.B., et al.* Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests // *Clinical Endocrinology*. 2013;79:297-304 (doi: 10.1111/cen.12232).
 8. *Pop V.J., Broeren M., Wiersinga W.M.* The attitude towards hypothyroidism during early gestation: time for a change of mind? // *Thyroid* 2014;24:154-156 (doi: 10.1089/thy.2014.0007).
 9. *Medici M., de Rijke Y.B., Peeters R.P., et al.* Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study //

- Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012;97:646-652 (doi: 10.1210/jc.2011-2398).
10. *Carle' A., Laurberg P., Pedersen I.B., et al.* Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark // *European Journal of Endocrinology*. 2006;154:21-28.
 11. *Medici M., Ghassabian A., Visser W., et al.* Women with high early pregnancy urinary iodine levels have an increased risk of hyperthyroid newborns: the population-based Generation R study // *Clinical Endocrinology*. 2014;80:598-606 (doi: 10.1111/cen.12321).
 12. *Moleti M., Di Bella B., Giorgianni G., et al.* Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study // *Clinical Endocrinology*. 2011;74:762-768 (doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04007.x).
 13. *Haddow J.E., Knight G.J., Palomaki G.E., et al.* The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy // *Journal of Medical Screening*. 2004;11:170-174 (doi: 10.1258/0969141042467340).
 14. *Lambert-Messerlian G., McClain M., Haddow J.E., et al.* First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;199:62.e1-62.e6 (doi: 10.1016/j.ajog.2007.12.003).
 15. *Johner S.A., Thamm M., Stehle P., et al.* Interrelations between thyrotropin levels and iodine status in thyroid-healthy children // *Thyroid* 2014;24:1071-1079 (doi: 10.1089/thy.2013.0480).
 16. *Joung J.Y., Cho Y.Y., Park S.M., et al.* Effect of iodine restriction on thyroid function in subclinical hypothyroid patients in an iodine-replete area: a long period observation in a large-scale cohort // *Thyroid* 2014;24:1361-1368 (doi: 10.1089/thy.2014.0046).
 17. *Sang Z., Wei W., Zhao N., Zhang G., Chen W., Liu H., Shen J., Liu J., Yan Y., Zhang W.* Thyroid dysfunction during late gestation is associated with excessive iodine intake in pregnant women // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97:E1363-E1369 (doi: 10.1210/jc.2011-3438).

18. *Springer D., Bartos V., Zima T.* Reference intervals for thyroid markers in early pregnancy determined by 7 different analytical systems // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* 2014;74:95-101 (doi: 10.3109/00365513.2013.860617).
19. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil Steril.* 2015; Sep;104(3):545-53 (doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.028).
20. *Mannisto T., Surcel H.M., Ruokonen A., et al.* Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibodynegative pregnant population // *Thyroid.* 2011;21:291-298 (doi: 10.1089/thy.2010.0337).
21. *Sapin R., D'Herbomez M., Schlienger J.L.* Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy // *Clinical Laboratory.* 2004;50:581-584.
22. *Feldt-Rasmussen U., Bliddal Mortensen A.S., Rasmussen A.K., et al.* Challenges in interpretation of thyroid function tests in pregnant women with autoimmune thyroid disease // *Journal of Thyroid Research.* 2011;2011:598712 (doi: 10.4061/2011/598712).
23. *Soldin O.P., Chung S.H., Colie C.* The use of TSH in determining thyroid disease: how does it impact the practice of medicine in pregnancy? // *Journal of Thyroid Research.* 2013;2013:148157 (doi: 10.1155/2013/148157).
24. *Krassas G.E., Poppe K., Glinioer D.* Thyroid function and human reproductive health // *Endocrine Reviews.* 2010;31:702-755 (doi:10.1210/er.2009-0041).
25. *Hirsch D., Levy S., Nadler V., et al.* Pregnancy outcomes in women with severe hypothyroidism // *European Journal of Endocrinology.* 2013;169:313-320 (doi: 10.1530/EJE-13-0228).
26. *Negro R., Schwartz A., Gismondi R., et al.* Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2010;95:E44-E48 (doi: 10.1210/jc.2010-0340).
27. *Brabant G., et al.* Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: are we too simplistic? // *Eur J Endocrinol.* 2015;Jul;173(1):P1-P11.

28. *Cleary-Goldman J., Malone F.D., Lambert-Messerlian G., et al.* Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome // *Obstetrics and Gynecology*. 2008;112:85-92 (doi: 10.1097/AOG.0b013e3181788dd7).
29. *Thangaratinam S., Tan A., Knox E., et al.* Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence // *BMJ*. 2011;342:d2616 (doi: 10.1136/bmj.d2616).
30. *Redman C.W., Sargent I.L.* Immunology of pre-eclampsia // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010;63:534-543 (doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00831.x).
31. *Perricone C., de Carolis C., Perricone R.* Pregnancy and autoimmunity: a common problem. Best Practice & Research // *Clinical Rheumatology*. 2012;26:47-60 (doi: 10.1016/j.berh.2012.01.014).
32. *Negro R., Formoso G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H.* Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with // *European Journal of Endocrinology Position Statement G Brabant and others* Critical review of subclinical hypothyroidism in pregnancy 173:1 P9 www.eje-online.org autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:2587-2591 (doi: 10.1210/jc.2005-1603)
33. *Lepoutre T., Debie've F., Gruson D., Daumerie C.* Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2012;74:265-273 (doi: 10.1159/000343759).
34. *Wang S., Teng W.P., Li J.X., et al.* Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy // *Journal of Endocrinological Investigation*. 2012;35:322-325 (doi: 10.3275/7772).
35. *Bernardi L.A., Cohen R.N., Stephenson M.D.* Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss // *Fertility and Sterility*. 2013;100:1326-1331 (doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1975).
36. *Kim C.H., Ahn J.W., Kang S.P., et al.* Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection // *Fertility and Sterility*. 2011;95:1650-1654 (doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.004).

37. *Taylor P.N., Minassian C., Rehman A., et al.* TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99:3895-3902 (doi: 10.1210/jc.2014-1954).
38. *Pearce S.H., Brabant G., Duntas L.H., et al.* ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism // *European Thyroid Journal* 2013;2:215-228 (doi: 10.1159/000356507).

akusher-lib.ru

Согласовано:
Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.

М.А. Карпенко
« » _____ 2016г.



Утверждаю
Генеральный директор ФГБУ
«СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
Академик РАН
Т.В. Низикова

_____ 2016г.

ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

Протокол ведения беременности и родоразрешения пациенток с сахарным диабетом

Протокол утвержден на заседании № 1 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ им.
В. А. Алмазова» Минздрава России 12.02.2016г.

Санкт-Петербург

2016г

Область применения

Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. СД и беременность» предназначен для применения в системе здравоохранения Российской Федерации.

Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы ссылки на следующие документы:

- письмо Минздрава России от 17.12.2013 № 15-4/10/2-9478;
- о направлении клинических рекомендаций «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» для использования в работе;
- Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 31.12.2014) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Обозначения и сокращения

А1С — гликозилированный гемоглобин.

АД — артериальное давление.

АДА — Американская диабетическая ассоциация.

АЛТ — аланин аминотрансфераза.

АСТ — аспартат аминотрансфераза.

ГСД — гестационный сахарный диабет.

ДКА — диабетический кетоацидоз.

ДР — диабетическая ретинопатия.

ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

ИБС — ишемическая болезнь сердца.

ИМТ — индекс массы тела.

МЭН — множественная эндокринная неоплазма.

ОГТТ — оральная глюкозотолерантная проба.

ПССП — пероральные сахароснижающие препараты.

СД — сахарный диабет.

СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ХПН — хроническая почечная недостаточность.

ГИК — инфузия глюкозо-инсулино-калиевой смеси.

Общие положения

Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Сахарный диабет и беременность» создан с целью нормативного обеспечения реализации Постановления Правительства Российской Федерации от 26.10.1999 № 1194 «О Программе государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1997, № 46, ст. 5322).

Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Сахарный диабет» разработан для решения следующих задач:

- установления единых требований к порядку профилактики, диагностики, лечения больных с сахарным диабетом при планировании и ведении беременности, родов и послеродового периода;
- унификации разработок базовых программ обязательного медицинского страхования и оптимизации медицинской помощи беременным и планирующим беременность пациенткам с сахарным диабетом;
- обеспечения оптимальных объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинском учреждении и на территории в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

Область распространения настоящего стандарта — лечебно-профилактические учреждения общего профиля всех уровней, включая специализированные эндокринологические и акушерские/гинекологические учреждения/отделения.

Требования настоящего стандарта могут быть применены к взрослым пациентам, страдающим сахарным диабетом, при

планировании и ведении беременности, родов и послеродового периода.

Ведение отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Сахарный диабет»

Ведение отраслевого стандарта «Протокол ведения беременных с сахарным диабетом» осуществляется ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Система ведения предусматривает взаимодействие ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России со всеми заинтересованными организациями.

Общие вопросы

Определение нозологической формы

Сахарный диабет — это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, возникающей в результате дефекта секреции инсулина, действия инсулина или совместного воздействия факторов.

Сахарный диабет 1-го типа обусловлен деструкцией бета-клеток поджелудочной железы, приводящей к абсолютному дефициту инсулина.

Сахарный диабет 2-го типа — форма сахарного диабета, обусловленная резистентностью к инсулину и/или его недостаточностью.

Гестационный сахарный диабет — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД (табл. 1).

КОД по МКБ-10.

E10 — инсулинзависимый сахарный диабет.

E11 — инсулиннезависимый сахарный диабет.

O24 — сахарный диабет при беременности.

Таблица 1

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии вне беременности (ВОЗ, 1999–2006)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	< 6,1
	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет (манифестный)		
Натощак или через 2 часа после ПГТТ или случайное определение	≥ 6,1	≥ 7,0
	≥ 11,1	≥ 11,1
	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется) и через 2 часа после ПГТТ	< 6,1	< 7,0
	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
	< 7,8	< 7,8

* Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы

Эпидемиология

Около 2–18% беременностей сопровождается наличием сахарного диабета. При этом ГСД составляет около 87,5% в структуре беременностей, осложненных сахарным диабетом, 7,5% приходится на долю сахарного диабета тип 1 и оставшиеся 5% приходятся на сахарный диабет тип 2.

Диагностика

Диагностика сахарного диабета вне беременности

Диагноз «Сахарный диабет» ставится согласно Клиническим рекомендациям по эндокринологии Российской ассоциации эндокринологов, по уровню гликемии (табл. 1) и/или на основании определения уровня HbA1c ≥ 6,5% (48 ммоль/ моль).

Исследование должно быть выполнено с использованием метода определения HbA1c, сертифицированного в соответствии с National

Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Нормальным считается уровень HbA1c до 6,0% (42 ммоль/моль).

Перевод HbA1c из % в ммоль/моль:

$(\% \times 10,93) - 23,5 = \text{ммоль/моль}$.

Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами. В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы.

Диагноз «Сахарный диабет тип 1» основывается на обязательном определении глюкозы в плазме крови, а также типичной клинической симптоматике (прогрессивное снижение массы тела, развитие кетоацидоза, необходимости введения экзогенного инсулина). Для подтверждения диагноза рекомендуется определение по меньшей мере одного из следующих показателей: антитела к глютаматдекарбоксилазе и/или антитела к тирозинфосфатазе.

Диагностика сахарного диабета во время беременности

Диагностика нарушений углеводного обмена при беременности проводится в 2 фазы.

1-я ФАЗА — проводится при первом обращении беременной к врачу.

При первом обращении беременной к врачу любой специальности на сроке до 24 недель в обязательном порядке проводится одно из следующих исследований:

- глюкоза венозной плазмы натощак (определение глюкозы венозной плазмы проводится после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов);

- HbA1c с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study);
- глюкоза венозной плазмы в любое время дня вне зависимости от приема пищи. В случае, если результат исследования соответствует категории манифестного (впервые выявленного) СД (см. табл. 1), уточняется его тип в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, и больная немедленно передается для дальнейшего ведения эндокринологу;
- если уровень HbA1c < 6,5% или случайно определенный уровень глюкозы плазмы < 11,1, то проводится определение глюкозы венозной плазмы натощак: при уровне глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, но < 7,0 ммоль/л, подтвержденном повторным определением в другой день, устанавливается диагноз ГСД (см. табл. 1).

2-я ФАЗА — проводится на 24–28-й неделе беременности.

Всем женщинам, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, между 24-й и 28-й неделями проводится ПГТТ с 75 г глюкозы. Оптимальным временем для проведения ПГТТ, по мнению экспертов, считается срок 24–26 не-

Таблица 2

Диагностические критерии гестационного сахарного диабета (российский национальный консенсус по гестационному сахарному диабету, 2012)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Натощак или		$\geq 5,1$ и < 7,0
через 1 час после ПГТТ или		$\geq 10,0$
через 2 часа после ПГТТ		$\geq 8,5$

* Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы

дель. В исключительных случаях ПГТТ с 75 г глюкозы может быть проведен вплоть до 32 недель беременности (высокий риск ГСД, размеры плода по данным УЗ-таблиц внутриутробного роста ≥ 75 перцентили, УЗ-признаки диабетической фетопатии).

Правила проведения ПГТТ

- Интерпретация результатов ПГТТ может проводиться врачом любой специальности: акушером, гинекологом, терапевтом, врачом общей практики, эндокринологом.
- Тест выполняется на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день) как минимум в течение 3 дней, предшествующих исследованию.
- Тест проводится утром натощак после 8–14-часового ночного голодания.
- Последний прием пищи должен обязательно содержать 30–50 г углеводов.
- Пить воду не запрещается.
- В процессе проведения теста пациентка должна сидеть.
- Курение до завершения теста запрещается.
- Лекарственные средства, влияющие на уровень глюкозы крови (поливитамины и препараты железа, содержащие углеводы, глюкокортикоиды, β -адреноблокаторы, β -адреномиметики), по возможности следует принимать после окончания теста.

ПГТТ не проводится:

- на фоне острого воспалительного или инфекционного заболевания;
- при обострении хронического панкреатита или наличии демпинг-синдрома (синдром резецированного желудка).

Определение глюкозы венозной плазмы выполняется только в лаборатории на биохимических анализаторах либо на анализаторах глюкозы. Забор крови производится в холодную пробирку (лучше вакуумную), содержащую консерванты: фторид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови) как ингибитор энolahзы для предотвращения спонтанного гликолиза, а также EDTA или цитрат натрия как анти-

коагулянты. Пробирка помещается в воду со льдом. Затем немедленно (не позднее ближайших 30 минут) кровь центрифугируется для разделения плазмы и форменных элементов. Плазма переносится в другую пластиковую пробирку. В этой биологической жидкости и производится определение уровня глюкозы.

Алгоритм ведения женщин с сахарным диабетом при планировании беременности

1. Рекомендации по контролю гликемии

- Для предотвращения спонтанных абортс и пороков развития плода уровень А1С должен быть как можно ближе к нормальному, но без значимой гипогликемии.
- Необходима эффективная контрацепция до того, как будет достигнут стабильный и приемлемый уровень гликемии.
- Женщинам с ИМТ ≥ 27 кг/м² рекомендовано снижение массы тела до нормы.
- Измерение уровня гликированного гемоглобина ежемесячно. Целевой уровень до 6,1 % при отсутствии риска гипогликемий.
- Женщинам с уровнем А1С $> 8\%$ следует настоятельно рекомендовать избегать наступления беременности.
- Ежедневный многократный самоконтроль гликемии (до и после еды, перед сном и при необходимости на ночь).
- Целевой уровень гликемии до 6,1 ммоль/л натощак, до 7,8 ммоль/л через 2 часа после еды.
- Более высокий целевой уровень гликемии может быть приемлемым для пациенток с автономной нейропатией, не ощущающих симптомов гипогликемии или не способных следовать интенсивной терапии.
- Использование CGMS для коррекции инсулинотерапии при подозрении на ночную гипогликемию.
- Изменение терапии: переход на разрешенные к использованию у беременных препараты.

- Женщин с сахарным диабетом 1-го типа, планирующих беременность, следует снабдить тест-полосками для определения кетоновых тел в моче или крови и рекомендовать их использование при повышении гликемии или ухудшении самочувствия.
- Прием фолиевой кислоты 600 мкг/сут до 20 недель беременности.

2. Оценка функции почек при планировании беременности

До прекращения контрацепции следует провести оценку микроальбуминурии. Если повышен уровень сывороточного креатинина (120 мкмоль/л и более) или снижена скорость клубочковой фильтрации (менее 45 мл/мин/1,73 м²), необходима консультация нефролога до прекращения контрацепции.

3. Оценка глазного дна при планировании беременности

Женщинам с сахарным диабетом, планирующим беременность, следует провести осмотр глазного дна в случае, если исследование не выполнено в течение предыдущих 6 месяцев, и затем ежегодно, если не выявлено патологии.

Оценку состояния глазного дна следует проводить с помощью фотографирования глазного дна (*fundus camera*) при мидриазе.

Следует отложить быструю оптимизацию контроля гликемии до проведения оценки глазного дна и при необходимости лазерной терапии ретинопатии.

Перечень необходимых обследований при планировании беременности у женщин с сахарным диабетом тип 1 и тип 2

- А1С.
- Липидный спектр крови.
- ТТГ, Т4 свободный, антитела к тиреоидной пероксидазе.
- АЛТ, АСТ, при возможности — УЗИ печени.
- Гемоглобин, сывороточный ферритин; витамин В₁₂ при сахарном диабете 2-го типа.

- Соотношение альбумин/креатинин в разовом анализе мочи или сбор суточной мочи на микроальбуминурию или клиренс креатинина (в случае положительного анализа на микроальбумин или белок следует определить суточную экскрецию белка с мочой).
- Осмотр глазного дна при расширенном зрачке.
- ЭКГ при длительности диабета более 10 лет или возрасте более 35 лет.
- СтрессЭКГ или стрессЭХО при наличии таких факторов риска, как гипертензия, дислипидемия, альбуминурия, курение, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым болезням.

Алгоритм ведения женщин с сахарным диабетом во время беременности

1. Рекомендации по контролю гликемии во время беременности

- Ежедневный многократный контроль гликемии: натощак, до еды, через 1 или 2 часа после начала приема пищи, на ночь у женщин с СД на инсулинотерапии.
- При ГСД на диетотерапии рекомендован контроль гликемии натощак и через час после еды ежедневно. В случае достижения целевых уровней гликемии в течение 1–2 недель, возможно уменьшение частоты самоконтроля (но не реже 2 дней в неделю).
- Возможен индивидуальный выбор времени измерения постпрандиальной гликемии в зависимости от пика гликемии у каждой пациентки.
- Использование CGMS для коррекции инсулинотерапии.
- Рекомендованный уровень гликемии при отсутствии опасности частых гипогликемий 3,5–5,3 (5,0) ммоль/л натощак, до 7,8 ммоль/л через 1 час после еды [5, 6].
- A1C при первом визите, затем ежемесячно до достижения значения < 6,0%. Затем контроль каждые 2–3 месяца для

женщин с сахарным диабетом, развившимся до беременности (тип 1 или тип 2).

- Измерение уровня кетонов в крови или моче при ухудшении самочувствия или гипергликемии (более 11 ммоль/л).
- Иметь при себе и у членов семьи концентрированный раствор глюкозы и глюкагон, учитывая высокий риск и опасность гипогликемии, особенно в I триместре.
- Контакт с врачом для контроля гликемии каждые 1–2 недели в течение всей беременности.

Основываясь на результатах метаанализа гликемических целей у беременных женщин с сахарным диабетом, Эндокринное общество [5] предлагает стремиться к гликемии натощак ниже 5,0 ммоль/л во время беременности, если это может быть безопасно достигнуто без тяжелых гипогликемий.

Для женщин с сахарным диабетом, развившимся до беременности (тип 1 или тип 2), ADA рекомендует в качестве оптимальных следующие гликемические цели, если они могут быть достигнуты без чрезмерного риска гипогликемии [6]:

- перед едой, перед сном и на ночь — 3,3–5,4 ммоль/л;
- пиковый постпрандиальный уровень гликемии — 5,4–7,1 ммоль/л.

Если женщины не могут достичь этих целей без значительно-го риска гипогликемии, ADA предлагает рассмотреть более «мягкие» цели: натощак < 5,8 ммоль/л, через 1 час после приема пищи < 8,6 ммоль/л и через 2 часа после еды < 7,2 ммоль/л. Пока не будет достигнуто согласование этих руководящих принципов, ADA рекомендует устанавливать цели на основе клинического опыта и индивидуализации подхода.

2. Диетические рекомендации

- Необходимо ведение пищевого дневника.
- Калорийность рациона:
 - I триместр не отличается от обычной;
 - II триместр + 340 ккал/сут;
 - III триместр + 450 ккал/сут.

При ожирении возможно ограничение калорийности не более 30% (1700–1800 ккал/сут). Но снижение суточного потребления калорий до 1200–1600 ккал/сут негативно сказывается на развитии плода.

- Состав рациона:
 - 45–65% (40%) углеводы;
 - 10–35% белки;
 - 20–35% жиры (из них 10% насыщенные).
- Употребление в пищу продуктов с низким гликемическим индексом. Из повседневного рациона исключаются продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы (сахар, мед, сладкие кондитерские изделия, варенья, сладкие напитки).
- Ограничение насыщенных жирных кислот — до 10%, замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными (соотношение 1 : 1 : 1).
- Рекомендуемое количество белка 1,1 г/кг/сут, углеводов 175 г/сут (15–45 г — завтрак, по 30–75 г — обед и ужин, по 15–30 г — 3 перекуса). Резкое ограничение углеводов не рекомендовано.
- Необходимо документировать следующие продукты (считать хлебные единицы (ХЕ)): зерновые, жидкие молочные продукты, некоторые сорта овощей (картофель, кукуруза), фрукты.
- Пища должна быть богата пищевыми волокнами.
- Возможно применение в ограниченном количестве сахарозаменителей (сахарин, аспартам, ацесульфам-К, сукралоза).

3. Рекомендации по физической активности

- Объем физической нагрузки 30 мин/день (аэробные нагрузки, например ходьба).
- Физические упражнения — наименее травмоопасные, без вовлечения мышц брюшного пресса.

- Режим физических нагрузок должен быть сугубо индивидуальным, ибо:
 - физические упражнения повышают чувствительность к инсулину и снижают уровень гликемии, что может приводить к развитию гипогликемии;
 - риск гипогликемии повышается во время физической нагрузки и в течение 12–40 ч после длительной тяжелой физической нагрузки.
- При легких и умеренных физических нагрузках продолжительностью не более 1 ч требуется дополнительный прием углеводов до и после занятий спортом (15 г легкоусвояемых углеводов на каждые 40 мин занятий спортом).
- При умеренных физических нагрузках продолжительностью более 1 ч и интенсивном спорте необходимо снижение на 20–50% дозы инсулина, действующего во время и в последующие 6–12 ч после физической нагрузки.
- Уровень глюкозы в крови нужно измерять до, во время и после физической нагрузки.

С осторожностью рекомендовать физическую активность при:

- пролиферативной ретинопатии — риск кровоизлияния в стекловидное тело или отслойки сетчатки;
- периферической полинейропатии (тяжелый сенсорный дефицит): риск трещин, язвочки стоп;
- автономной нейропатии: необходимо обследование сердечно-сосудистой системы для исключения безболевой ишемии миокарда, кардиопатии.

4. Медикаментозная терапия

- При планировании беременности или ее наступлении должны быть отменены все пероральные сахароснижающие препараты.
- Проводится инсулинотерапия инсулинами НРН или детемиром в сочетании с инсулинами короткого действия или ультракороткими аналогами.
- Эффективность помповой инсулинотерапии в сравнении со стандартной терапией приводит к улучшению контроля заболевания, но не влияет на исходы.

Рекомендации по инсулинотерапии сахарного диабета при беременности

- Для достижения оптимального контроля гликемии при беременности женщинам с СД тип 1 и тип 2 необходима интенсивная инсулинотерапия (режим многократных инъекций или постоянная подкожная инсулинотерапия).
- В качестве базального инсулина оптимально применение детемира 1–2 раза в день, или инсулина NPH от двух до четырех раз в день, или постоянной подкожной инфузии инсулина короткого действия.
- В случае если сахарный диабет компенсирован с помощью аналога инсулина длительного действия гларгина, возможно продолжение его применения во время беременности (Endocrine Society, 2013).
- Необходим подбор доз прандиального инсулина в соответствии с количеством принимаемых углеводов, уровнем гликемии и предполагаемой физической активностью.
- Короткодействующие аналоги инсулина, такие как лизпро и аспарт, могут обеспечивать лучший контроль гликемии с меньшей частотой гипогликемий по сравнению с регулярным инсулином.
- Необходимо обучение пациенток коррекции гипергликемии ($> 13,5$ ммоль/л) после еды или перед сном с помощью дополнительной инъекции инсулина по индивидуальной схеме.
- Пациентки, использующие постоянные подкожные инъекции инсулина, должны часто проверять уровень глюкозы в капиллярной крови. Пациентки с уровнем гликемии после еды или перед сном более $13,5$ ммоль/л при отсутствии кетоновых тел в моче или крови должны вводить дополнительный болюс инсулина короткого действия шприцем и повторно определять гликемию через 2 часа.
- Уровень гликемии ≥ 11 ммоль/л при наличии кетонемии и/или кетонурии требует срочного введения инсулина ко-

роткого действия шприцем. В этом случае уровень глюкозы в капиллярной крови и кетоновых тел в моче или крови следует проверять ежедневно.

- Уровень гликемии ≥ 11 ммоль/л при отсутствии кетонемии и/или кетонурии требует контроля гликемии через час. В случае дальнейшего повышения гликемии следует ввести инсулин короткого действия шприцем и повторно определять гликемию через 2 часа.
- Показанием для перевода пациентки на постоянную подкожную инсулинотерапию во время беременности является неконтролируемая гипергликемия и частые гипогликемии.
- Инсулинотерапия при ГСД должна быть начата, если в течение 1–2 недель с помощью диеты и физической активности не достигнуты целевые уровни гликемии (более 1/3 значений гликемии превышают целевой уровень). Проводится по тем же принципам, что и при СД 2-го типа

Инсулины, разрешенные к применению у больных сахарным диабетом при беременности на территории Российской Федерации

Инсулин (по длительности действия)	Название препарата	Начало действия через, ч	Пик действия через, ч	Длительность действия, ч
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Новорапид (аспарт), хумалог (лизпро)	0,25	0,5–2	3–4
Короткого действия	Актрапид НМ, хумулин R, инсуман рапид	0,5	1–3	6–8
Средней продолжительности действия	Протафан	1,5	4–6	12–14
	Хумулин Н	1	4–8	18–20
	Детемир		4–14	24

Лечение осложнений сахарного диабета при беременности

Диабетическая ретинопатия [3]

- Для профилактики и замедления прогрессии диабетической ретинопатии необходим контроль гликемии и АД.
- Необходимо срочно направить к офтальмологу, специализирующемуся на лечении диабетической ретинопатии, беременных пациенток с макулярным отеком, выраженной непролиферативной ДР и любой пролиферативной ДР.
- Уровень гликемии должен быть нормализован в течение 6 месяцев до наступления беременности у пациенток с выраженной непролиферативной и пролиферативной ДР.
- Осмотр глазного дна с расширенным зрачком должен выполняться в первом триместре.
- Частота повторных исследований должна зависеть от наличия или отсутствия факторов риска. Пациентки без ретинопатии или имеющие минимальные проявления должны быть осмотрены в I и III триместрах. Пациентки с легкой ретинопатией должны проходить осмотр глазного дна в каждом триместре. Пациенткам с умеренной или выраженной непролиферативной и с пролиферативной ретинопатией необходимо выполнять осмотр глазного дна ежемесячно.
- Лазерная фотокоагуляция показана для уменьшения риска потери зрения у беременных пациенток с пролиферативной ДР высокого риска, клинически значимым макулярным отеком и в некоторых случаях выраженной непролиферативной ДР.
- У женщин с нелеченой пролиферативной ДР роды естественным путем и сопряженный с этим прием вальсальвы во время потуг были ассоциированы с кровоизлияниями в сетчатку и стекловидное тело. Активная помощь во II стадии родов или родоразрешение путем кесарева сечения должны быть обсуждены с акушером и офтальмологом.

Диабетическая нефропатия [3]

- Всем женщинам с сахарным диабетом необходимо определение альбуминурии и СКФ по креатинину до наступления беременности.
- У беременных пациенток с микро- или макроальбуминурией следует определять 24-часовую экскрецию креатинина (проба Реберга–Тареева), так как расчетная СКФ по формулам (MDRD и Кокрофта–Гаулта) не точна при беременности.
- Для профилактики и замедления прогрессии диабетической нефропатии необходим контроль гликемии и АД.
- При планировании беременности необходимо отменить ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину.
- Женщинам с явной нефропатией следует ограничить потребление белка до 1,1 г/кг массы тела/день, но не менее 60 г в день.
- Следует направить беременную женщину к нефрологу, если СКФ снижена до уровня менее 60 мл/мин на 1,73 м² или имеет место макроальбуминемия (более 300 мг/сут).

Диабетическая нейропатия и беременность [3]

- Все пациенты должны проходить скрининг на диабетическую полинейропатию и автономную нейропатию как минимум ежегодно с применением простых клинических тестов.
- Необходимо обучение пациентов уходу за стопами. Пациентов с диабетической полинейропатией следует направлять к подиатору.
- Беременность обычно не увеличивает риск развития и прогрессирования дистальной сенсомоторной и диабетической полинейропатии, за исключением возможного транзиторного ухудшения гастропареза.
- Следует информировать женщин с гастропарезом, что это осложнение ассоциировано с высоким риском заболеваемости и неблагоприятного исхода для плода. Следует применять стандартные препараты и энтеральное или парентеральное питание при необходимости.

- Необходима оценка наличия клинически сниженной реакции на гипогликемию и обучение пациентов для ее профилактики.

Мониторинг роста и состояния плода

- Женщинам с диабетом проводится стандартный биохимический скрининг и УЗИ плода на сроке гестации 18–24 недели с целью исключения пороков развития плода.
- У беременных женщин с сахарным диабетом повторяется УЗ-фетометрия, оценка гидрамниона и доплерометрия каждые 4 недели с 28-й по 36-ю неделю.
- Кардиотокографию выполняют, начиная с 34-й недели, 1 раз в неделю.
- С 36-й недели беременности выполняют доплерометрию 1 раз в 2 недели.
- Ежедневная оценка двигательной активности плода беременной самостоятельно с 28 недель гестации.

Алгоритм ведения беременности у пациенток с манифестным сахарным диабетом (в дополнение к стандартному протоколу ведения беременных). Особенности ведения беременных с ГСД

Срок гестации	Назначения
Первый визит по беременности	<ul style="list-style-type: none">• Рекомендации по оптимизации гликемии.• Пересмотр медикаментозной терапии.• Оценка глазного дна и функции почек
7–9 недель	Подтвердить развивающуюся беременность и уточнить срок гестации
16 недель	Оценка глазного дна у женщин, имевших ретинопатию при первом осмотре
18–24 недели	УЗИ плода, включая скрининг на пороки сердца
28 недель	<ul style="list-style-type: none">• УЗИ-мониторинг роста плода и объема амниотической жидкости.• Осмотр глазного дна женщинам с СД тип 1 и тип 2, у которых не выявили ретинопатии при первом визите

Срок гестации	Назначения
32 недели	УЗИ-мониторинг роста плода и объема амниотической жидкости
36 недель	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ-мониторинг роста плода и объема амниотической жидкости. • Составление плана ведения родов, изменения терапии диабета во время и после родов по единому решению лечащего врача, заведующей КДО, эндокринолога после совместного осмотра (оцениваются результаты фетометрии, доплерометрии, компенсация диабета, наличие осложнений беременности)
38 недель	<ul style="list-style-type: none"> • Индукция родов или кесарево сечение по показаниям. • Тесты для оценки состояния пода у женщин, ожидающих спонтанных родов

Показания к госпитализации беременных пациенток с сахарным диабетом

- Частые гипогликемии, с которыми не удается справиться амбулаторно.
- Диабетический кетоацидоз и угроза его развития.
- Прекома или кома (кетоацидотическая, гипогликемическая).
- Появление или прогрессирование сосудистых осложнений.
- Ургентные состояния: инфекции, интоксикации, показания к операции (в профильный по ургентному состоянию стационар).
- При сахарном диабете 2-го типа госпитализация на дородовое отделение на сроке беременности 37–38 недель с целью родоразрешения на сроке 38–39 недель. При СД 1-го типа решение о родоразрешении в 37–38 недель совместно с эндокринологом.
- При ГСД.
- При невозможности достижения целевых цифр гликемии амбулаторно согласно заключению эндокринолога госпи-

тализация на отделение патологии беременности для коррекции гликемии и оценки состояния плода; при достижении целевых уровней гликемии и удовлетворительном состоянии матери и плода дальнейшее наблюдение амбулаторно.

- При тенденции к макросомии в 36/37 недель по УЗИ (более 95-го перцентиля, или 3400 г) госпитализация в отделение патологии беременности и родоразрешение в 37–38 недель в зависимости от: состояния плода, готовности организма матери к родам, сопутствующей патологии матери. Подготовка к родам: см. протокол «Подготовка шейки матки к родам».
- При выявлении сопутствующей акушерской патологии, требующей стационарного лечения (например, декомпенсированное течение преэклампсии), госпитализация на отделение патологии беременности в 38–39 недель или ранее и решение вопроса о родоразрешении при декомпенсированном течении.
- Госпитализация на отделение патологии беременности или в родильное отделение на сроке беременности 40 3/7 недели с целью родоразрешения на сроке до 41-й недели (родовозбуждение с амниотомии или подготовка мягких родовых путей), если нет показаний для более раннего родоразрешения и родовая деятельность не началась до этого времени (см. протокол «Подготовка шейки матки к родам»).

Преждевременное родоразрешение у женщин с сахарным диабетом

Показания к преждевременному родоразрешению.

- Тяжелая, не поддающаяся терапии преэклампсия.
- Прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии.
- Признаки нарушения жизнедеятельности плода по данным КТГ, доплерометрии в сочетании или без диабетической фетопатии.

Плохой гликемический контроль, не поддающийся коррекции, является основанием к индукции родов или оперативному родоразрешению на сроке гестации 37–38 недель.

Подготовка к преждевременному родоразрешению у женщин с сахарным диабетом

Сахарный диабет не является противопоказанием для антенатального использования стероидов для профилактики дистресс-синдрома плода или с токолитической целью.

Однако следует помнить, что применение стероидных препаратов для созревания легких плода у женщин с сахарным диабетом на инсулинотерапии может потребовать увеличения доз инсулина. У женщин с сахарным диабетом не следует использовать бета-миметики с токолитической целью.

Ведение родов у пациенток с СД (особенности подготовки к родоразрешению при ГСД)

- При *ГСД* и хорошем гликемическом контроле, отсутствии показаний для более раннего родоразрешения со стороны плода и матери и отсутствии спонтанной родовой деятельности до 40 3/7 недели родоразрешение планируется до 41 недели беременности. В 40 3/7 недели начинается подготовка мягких родовых путей. См. выше «Показания к госпитализации беременных пациенток с СД».
- При невозможности достижения целевых цифр гликемии и/или соматической патологии матери, требующей родоразрешения, и/или нарушения жизнедеятельности плода своевременно решить вопрос о досрочном родоразрешении.
- При наличии *СД 1-го типа* решение вопроса о родоразрешении совместно с эндокринологом на сроке 37–38 недель после оценки степени зрелости легких плода (**Е**).
- При ведении родов рекомендуется жесткий гликемический контроль с внутривенным введением растворов глюкозы и инсулина для уменьшения риска гипоксии/ацидоза плода

и гипогликемии как у плода, так и у матери при СД или ГСД с инсулинотерапией во время беременности.

- Как правило, нет причин воздерживаться от эпидуральной анальгезии в родах у женщин с диабетом.
- Профилактика СДР плода при подготовке к родоразрешению проводится в сроки 24–37 недель гестации.
- Антибиотикопрофилактика восходящей инфекции проводится сразу после излития околоплодных вод или амниотомии у пациенток с СД, ГСД.
- Оперативное родоразрешение у женщин с СД.

Со стороны матери:

- акушерские причины: преэклампсия, предлежание плаценты;
- прогрессирование диабетической пролиферативной ретинопатии или другие тяжелые осложнения СД.

Со стороны плода:

- прогрессирующая гипоксия плода;
- макросомия плода (расчетная масса плода более 4 кг по данным УЗИ и строго, если масса плода превышает 4,499 г) (**В**);
- признаки диабетической фетопатии плода в сочетании с другими осложнениями беременности или макросомией плода.

СД не является показанием к операции кесарева сечения!

Протокол инсулинотерапии во время родов [3].

Инфузионная терапия: при гликемии более 7,3 ммоль/л — раствор Рингера со скоростью 125 мл/ч, при гликемии менее 7,3 ммоль/л — 5% раствор глюкозы со скоростью 125 мл/ч.

Инсулин: приготовить раствор 25 Ед регулярного инсулина на 250 мл физиологического раствора (1Ед: 10 мл), вводить по алгоритму:

Глюкоза плазмы, ммоль/л	Инсулин, Ед/ч
< 3,9	0
3,9–5,0	0,5

Глюкоза плазмы, ммоль/л	Инсулин, Ед/ч
5,1–6,1	1
6,2–7,2	2,0
7,3–8,3	3,0
8,4–9,4	4,0
> 9,5	5,0
> 10,6	Проверить кетоны

Обычная доза инсулина средней продолжительности действия вводится перед сном, а утренняя доза не вводится. Уровень гликемии измеряется каждый час глюкометром у постели пациентки для коррекции скорости введения глюкозы и инсулина. Целевой уровень гликемии 4–7 ммоль/л (Endocrine Society, 2013).

В случае если женщина с ГСД не получает инсулинотерапии (целевой уровень гликемии при беременности достигнут на фоне диеты), проводится ежечасный контроль гликемии. Если уровень гликемии превышает 6,7 ммоль/л, следует начать введение инсулина и инфузионную терапию согласно протоколу, указанному выше.

В случае если женщина ест, вводится инсулин короткого действия за 30 минут до еды или аналог инсулина ультракороткого действия за 5 минут до еды в дозе 2–4 Ед (доза инсулина уменьшается в 2–2,5 раза по сравнению с привычной).

Инсулинотерапия при планировании кесарева сечения [7]

- Накануне операции вводится вечерняя доза базального инсулина.
- Утром перед операцией женщина не ест и не вводится инсулин короткого действия.
- Если операция переносится на середину дня, 1/3 или 1/2 привычной дозы базального инсулина вводится утром и каждые 8 часов, если операция откладывается.
- При гликемии менее 3,3 ммоль/л следует начать введение 5% р-ра глюкозы 100–125 мл/ч.
- Альтернативный вариант: инфузия 1–2 Ед инсулина короткого действия одновременно с раствором 5% глюкозы

100 мл/ч. Введение инсулина следует прекратить непосредственно перед началом операции кесарева сечения.

- Контроль гликемии каждый час.

Возможно проведение эпидуральной, спинальной или общей анестезии при выполнении кесарева сечения.

В течение 3 дней после выполнения кесарева сечения у женщин с диабетом показано применение антибиотиков для профилактики послеоперационного эндометрита и раневой инфекции.

Ведение послеродового периода у женщин с сахарным диабетом

- В первые 2 дня после родов происходит значительное снижение потребности в инсулине, что требует жесткого контроля гликемии и соответствующего снижения доз инсулина. К 5–7-му дню потребность в инсулине возвращается к исходному (до беременности) уровню.
- Целевой уровень гликемии в послеродовом периоде такой же, как для взрослых небеременных пациентов.
- Самоконтроль гликемии должен проводиться 3–7 раз в день.
- Больным ГСД, получавшим инсулинотерапию во время беременности, введение инсулина прекращают.
- Всем больным ГСД показана реклассификация состояния углеводного обмена на 45–60-й день после родов. При нормальных цифрах гликемии — повторные обследования один раз в год. При выявлении НТГ — повторные обследования раз в 3 месяца.

Источники информации

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Иод ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18, № 1S. — С. 112.

2. Дедов И.И., Краснополяский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. — 2012. — Т. 4. — С. 4–10.
3. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Беспалова О.Н., Ковалева Т.Г. Современные представления о тактике родоразрешения беременных с гестационным сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. — 2014. — Т. 63. — № 4.
4. Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Ермакова Л.Б. Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии. XXI Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы». Москва, ФГБУ «НЦАГиП им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, 03.03.–06.03.2015 г.
5. Kitzmiller J.L., et al. Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy: technical reviews and consensus recommendations for care // American Diabetes Association. 2008:827.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in Pregnancy. Management of Diabetes and Its Complications from Pre-Conception to the Postnatal Period. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2015.
7. Blumer I., Hadar E., Hadden D.R., et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(11):4227-4249.
8. Standards of Medical Care in Diabetes-2015/ American Diabetes Association // Diab Care. 2015;38(Suppl. 1):S1-S93.
9. Medical Management of Pregnancy Complicated by Diabetes/ Donald R. Coustan, editor. 5th edition. ADA, 2013.

Согласовано:

Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.

М.А. Карпенко

« » _____ 2016г.



Генеральный директор ФГБУ
«СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
А.В. Ильин

_____ 2016г.

ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

**Протокол ведения пациенток с желудочковыми аритмиями без
структурных изменений сердца во время беременности, родов и раннего
послеродового период**

Протокол утвержден на заседании № 5 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.
А. Алмазова» Минздрава России 11.12.2016г.

Санкт-Петербург
2016г

Список сокращений

- ААП — антиаритмический препарат.
АГ — артериальная гипертензия.
АД — артериальное давление.
 β -АБ — β -адреноблокаторы.
ВНС — вегетативная нервная система.
ЕРП — естественные родовые пути.
ЖА — желудочковая аритмия, желудочковые аритмии.
ЖТ — желудочковая тахикардия.
ЖЭ — желудочковая экстрасистолия.
ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс.
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.
КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ.
ЛЖ — левый желудочек.
ММ ЭКГ — многосуточное мониторирование ЭКГ.
РЧКА — радиочастотная катетерная абляция.
Са — кальций.
СЗРП — синдром задержки развития плода.
ССС — сердечно-сосудистая система.
СРБ — С реактивный белок.
ТТГ — тиреотропный гормон.
УИР — ускоренный идиовентрикулярный ритм.
ФВ — фракция выброса.
ФЖ — фибрилляция желудочков.
ФН — физическая нагрузка.
ХМ — холтеровское мониторирование.
ЧСС — частота сердечных сокращений.
ЭКГ — электрокардиограмма (электрокардиографический).
ЭХО КГ — эхокардиография.

Область применения

Протокол предназначен для использования в консультативно-диагностическом отделении, отделении патологии беременности, родильном, послеродовом отделении ФСПЦ ФГБУ «СЗФМИЦ» МЗ РФ.

Общие положения

Цель протокола: оптимизация тактики ведения беременности, родов и раннего послеродового периода у пациенток с ЖА для повышения качества оказания медицинской помощи.

Протокол разработан на основе международных и российских рекомендаций, доказательных данных по диагностике и лечению ЖА при беременности.

В настоящем протоколе используется шкала убедительности доказательств данных:

Шкала оценки убедительности доказательств

A	доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению
B	относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение
C	достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств
D	достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства в определенной ситуации
E	веские отрицательные доказательства: имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций

Введение

Нарушение сердечного ритма — это изменение основных электрофизиологических свойств сердца (автоматизма, возбудимости, проводимости), ведущее к нарушению координированного сокращения всего сердца или его отделов и проявляющееся изменением частоты, регулярности ритма сердца и проведения возбуждения по проводящей системе сердца.

Основными направлениями в ведении пациенток с нарушением ритма сердца являются диагностика возможных заболеваний ССС, бронхолегочной системы, предшествующих беременности, дисфункции щитовидной железы, электролитных нарушений и других

патологических состояний, способствующих расстройствам ритма сердца, с целью их последующей коррекции.

Необходимо устранить факторы, вызывающие аритмию: употребление алкоголя, никотина, кофеина; целесообразна коррекция психоэмоциональных перегрузок, направленных на уменьшения ощущений беспокойства, тревоги, страха. Во многих случаях выполнение вышеперечисленных мер оказывается достаточным для купирования ряда аритмий либо существенного снижения степени их клинических проявлений.

Известно, что большинство антиаритмических препаратов токсичны для плода, особенно в первом триместре беременности (тератогенное действие), хотя развитие других побочных эффектов при их приеме сохраняется и в более поздние сроки беременности.

В связи с отсутствием в России классификации лекарственных средств по критериям безопасности для плода целесообразно руководствоваться принятой в США классификацией, которая рекомендована FDA. В ней выделяют 5 категорий лекарственных средств (табл. 1).

Таблица 1

Классификация антиаритмических лекарственных препаратов по безопасности для плода (FDA, США, 2002; модификация ESC, 2011)

Категории	Определение	Антиаритмические препараты
А	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода	
В	Риск не доказан. По результатам рандомизированных контролируемых исследований у беременных фетотоксичность препарата не выявлена, но в эксперименте токсическое действие описано или по результатам эксперимента фетотоксичность не наблюдалась, но исследований у беременных не проводилось. Риск фетотоксичности есть, но он незначителен	Лидокаин, соталол, ацебутолол

Категории	Определение	Антиаритмические препараты
C	Риск не может быть адекватно оценен. Фетотоксичность препарата не была исследована в рандомизированных контролируемых исследованиях, или в экспериментах показано токсическое действие препарата. Потенциальный эффект препарата превышает риск фетотоксичности	Хинидин, дизопирамид, прокаинамид, флекаинид, пропafenон, пропранолол, метопролол, ибутилид, верапамил, дилтиазем, дигоксин, аденозин
D	В экспериментальных клинических исследованиях доказан риск для плода. Препарат расценивается как опасный, но может назначаться беременным по жизненным показаниям, а также в случаях неэффективности или невозможности использования препаратов, относящихся к классам А, В, С	Фениитоин, амиодарон, атенолол
X	Опасное для плода средство: негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери	

Для достижения цели протокол предлагает:

1. Спектр диагностических мероприятий для исключения структурной патологии сердца у беременных.
2. Методики для оценки вклада автономной регуляции сердца в аритмогенез.
3. Методики для выявления тревожных и тревожно-депрессивных невротических расстройств, личностных особенностей.
4. Лечебные мероприятия у беременных с ЖА без структурной патологии сердца:
 - выбор ААП согласно данным пробы с физической нагрузкой;
 - с учетом наличия или отсутствия тревожно-депрессивных невротических расстройств.
5. Рекомендации по способу родоразрешения у беременных с ЖА без структурной патологии сердца.
6. Ведение пациенток с ЖА без структурной патологии сердца в раннем послеродовом периоде.

Спектр диагностических мероприятий для выявления структурной патологии сердца у беременных с ЖА

При выявлении ЖА у беременных: жалобы на перебои/сердцебиения; неритмичный пульс при осмотре и аускультации, регистрация ЖА на ЭКГ покоя, синкопальные и пресинкопальные состояния.

1. ЭКГ (класс А).
2. ЭКГ по специальным протоколам (класс В) — ЭКГ высокого разрешения — для выявления/исключения АДПЖ, синдрома Бругада (однократно в НИЛ электрокардиологии).
3. ХМ ЭКГ (класс В).
 - Качественная оценка предполагает описательную характеристику — наличие одиночных, парных ЖЭК, мономорфных и полиморфных; УИР; пароксизмов неустойчивой/устойчивой ЖТ.
 - Количественная оценка — классификация R.J. Myerburg, et al., 1984, 2001.
 - Устойчивая и неустойчивая ЖТ — гемодинамически значимые показания к госпитализации в специализированное отделение (обсуждение РЧКА, имплантации ИКД).
4. ММ ЭКГ (класс С), в том числе с телеметрическим контролем, показано при выявлении ЖА в патологическом количестве (более 30 в час) и/или парных желудочковых эктопических комплексов, пароксизмов ЖТ, УИР, для выявления вариабельности ЖА, связи с физической и эмоциональной нагрузкой.
5. Эхокардиография (класс А) — для выявления структурных изменений сердца, нарушений гемодинамики, в том числе с оценкой критериев АДПЖ (2D-эхокардиография):

А) Большие критерии

- Регионарная акинезия, дискинезия или аневризма + один из следующих критериев (позднедиастолических):
 - $PLAX RVOT \geq 32$ (корректированный к размеру тела $[PLAX/BSA] \geq 19$ мм/мм²);

- PSAX RVOT ≥ 36 мм (корректированный к размеру тела [PSAX/BSA] ≥ 21 мм/мм²);
- или фракционное изменение площади ≤ 33 %.

Б) Малые критерии

- регионарная акинезия или дискинезия + один из следующих критериев (позднediaстолических):
 - PLAX RVOT ≥ 29 до ≤ 32 мм (корректированный к размеру тела [PLAX/BSA] ≥ 16 до 19 мм/мм²);
 - PSAX RVOT ≥ 32 до ≤ 36 мм (корректированный к размеру тела [PSAX/BSA] ≥ 18 до 21 мм/мм²);
 - или фракционное изменение площади ≥ 33 % до ≤ 40 %.
6. Проба с ФН (класс В) — проводится для уточнения вклада отделов ВНС в аритмогенез. В 1-м триместре используется протокол Брюса (до достижения субмаксимальной ЧСС), со 2-го триместра используется модифицированный протокол Брюса. Проба проводится при отсутствии акушерских противопоказаний.
7. Лабораторные показатели: креатинин, СРБ, калий, ТТГ (класс В) — для выявления сопутствующей патологии, которая может спровоцировать ЖА.

При обнаружении структурных заболеваний сердца (врожденных и приобретенных пороков, кардиомиопатий, систолической дисфункции ЛЖ (с фракцией выброса < 45 %)), каналопатий, а также сопутствующих заболеваний (дисгормональные и др.) — лечение согласно существующим рекомендациям.

Методики для оценки вклада автономной регуляции сердца в аритмогенез

А. ХМ (класс В).

Б. Проба с ФН (класс В).

Методики для выявления тревожных и тревожно-депрессивных невротических расстройств, личностных особенностей и нарушений отношения к беременности *

1. Психодиагностика — психологическое тестирование.
2. Ментальные стресс-тесты.
3. Консультация психолога/психотерапевта (класс С).

Лечебные мероприятия при ЖА без структурной патологии сердца

ЖЭ (одиночные, парные, моно-, полиморфные ЖЭК) — одно из наиболее часто диагностируемых у беременных нарушений ритма сердца, в том числе пароксизмы неустойчивой ЖТ и УИР. У многих из них она протекает бессимптомно и определяется только при случайной/плановой регистрации ЭКГ или при ХМ. Однако у части пациенток экстрасистолия может проявляться ощущениями перебоев в работе сердца, дискомфортом в грудной клетке, тревогой и беспокойством. Выявление (и устранение) патологических факторов, способствующих развитию нарушений ритма сердца, коррекция психоэмоционального статуса позволяют нивелировать или в значительной степени уменьшить субъективные ощущения, что часто снимает необходимость медикаментозной ААТ.

Назначение антиаритмических препаратов, в первую очередь кардиоселективных β -АБ, показано в редких случаях плохой субъективной переносимости экстрасистолии и у беременных с симпатозависимой желудочковой экстрасистолией, в сочетании с дисфункцией ЛЖ (потенциально опасная ЖА), **и только начиная со второго триместра беременности!**

Тактика ведения пациентки с ЖА и структурно нормальным сердцем будет зависеть не только от наличия или отсутствия арит-

* Валидны, представлены в виде приложения.

мии, но и от преобладания в аритмогенезе того или иного отдела ВНС. В случае выявления вагозависимых ЖА следует применять соталол (учитывая его свойства как ААП 3-го класса) под контролем ЧСС и АД:

- *соталол в начальной дозировке 40 мг 2–3 раза в день, максимальная доза — 200 мг/сут (класс С).*

Контроль безопасности и эффективности ААП желательно проводить с помощью ММ ЭКГ.

РЧКА показана в случае неэффективности/невозможности консервативной терапии или при приоритетном выборе пациентом метода антиаритмического лечения с использованием средств максимальной защиты плода (в том числе под контролем ЭХО КГ) по возможности во II триместре беременности (класс С).

А. Показания к назначению ААП

1. Нет симптомов, связанных с ЖА (класс С).
2. Симптомы, связанные с ЖА, не нарушающие обычную ежедневную активность пациента (класс С).
3. Симптомы, связанные с ЖА, нарушающие обычную ежедневную активность пациентки (класс С).
4. Симптомы, связанные с ЖА, при которых обычная ежедневная активность пациентки не возможна (класс А).

Оценка безопасности β-АБ

- Метопролола тартрат/сукцинат в минимальных терапевтических дозах с титрацией под контролем ЧСС и АД (класс А) (начальные дозы — 12,5–25 мг метопролола сукцината 1 раз в день, метопролола тартрата 2 раза в день).
- При применении метопролола тартрата/сукцината более 100 мг/сут — контроль доплерометрии для оценки маточно-плацентарного кровотока, ЧСС плода, исключение СЗРП, каждые 7–10 дней (класс С).
- Бисопролола гемифумарат/фумарат в начальной дозе 2,5 мг/сут, максимальная дозировка — 10 мг/сут (класс С).
- При отрицательной динамике со стороны плода уменьшение дозировки, замена ААП:

- соталол в начальной дозировке 40 мг 2–3 раза в сутки, максимальная доза 200 мг/сут (класс С);
- пропafenон в начальной дозировке 150 мг 3 раза в сутки (класс С);
- либо необходимость консилиума по вопросу досрочного родоразрешения (класс С).

Назначение амиодарона при ЖА без структурных поражений сердца не показано, однако в случае назначения амиодарона в другом медицинском учреждении его отмена возможна только после обсуждения на консилиуме.

Б. Лечебные мероприятия с учетом наличия тревожно-депрессивных невротических расстройств, особенностей личности

- Психокоррекция** после консультации психотерапевта/психолога (класс С).

Рекомендации выбора способа родоразрешения у беременных с ЖА без структурной патологии сердца

- При наличии ЖА, в том числе неустойчивой ЖТ/УИР и сохранной систолической функции ЛЖ (ФВ более 45%), нет противопоказаний к родам через ЕРП (класс В).
- Роды через ЕРП при сохранной систолической функции ЛЖ (ФВ более 45%) с ЖА/неустойчивой ЖТ/УИР требуют постоянного мониторинга ЭКГ в родах (класс В).
- Рекомендации кардиолога о необходимости адекватного обезболивания в родах (класс В).
- Возможность оперативного родоразрешения при прогрессировании ЖА с ухудшением гемодинамики (ФВ менее 45%) обсуждается на консилиуме (класс В).

** С учетом методов, которыми владеет специалист (психотерапевт/психолог), и индивидуальных особенностей пациентки.

Ведение пациенток с ЖА без структурной патологии сердца в раннем послеродовом периоде

- Пациентки с ЖА, не получавшие ААТ, родившие через ЕРП (либо кесарево сечение), в случае стабильного состояния могут быть выписаны на 3-и сутки (после кесарева сечения, выполненного не по кардиологическим показаниям, на 5-е), с рекомендациями контроля ХМ ЭКГ через 1 месяц после родоразрешения (класс С).
- Пациенткам с ЖА, получающим ААТ, до выписки из ФСПЦ должно быть проведено ХМ ЭКГ для решения вопроса о возможности отмены или необходимости коррекции дозы ААП (класс С).
- Пациентки с ЖА, получающие в качестве ААТ — β -АБ и соталол, в случае стабильного состояния со стороны ССС не нуждаются в подавлении лактации (класс С).
- Пациентки, получающие во время беременности в качестве ААТ амиодарон, в случае необходимости пролонгирования данной терапии в послеродовом периоде могут ее продолжить только при условии подавления лактации (класс С).

Источники информации

1. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. — М.: ВНОК, 2013.
2. Нарушение сердечного ритма при беременности: руководство для врачей / Стрюк Р.И. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
3. European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy // European Heart Journal (2011).
4. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // Journal of the American College of Cardiology. 2006;8:746-837.

5. Национальные рекомендации по определению риска и профилактики внезапной сердечной смерти 2012 // Клиническая практика. — 2012. — Т. 4. — С. 1–94.
6. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. — 2014 — Т. 2. № 106. — С. 6–71.
7. Myerburg R.J., Huikuri H.V., Castellanos A. Origins classification and significance of ventricular arrhythmias. In: Foundations of Cardiac Arrhythmias. Eds. P.M. Spooner, M.R. Rosen. New York–Basel: Marcel Dekker Inc. 2001;547-569.
8. Трешкур Т.В., Пармон Е. В., Демидова М.М. и соавт. Способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца. Патент № 2280402 выдан 27.07.2006 г., заявка № 2004111960 от 19.04.2004.
9. ESC 2012. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. 2012;1653-1654.
10. Трешкур Т.В., Цуринова Е.А., Тулинцева Т.Э., Пармон Е.В., Ильина Д.Ю. Поиск оптимального лечения желудочковых аритмий неишемического генеза у пациентов с тревожными расстройствами // Терапевтический архив. — 2012. — Т. 12. — С. 34–38.
11. Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Пармон Е.В., Цуринова Е.А., Овечкина М.А., Шляхто Е.В. Консервативная терапия неишемических желудочковых аритмий: опыт и перспектива // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2013. — Т. 5. — С. 58–66.
12. Трешкур Т.В. Дифференцированный подход к лечению желудочковых аритмий // Доктор Ру. — 2008. — Т. 3. — С. 14–19.
13. Голицын С.П. Устранение желудочковых аритмий и снижение риска смерти: всегда ли пути в одном направлении? // Сердце. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 4–11.
14. Цуринова Е. А., Попов С. В., Бернгардт Э. Р., Ананьева Н. И., Тихоненко В.М., Трешкур Т. В. Подбор антиаритмической терапии с помощью нового метода многосуточного телемониторирования электрокардиограммы // Вестник Аритмологии. — 2014. — Т. 75. — С. 29–34.

Согласовано:
Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.
М.А. Карпенко _____
« » 2016г.

Утверждено:
Генеральный директор ФГБУ
«СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
В.В. Ибрагимов _____
2016г.



ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

Дифференциальная диагностика тромбоцитопении при беременности.

Тактика ведения

Протокол утвержден на заседании № 1 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 12.02.2016г.

Санкт-Петербург

2016г

Область применения

Протокол ведения больных «Дифференциальная диагностика тромбоцитопении при беременности. Тактика ведения» предназначен для применения в системе здравоохранения Российской Федерации.

Список сокращений

- АА — апластическая анемия.
АДФ — аденозиндифосфат.
АЛТ — аланинаминотрансфераза.
АСТ — аспартатаминотрансфераза.
АФЛС — антифосфолипидный синдром.
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.
ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин.
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.
ГКС — глюкокортикостероиды.
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.
ИТП — иммунная тромбоцитопения.
ЛПЗ — лимфопролиферативные заболевания.
МДС — миелодиспластический синдром.
МКЦ — мегакариоциты.
ПЦР — полимеразная цепная реакция.
Rh-фактор — резус-фактор.
РКМФ — растворимые комплексы фибрин-мономер.
СЗП — свежезамороженная плазма.
СКВ — системная красная волчанка.
ТПО — тиреоидная пероксидаза.
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота.
CMV — цитомегаловирус.
HELLP-синдром.
HIV — вирус иммунодефицита человека.

HCV — вирусный гепатит С.

EBV — вирус Эпштейна–Барр.

1. Методология разработки клинических рекомендаций

1.1. Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором более 0,3;
- поиск в электронных базах данных.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

1.2. Методология разработки рекомендаций

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций.

При отборе публикаций, как источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций. На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости рекомендаций в соответствии с уровнем доказательности (табл. 1).

Таблица 1

Причины и относительная частота тромбоцитопении при беременности

	Специфичная для беременности	Неспецифичная для беременности
Изолированная тромбоцитопения	Гестационная тромбоцитопения (70–80%)	Первичная ИТП (1–4%). Вторичная ИТП (менее 1%)*. Индукцированная лекарственными препаратами**. Тип IIb болезни Виллебранда (von Willebrand)**. Врожденная тромбоцитопения**
Тромбоцитопения, ассоциированная с системными заболеваниями	Тяжелая преэклампсия (15–20%) HELLP-синдром (менее 1%) AFLP (менее 1%)	ТТП/ГУС**. Системная красная волчанка**. Антифосфолипидный синдром**. Вирусные инфекции (HIV, HCV, EBV, CMV)**. Патология костного мозга**. Дефициты питания. Секвестрация в селезенке (заболевания печени, тромбоз портальной вены, болезни накопления и др.)**. Заболевания щитовидной железы**

* Вторичная ИТП включает изолированную тромбоцитопению, вторичную к некоторым инфекциям (HIV, HCV, *H. pylori*) или другим системным заболеваниям, таким как СКВ. ** Редко (вероятно, менее 1%). *Адаптировано из Gernsheimer T., James A.H., Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy // Blood. 2013;121(1):38-47*

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points — GPPs)

Доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

1.3. Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внутренняя экспертная оценка;
- внешняя экспертная оценка.

Введение

Тромбоцитопения (определяемая как снижение тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$) является второй после анемии наиболее распространенной гематологической патологией, наблюдаемой при беременности у 6,6–11,6% женщин. Количество тромбоцитов менее 100 К является определением тромбоцитопении, адаптированным в соответствии с рекомендациями International Working Group, и наблюдается только у 1% беременных женщин.

Роль гематолога состоит в:

- определении причины тромбоцитопении;
- консультировании лечения тромбоцитопении;
- помощи в оценке риска для матери и плода.

Целью данных рекомендаций является улучшение диагностики и проведение адекватной терапии, купирующей геморрагические проявления болезни и повышающей качество жизни пациентов.

Причины тромбоцитопении у беременных

Гематологи, как правило, привлекаются для консультирования беременных при одном из трех возможных сценариев развития событий:

- 1) предсуществующая тромбоцитопения — наиболее часто — иммунная тромбоцитопения (ИТП);



Рисунок 1. Причины тромбоцитопений у беременных

- 2) снижение количества тромбоцитов или впервые выявленная тромбоцитопения во время беременности, которая может быть или не может быть связана с беременностью;
- 3) острое развитие ТП применительно к развившейся тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрому (гемолиз, повышение печеночных ферментов, низкое количество тромбоцитов) или AFLP (острый жировой гепатоз).

Снижение количества тромбоцитов или впервые выявленная тромбоцитопения во время беременности: гестационная тромбоцитопения

- Количество тромбоцитов при нормальной беременности оставляет $109\text{--}340 \times 10^9/\text{л}$ (К). Наиболее распространенный тип тромбоцитопении при беременности — гестационная тромбоцитопения, которая, как правило, не сопровождается повышенной кровоточивостью и не представляет опасности для матери и ребенка. Встречается от 1 : 1000 до 1 : 10000 беременных (5–8% от всех беременностей). Составляет около 70–80% тромбоцитопении при беременности и в типичных случаях характеризуется тромбоцитопенией более 70 К (обычно более 100 К). В 75% случаев возникает в позднем втором и третьем триместрах. К окончанию третьего триместра количество тромбоцитов уменьшается в среднем на 10%.
- Механизмы развития неизвестны, но постулируется гемодилуция или ускоренный клиренс тромбоцитов.
- Не существует подтверждающих данное состояние тестов; является диагнозом исключения.
- Не нуждается в специфическом лечении, но количество тромбоцитов менее 70 К ($70 \times 10^9/\text{л}$) требует дополнительного обследования для исключения альтернативной этиологии.
- В типичных случаях разрешается в течение 7 недель после родоразрешения, но может повторяться во время последующих беременностей. Характерна нормализация количества тромбоцитов через 24–72 часа после родов.
- Не связана с неонатальной тромбоцитопенией.

По степени тяжести выделяют гестационную тромбоцитопению:

- легкой степени — $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$;
- средней степени — $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$;
- тяжелой степени — $< 50 \times 10^9/\text{л}$.

Осложнения в виде геморрагического диатеза наблюдаются у 10% беременных с гестационной тромбоцитопенией.

Контроль за количеством тромбоцитов во время беременности проводится при их снижении ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ с периодичностью:

- до 28 недель — 1 раз в месяц;
- после 28 недель — 1 раз в 2 недели;
- после 36 недель — 1 раз в неделю;
- после родоразрешения через 1–3 месяца.

Иммунная тромбоцитопения

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) характеризуется изолированной тромбоцитопенией менее $100 \times 10^9/\text{л}$, сопровождающейся геморрагическим синдромом петехиально-пятнистого типа различной степени выраженности. В 2008 г. Международным консенсусом по диагностике и лечению ИТП идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру или болезнь Верльгофа было предложено называть первичной иммунной тромбоцитопенией.

Механизмы, лежащие в основе ИТП

В качестве механизмов, принимающих участие в развитии иммунной тромбоцитопении, рассматриваются:

- аутоиммунные механизмы: причина возникновения аутореактивности неизвестна. Продукция антитромбоцитарных антител аутореактивными В-лимфоцитами, направленными против гликопротеинов тромбоцитов IIb/IIIa и/или Ib/IX, приводит к интенсивному клиренсу опсонизированных тромбоцитов активированными макрофагами и дендритными клетками селезенки и/или печени (отмечается снижение продолжительности жизни тромбоцитов

с 6,9–9,9 дня до 0,34–2,9 с увеличением обмена тромбоцитов до 4,9 раза). Кроме того, антитромбоцитарные антитела подавляют мегакариопоэз в костном мозге, снижая продукцию тромбоцитов.

- Т-клетки играют важную роль в патогенезе ИТП. Происходит изменение фенотипического профиля Т-клеток, отражающее преобладание провоспалительных Th1-клеток, отмечается олигоклональный профиль Т-клеток, при этом Т-клетки могут взаимодействовать непосредственно с тромбоцитами и мегакариоцитами костного мозга. И наконец, накоплены данные о снижении количества и функции регуляторных Т-клеток, так называемых CD4+CD25+ регуляторных Т-клеток. Патология антигенпрезентирующих клеток и мезенхимальных стволовых клеток также может играть определенную роль в патогенезе ИТП [10];
- дисрегуляция тромбопоэтина (ТПО). ТПО — главный цитокин, который регулирует продукцию тромбоцитов и вовлечен почти в каждый этап развития мегакариоцитов, предотвращающий апоптоз, индуцирующий мобилизацию стволовых клеток, стимулирующий пролиферацию и линейную дифференцировку МКЦ и активирующий сигнальный путь JAK/STAT. Показано формирование относительного дефицита эндогенного ТПО у пациентов с ИТП, что приводит к снижению их продукции в костном мозге.

Клинические проявления

Клинические проявления зависят от степени тромбоцитопении и наиболее часто отмечаются при уровне тромбоцитов $< 20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$. Четкой корреляции между только уровнем тромбоцитов и риском развития кровотечений нет, но риск развития спонтанных настораживающих кровотечений увеличивается при уровне тромбоцитов 50 К и менее. Собственно, на риске развития кровотечений различной степени тяжести строятся общие подходы к терапии.

Таблица 2

Клинические симптомы ИТП у взрослых в зависимости от количества тромбоцитов (по Neylon A.J., et al. // Br J Haematol. 2003;122: 966-974)

Симптомы	Количество тромбоцитов			
	0–9 × 10 ⁹ /л (n = 114)	10–19 × 10 ⁹ /л (n = 51)	20–29 × 10 ⁹ /л (n = 26)	30–49 × 10 ⁹ /л (n = 54)
Кровотечение	18 (16%)	6 (12%)	4 (15%)	2 (4%)
Пурпура	75 (66%)	34 (67%)	12 (46%)	23 (43%)
Бессимптомно	21 (18%)	11 (22%)	10 (38%)	29 (54%)

Чаще всего это спонтанный или посттравматический кожный и слизистый геморрагический синдром (единичная или генерализованная петехиальная сыпь и экхимозы), кровотечения из слизистых (носовые и десневые кровотечения, мено- и метроррагии, реже — желудочно-кишечные кровотечения и гематурия). Частота жизнеугрожающих субарахноидальных кровоизлияний не превышает 0,5%. Тяжелый геморрагический синдром, развивающийся при количестве тромбоцитов более 30,0 × 10⁹/л, требует поиска дополнительных причин кровоточивости (коагулопатия, патология сосудов). Необходимо учитывать также сопутствующую патологию, в том числе врожденные коагулопатии, прием лекарственных препаратов, нарушающих гемостаз (антикоагулянты, дезагреганты), инфекции, увеличивающие потребность в тромбоцитах.

Диагноз ИТП является диагнозом исключения. Для диагностики ИТП необходимо проведение полного комплексного обследования, исключающего вторичную иммунную тромбоцитопению при ряде других аутоиммунных заболеваний (СКВ, АФЛС, ЛПЗ), тромбоцитопению при неиммунной патологии (например, острый лейкоз, МДС, ПНГ) и другие болезни и состояния, сопровождающиеся снижением тромбоцитов.

Определение антитромбоцитарных антител надежно не позволяют выделить первичную ИТП, которая **является диагнозом исключения**.

Классификация

1. По характеру и выраженности геморрагического синдрома (классификация ВОЗ):

- 0-й степени — нет кровотечений;
- 1-й степени — минимальные кровотечения после травмы;
- 2-й степени — спонтанные кровотечения, которые сами прекращаются;
- 3-й степени — спонтанные, клинически значимые кровотечения;
- 4-й степени — тяжелые, жизнеугрожающие кровотечения.

Фазы ИТП

- Впервые диагностированная.
- Персистирующая (3–12 месяцев).
- Хроническая (> 12 месяцев).

Критерии диагностики ИТП

Для диагностики ИТП необходимо проведение полного комплексного обследования, методы которого в связи с отсутствием «золотого стандарта» диагностики разделяются на основные и потенциально информативные и исследования с недоказанной информативностью (табл. 3).

Таблица 3

Первоначальная диагностика ИТП у взрослых и детей

Основное первоначальное обследование	
<ul style="list-style-type: none"> • Анамнез заболевания. • Семейный анамнез. • Физикальное обследование. • Общий клинический анализ крови. • Морфологическая оценка клеток крови при цитологическом исследовании мазка. • Подсчет тромбоцитов (по Фонию). • Количество ретикулоцитов. • Количество иммуноглобулинов сыворотки крови 	<ul style="list-style-type: none"> • Группа крови и резус-фактор. • Прямой антиглобулиновый тест Кумбса. • <i>Helicobacter pylori</i>. • HIV. • HCV. • Цитологическое исследование костного мозга (в случае подозрения на гемобластоз, а также при рецидивирующих и резистентных формах ИТП)

Потенциально информативные исследования	
<ul style="list-style-type: none"> • Специфические антитела к гликопротеинам тромбоцитов. • Антифосфолипидные антитела (IgM и IgG, включая волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипинам (для исключения АФЛС). • Антитиреоидные антитела (ТПО) и функция щитовидной железы 	<ul style="list-style-type: none"> • Антинуклеарные антитела • ПЦР на ЦМВ и парвовирус
Исследования с недоказанной информативностью	
<ul style="list-style-type: none"> • Уровень эндогенного тромбозтина. • Ретикулярные (сетчатые) тромбоциты. • Ассоциированные с тромбоцитами иммуноглобулины 	<ul style="list-style-type: none"> • Исследование длительности жизни тромбоцитов. • Время кровотечения. • Сывороточный комплемент

Основные положения — рекомендации по диагностике ИТП в период беременности

Обследование беременной пациентки с ИТП не отличается от такового в случае небеременной пациентки за исключение проведения дифференциального диагноза тромбоцитопении как симптома гестационной тромбоцитопении, преэклампсии, HELLP-синдрома, ДВС, недостаточности фолиевой кислоты, обширного кровотечения в родах, острого жирового гепатоза, антифосфолипидного синдрома (данная исследовательская работа была опубликована в сети Интернет в электронной версии журнала Blood Provan D., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia // Blood. Prepublished October 21 2009; doi: 10.1182/blood-2009-06-2255565).

Таблица 4

Основные лабораторные тесты для оценки ИТП во время беременности

Рекомендуемые тесты	<ul style="list-style-type: none"> • Общий клинический анализ крови. • Морфологическая оценка клеток крови при цитологическом исследовании мазка. • Подсчет тромбоцитов (по Фонию). • Количество ретикулоцитов. • Печеночные тесты. • Скрининг вирусных инфекций (HIV, HCV, HBV)
---------------------	--

Тесты при наличии клинических показаний	<ul style="list-style-type: none"> • Антифосфолипидные антитела (IgM и IgG, включая волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипинам (для исключения АФЛС). • Антиядерные антитела (ANA). • Антиреолоидные антитела (ТПО) и функция щитовидной железы. • Тест на <i>H. Pylori</i>. • ДВС- тестирование — протромбиновое время, АПТВ, фибриноген, продукты деградации фибриногена/фибрина, Д-димеры. • Исключение типа ПВ болезни Виллебранда*. • Прямой антиглобулиновый тест Кумбса**. • Количественное определение иммуноглобулинов сыворотки крови***
Нерекомендуемые тесты	<ul style="list-style-type: none"> • Антитромбоцитарные антитела. • Цитологическое исследование костного мозга (в случае подозрения на гемобластоз, а также при рецидивирующих и резистентных формах ИТП). • Уровень эндогенного тромбопоэтина
<p>* Проводится, если имеются указания на кровотечения, семейный анамнез тромбоцитопении или не отвечает на терапию ИТП. ** Используется для исключения аутоиммунной тромбоцитопении (синдрома Эванса), если сочетается с анемией и ретикулоцитозом. *** При наличии рецидивирующих инфекций, низкий уровень иммуноглобулинов может выявить ранее не диагностированный иммунодефицит (так называемый общий переменный иммунодефицит)</p>	

Рядом авторов было показано, что уровень ТПО при ИТП был значительно выше, чем при гестационной тромбоцитопении, и у небеременных женщин с ИТП, и в среднем составил 1283 пг/мл, 187 пг/мл и 88 пг/мл соответственно, что предполагает различный патогенез тромбоцитопении у беременных и позволяет рассматривать ТПО как надежный маркер ИТП у беременных (Zhang X., Zhao Y., Li X., et al. Thrombopoietin: a potential diagnostic indicator of immune thrombocytopenia in pregnancy // *Oncotarget*. 2016;7(7):7489-96. doi: 10.18632/oncotarget.7106).

К тяжелой ИТП принято относить случаи, сопровождающиеся симптомами кровотечения в дебюте заболевания, требующие заместительной терапии, или в случае возникновения новых кровотечений на фоне лечения, требующие заместительной терапии.

Диагноз рефрактерной ИТП устанавливают при:

- невозможности получения ответа или полного ответа на терапию после спленэктомии;
- отсутствие ответа после спленэктомии и необходимость медикаментозного лечения с целью минимизации клинически значимых кровотечений.

При этом обязательно повторное обследование для исключения других причин тромбоцитопении и подтверждения диагноза ИТП.

Таблица 5

Критерии дифференциальной диагностики ГТ и ИТП

Критерии	Гестационная тромбоцитопения	Первичная иммунная тромбоцитопения
% тромбоцитопении при беременности	75%	3%
Обычное время начала во время беременности	С конца 2-го, в 3-м триместре	В любое время
Клиническое течение во время беременности	Как правило, бессимптомное	Повышенный уровень спонтанного кровотечения при количестве тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$
Риск кровотечения	Низкий	Высокий в первые 24–48 часов после родов
Тромбоцитопения вне беременности	Отсутствует	Возможна
Количество тромбоцитов с указанием диагноза	$\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, крайне редко $40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$	$< 100 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоцитопения у новорожденного	Нет	Возможна
Послеродовое разрешение	Да	Возможно
Лечение	Не показано	Показано

Лечение

Основная цель терапии ИТП — купирование геморрагического синдрома путем нормализации или повышения тромбоцитов до безопасного уровня. Безопасным считается количество тромбоцитов от $50,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше, что обеспечивает удовлетворительное качество жизни больного без спонтанной кровоточивости.

Терапия ИТП должна быть основана на индивидуальном подходе, который обусловлен не только количеством тромбоцитов, но и выраженностью геморрагического синдрома и планируемыми хирургическими вмешательствами и др. Количество тромбоцитов $< 20 \text{ К}$ увеличивает риск спонтанных кровотечений, кроме того, беременные с быстрым снижением количества тромбоцитов должны наблюдаться более часто, чем беременные с низким, но стабильным уровнем тромбоцитов (С). Нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) необходимо избегать в качестве анальгезии после родов/операции из-за увеличения риска кровотечений при тромбоцитах $< 80 \times 10^9/\text{л}$.

Синдром тромбоцитопении регистрируется у 10% беременных женщин, и около 30% из них требуют назначения дополнительной терапии.

Целью перинатального лечения является обеспечение к началу родов удовлетворительного количества тромбоцитов у матери. Беременность больным ИТП не противопоказана, но ее планирование является одним из важнейших условий ее благополучного течения. У беременных с ИТП в анамнезе может развиваться рецидив заболевания. Начало беременности должно происходить в состоянии клинической компенсации, т. е. при отсутствии геморрагического синдрома и количестве тромбоцитов выше $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$. Она должна достигаться на предыдущих этапах лечения либо на поддерживающем лечении.

Женщинам с тяжелой, резистентной формой ИТП необходимо пройти адекватный курс терапии до беременности и планировать ее наступление на период ремиссии или клинико-гематологической компенсации основного заболевания. При тяжелых и рефрактерных

формах ИТП беременность сопряжена с повышенным риском кровотечений для матери и ребенка, о чем следует предупреждать пациентов.

Не показано прерывание беременности без акушерских показаний.

Таблица 6

Дифференциальный диагноз состояний, сопровождающихся тромбоцитопенией при беременности

Показатели	Пре-эклампсия	HELLP-синдром	ИТП	ОЖГ	аГУС	АФЛС	СКВ
Гипертензия	+++	+++	+	++	+	+/-	++
Протеинурия	+++	+++	+/-	+++	+/-	+/-	+++
Боль в верхнем отделе живота	+/-	+++	+/-	+/-	++	+/-	+/-
Неврологические проявления	+	+	++	+/-	+	+	+
Тромбоцитопения	+	+++	+++	+++	+	+	+
Гемолиз	+/-	+++	+++	+++	+	+/-	+
Почечная дисфункция	+/-	+	+	+++	++	+/-	++
Повышение трансаминаз	+	+++	+/-	+/-	+++	+/-	+
ДВС	+/-	+	+/-	+/-	+++	+/-	+/-
Пик заболеваемости	T3	T3	T2, T3	Послеродовый период	T3	В любое время	В любое время

ИТП — иммунная тромбоцитопения; АФЛС — антифосфолипидный синдром; аГУС — гемолитико-уремический синдром; ОЖГ — острый жировой гепатоз; СКВ — системная красная волчанка. +/- — иногда (0–20%); + — пол (20–50%); ++ — слабоположительный (50–80%); +++ — резко положительный (80–100%)

Ведение беременности у женщин с ИТП и другими тромбоцитопениями. Все женщины с ИТП и другими тромбоцитопениями должны наблюдаться совместно гинекологом и гематологом. Частота

динамического наблюдения беременной с тромбоцитопенией определяется клиническим состоянием. Она возрастает с приближением сроков родоразрешения. При подозрении на гестационный генез тромбоцитопении мониторинг показателей крови следует осуществлять с периодичностью наблюдения у гинеколога в среднем 1 раз в месяц. При подозрении на ИТП это зависит от клинических проявлений, степени тромбоцитопении и темпов снижения тромбоцитов.

Показания к назначению терапии

Целью назначения лечения является повышение количества тромбоцитов до минимального уровня, обеспечивающего безопасность вынашивания и проведения всех необходимых процедур. Терапия показана: в период 1–2-го триместра при наличии клинических проявлений геморрагического диатеза, при снижении количества тромбоцитов ниже $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ (С) или с целью увеличения количества тромбоцитов до безопасного для проведения процедур (оперативные вмешательства, анестезия и пр.) уровня.

- Женщины с отсутствием проявлений геморрагического диатеза и числом тромбоцитов более 30 К не требуют дополнительной терапии до 36 недель беременности (или раньше, если родоразрешение неизбежно).
- Если число тромбоцитов менее 30 К или имеются клинические проявления геморрагического диатеза, первой линией терапии являются оральные ГКС или в/в иммуноглобулин G (IVIg).
- У беременных предпочтение следует отдавать преднизолону перед дексаметазоном, который более легко проникает через плаценту.
- Рекомендуемой стартовой дозой ГКС является 0,25–0,5 мг/кг/дн, нет доказательств, что более высокие дозы (1–2 мг/кг/дн) являются лучшими.
- Терапия подбирается для поддержания безопасного количества тромбоцитов.

Нет необходимости назначать какую-либо специфическую терапию беременным при уровне тромбоцитов выше $50,0 \times 10^9/\text{л}$, а также при $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома.

Терапия

Лечение ИТП у беременных сходно с лечением ИТП в общей популяции.

Более агрессивное вмешательство может потребоваться для достижения более высокого уровня тромбоцитов (например, для безопасного проведения эпидуральной анестезии при уровне тромбоцитов 70–100 К). В то же время необходимо внимательно оценивать побочные эффекты применяемых лекарственных препаратов. Так, ГКС увеличивают риск гипертензии/преэклампсии, преждевременного разрыва околоплодных оболочек, остеопороза (Palta A., et al. // J Obstet Gynaecol. 2015 [Epub ahead of print]). Необходимо достигнуть целевого успеха с минимальной токсичностью, особенно на фоне длительной терапии ГКС, индивидуализировать терапию, основываясь на оценке риска кровотечений.

Таблица 7

Рекомендуемые «безопасные» уровни тромбоцитов для хирургических вмешательств

Клинические ситуации	Количество тромбоцитов × 10 ⁹ /л
Общая стоматология	Более и равно 10
Экстракции зубов	Более и равно 30
Региональная дентальная анестезия	Более и равно 30
Хирургические вмешательства	
Малые	Более или равно 50
Большие	Более или равно 80
Беременность	
Вагинальное родоразрешение	Более 50
Кесарево сечение	Более 80
Спинальная/эпидуральная анестезия	Более 80

Препаратами 1-й линии у женщин с впервые диагностированной ИТП и при рецидивах являются ГКС или ВВИГ. Преднизолон назначается в дозе 0,5–2 мг/кг/сут (или в малых дозах 10–30 мг/сут) *per os* 2–4 недели (ответ около 70–80%). Ответ развивается в сроки 4–14 дней,

достигая пика на 7–28-й день. Пересчет на другие ГКС производится таблетка на таблетку. При использовании препаратов для внутривенного введения общая доза не подлежит перерасчету. Лечение ГКС направлено на купирование геморрагического синдрома и минимальное повышение тромбоцитов до безопасной концентрации $20\text{--}30,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше. Назначение ГКС нежелательно до срока 16 недель. Возможно применение высоких доз ГКС, наиболее часто используется метилпреднизолон 1 г (30 мг/кг) в/в 1–7 день (ответ около 90–95%, долговременный — у 5–30%). Имеется опыт использования дексаметазона 40 мг/день (80 табл. по 0,5 мг) 4 дня каждые 2–4 недели (ответ приблизительно у 85%, долговременный — около 20–40%). Не рекомендуется повышать дозу ГКС при неэффективности стандартных доз в течение 3–4 недель. В этих случаях следует отменить гормоны максимально быстро и перейти на иную терапию. Следует помнить о побочных эффектах ГКС-терапии: инфекции, сахарный диабет, гипертензия, отеки, гипокалиемия, поражение ЖКТ, надпочечниковая недостаточность, остеопороз (Provan D., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia // Blood. 2010;115(2):168-186). У пациентов с положительным эффектом от ГКС в анамнезе лечения хронической ИТП эту терапию можно использовать, начиная ее за 3–4 недели до предполагаемых родов.

Высокие дозы в/в IgG (габриглобин, иммуновенин, гамимун, гумунекс, привиджен) вводятся в однократной дозе 800–1000 (2000) мг/кг массы тела, которую можно повторить в течение трех дней или в дозе 0,4 г/кг/день 2–5 дней. В качестве механизмов действия рассматриваются эффекты гуморального и клеточного иммунитета, снижение клиренса опсонизированных тромбоцитов и увеличение клиренса антитромбоцитарных антител через Fc γ RIII на макрофагах и дентритных клетках.

Можно сочетать в/в IgG с ГКС (метилпреднизолон 20 мг/день). Длительные ответы, как правило, отсутствуют, и тромбоцитопения возвращается в течение 2–4 недель. 65% пациентов достигают уровня тромбоцитов более 100 К, 85% — более 50 К, 30% больных остаются рефрактерными. В связи с этим препарат используется

главным образом в ургентных ситуациях и в качестве подготовки к родам/оперативному вмешательству. Наиболее частыми побочными явлениями являются миалгии, лихорадка, головная боль — у 30% пациентов, может быть похожа на ОНМК. Нередко развитие острой почечной недостаточности, асептического менингита, тромботических осложнений. Повторное введение препарата может не быть столь успешным и продолжительным, как первое.

В I–II триместрах беременности в качестве экстренной помощи при неэффективности ВВИГ и ГКС еще возможно проведение спленэктомии, которая может быть проведена лапароскопическим или трансабдоминальным доступом. Осложнения и летальность при лапаротомической спленэктомии составляют — 13 и 1%, а при лапароскопическом доступе — 9,6% и 0,2% соответственно. В то же время тромбозы портальной системы, как послеоперационные осложнения, при лапароскопии достигают 55%, а лапаротомии — только 13%. Нельзя забывать и о риске развития генерализованных инфекций (*Streptococcus pn.*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus infl.*), что требует вакцинаций пациентов за 2 недели до запланированного оперативного вмешательства. Ответ отмечается приблизительно у 2/3 пациентов с ИТП. В некоторых центрах разработана и применяется методика порциональной внутриселезеночной эмболизации с абляцией до 70% паренхимы органа с уровнем ответа 57%, коротким временем до ответа (10–15 дней) и поддержанием ответа с медианой времени до рецидива 10 лет (Partial Splenic Embolization For The Treatment Of Steroid-Resistant Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Nakaseko, et al., 2013, ASH, abstr. 3543). Женщин репродуктивного возраста с ИТП и количеством тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ после проведения спленэктомии и отсутствии эффекта от другого лечения следует предупредить об опасности вынашивания беременности для здоровья и жизни.

Сохранение или усугубление тромбоцитопении в III триместре и непосредственно перед родоразрешением требует интенсификации программ терапии: введение ВВИГ в дозе 2 г/кг (2–5 инфузий) или ГКС-терапия средними или малыми дозами короткими курсами. Возможно проведение очень короткого (7–10-дневного) курса лече-

ния оральным преднизолоном (60 мг — 50 мг — 40 мг — 30 мг — 25 мг — 20 мг — 15 мг — 10 мг — 5 мг — отмена), быстро купирующим геморрагический синдром и улучшающим состояние пациентки. Спленэктомия в этот период неприменима.

Таблица 8

Терапевтические опции для лечения ИТП во время беременности

Линия терапии	Препараты
Первая линия	Пероральные кортикостероиды (С или D) Внутривенные иммуноглобулины (С)
Вторая линия терапии (для рефрактерной ИТП)	Комбинация ГКС и в/в иммуноглобулина Спленэктомия (Т2)
Третья и далее линии терапии	
Относительно противопоказаны	Анти-D иммуноглобулин* Азатиоприн (имуран) (D)**
Не рекомендуются, однако использование при беременности описано	Циклоспорин А (С) Дапсон (С) Агонисты рецептора тромбопоэтина (С) Ритуксимаб (С)
Противопоказаны	Микофенолата мофетил (селлсепт) (С) Циклофосфамид (D) Винка алкалоиды (D) Даназол (X)
* Не зарегистрирован в РФ; ** используется для лечения других заболеваний во время беременности	

Последующая терапия ИТП включает азатиоприн, циклоспорин А, дапсон, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, ритуксимаб, гидроксихлорохин (ИТП при СКВ, первичная ИТП с АНФ более 1/160).

Азатиоприн (имуран) — Т-клеточный иммунодепрессант, может оказаться полезным у пациентов, не отвечающих на другие виды терапии, обычно требуется продолжительный курс лечения, назначается в стартовой дозе 150 мг/сут и разворачивает свой эффект в течение 2–3 мес.

Циклоспорин А у пациентов с ИТП эффективен в качестве монотерапии или в комбинации с преднизолоном (В).

Ритуксимаб — моноклональное антитело, направленное на кластер дифференцировки зрелых В-лимфоцитов CD 20, отве-

чающих за образование антитромбоцитарных антител. Обычно используется в дозе 375 мг/м² в/в капельно под строгим врачебным контролем, 1 раз в неделю № 4, может быть эффективен в стандартной дозе 100 мг/сут. Стандартная доза и кратность введения не установлены. Продолжительность ответа от 2 мес. у частично ответивших до 5 лет у 15–20% больных, общий уровень ответа у 62,5% пациентов от 2–48 мес., короткий интервал до достижения ответа (< 20 дней) (1–6 недель). Препарат противопоказан при гепатите В (противовирусная терапия), отмечена сниженная продукция антител в ответ на вакцинацию у спленэктомизированных пациентов, риск тяжелых инфекций, по данным французского регистра, составил 5 случаев на 100 пациентов в год, у 5% развивается гипогаммаглобулинемия. В общем показано, что препарат хорошо переносится, не имея 4-й степени нежелательных эффектов. Предикторами длительной ремиссии может быть короткий интервал до достижения ответа (менее 20 дней) и достижение количества тромбоцитов более 100 К на фоне терапии.

Агонисты тромбоцетиновых рецепторов. Клинические данные от использовании ромиплостима во время беременности отсутствуют, однако в последние годы копятя данные об использовании их для лечения ИТП у беременных, рефрактерных к стандартной терапии. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат может быть использован в случае жесткой необходимости. Стимуляторы (агонисты) рецепторов тромбоцетина показали себя как самые эффективные и безопасные препараты для лечения ИТП как у взрослых, так и у детей с 12 мес. (Bussel J.B., et al. Randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia // Blood. 2011 Jul7;118(1):28-36).

Описано применение ромиплостима в период подготовки к родам/оперативному вмешательству и у женщин с ИТП, не ответивших на стандартную терапию, особенно в случае хронической ИТП (существовала до беременности). Препараты также могут быть использованы после окончания беременности при наличии клинических проявлений, данных о проникновении препарата ромиплостим в грудное молоко нет.

Агонист тромбопоэтиновых рецепторов	Приблизительная степень ответа	Приблизительное время до ответа
Эльтромбопаг Внутри ежедневно по 25–75 мг	Число тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ на 43-й день проведения исследования: 70% (доза 50 мг), 81% (доза 75 мг)	Увеличение числа тромбоцитов наблюдалось на 15-й день у $> 80\%$ пациентов независимо от дозы
Ромиплостим Еженедельно по 1–10 мкг/кг подкожно	Общий ответ: не подвергавшиеся спленэктомии: 88%, перенесшие спленэктомию: 79%	1–4 недели (у пациентов с числом тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ до достижения значений $> 50 \times 10^9/\text{л}$)

К нежелательным явлениям не менее чем у 20% пациентов относятся головная боль, повышение уровня ретикулина в костном мозге, усиление степени тромбоцитопении после прекращения лечения, тромбоз, при использовании эльтромбопага также ЖК-симптомы (тошнота, рвота, диарея у 14%), повышение уровня АЛТ и АСТ, билирубина (до 10%).

Одной из возможных схем применения ромиплостима может быть протокол Массачусеттского госпиталя общей практики.

Модель пациента	Терапия ромиплостимом
Стабильный, отвечающий на лечение пациент после ГКС	Начало терапии ромиплостимом: 1 мкг/кг. Повышение дозы на 1 мкг/кг еженедельно в соответствии с инструкцией
Стабильный, но резистентный пациент	Начало терапии: 3 мкг/кг. После 2-й недели: возможно повышение на 2 мкг/кг еженедельно
Тяжелый пациент	10 мкг/кг в течение 2–4 недель. Если нет эффекта — не продолжать терапию

Агонисты ТПОР могут использоваться в комбинации с низкими дозами ГКС (10 мг/сут), ритуксимабом.

Родоразрешение при ИТП

Принимая во внимание трудности в предсказании тяжелой тромбоцитопении у новорожденного и очень низкий риск внутри-

черепных кровоизлияний (менее 1,5%) и смертности (менее 1%), способ родоразрешения должен определяться по акушерским показаниям. Для нормального родоразрешения без кровопотери необходимо количество тромбоцитов выше $50,0 \times 10^9/\text{л}$. При ИТП при беременности не доказано преимущественное родоразрешение путем кесарева сечения. При проведении кесарева сечения профилактика тромбозов гепарином проводится при уровне тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$.

При выборе анестезиологического пособия для больных предпочтительнее регионарная анестезия, однако при снижении числа тромбоцитов возрастает риск эпидуральной гематомы и неврологических осложнений. Минимальное количество тромбоцитов неизвестно и может отличаться в различных лечебных учреждениях, однако большинство анестезиологов предпочитают проводить региональную анестезию при количестве тромбоцитов более $75-80 \times 10^9/\text{л}$. При более низком уровне тромбоцитов рекомендуется проведение консилиума для оценки риска развития эпидуральной гематомы. Проведение метода оценки гемостаза (например, тромбоэластограммы) нецелесообразно.

Несмотря на то что только трансфузии тромбоцитов при ИТП неэффективны, если адекватное количество тромбоцитов не достигнуто и роды неизбежны, следует использовать переливание тромбоцитов вместе с в/в введением иммуноглобулина G.

Для женщин с тромбоцитами менее $80 \times 10^9/\text{л}$, но не требовавших терапии ИТП во время беременности, за 10 дней до родов можно использовать пероральный преднизолон в дозе $10-20 \text{ мг/сут}$ ежедневно и титровать эту дозу по мере необходимости.

Грудное вскармливание при ИТП не противопоказано.

Источники информации

1. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г., и др. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией // Онкогематология. — 2010. — Т. 3. — С. 36–45.

2. *Provan D., Stasi R., Newland A.S., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B., et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia // *Blood*. 2010;115(2):168-86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.
3. *Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group // *Blood*. 2009;113(11):2386-93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
4. *Clines D.B., Bussel J.B.* How I treat ITP // *Blood*. 2005;106(7):2244-51.
5. *Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., et al.* The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia // *Blood*. 2011;117(16):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.
6. *Ковалева Л.Г., Пустовая Е.И., Сафонова Т.И.* Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа. — М.: Нью Мун; 2014.
7. *Ковалева Л.Г., Сафонова Т.И., Пустовая Е.И., Колосова Е.Н., Рядненко А.А.* Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры // *Терапевтический архив*. — 2011. — № 4. — С. 60–5.
8. *George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E., Wasser J.S., Aledort L.M., Ballem P.J., et al.* Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology // *Blood*. 1996;88(1):3-40.
9. *Webert K.E., Mittal R., Sigouin C., et al.* A retrospective, 11-year analysis of obstetrical patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003; 102(13): 4306–11.
10. *Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., Vasey S., Mayer B., Aivado M., et al.* Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study // *Lancet*. 2011;377(9763):393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-1.

11. *Tarantino M.D., Fogarty P., Mayer B., Vasey S.Y., Brainsky A.* Efficacy of eltrombopag in management of bleeding symptoms associated with chronic immune thrombocytopenia // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2013;24(3):284-96. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835fac99.

akusher-lib.ru

Согласовано:
Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.
М.А. Карпенко _____
« » _____ 2016г.



ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

Ведение беременных с истмико-цервикальной недостаточностью

Протокол утвержден на заседании №5 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 11.12.2015г.

Санкт-Петербург
2016г

Область применения

Протокол ведения беременных «Истмико-цервикальная недостаточность» предназначен для применения в системе здравоохранения Российской Федерации.

Нормативные ссылки

В настоящем протоколе использованы ссылки на следующие документы:

- Постановление Правительства Российской Федерации от 05.11.97 № 1387 «О мерах по стабилизации и развитию здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1997, № 46, ст. 5312).
- Постановление Правительства Российской Федерации от 26.10.99 № 1194 «О Программе государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 44, ст. 5322).

Общие положения

Протокол ведения больных «Истмико-цервикальная недостаточность» разработан для решения следующих задач:

- определения спектра диагностических и лечебных услуг, оказываемых беременным с ИЦН;
- определения алгоритмов диагностики и лечения ИЦН при беременности;
- установления единых требований к порядку диагностики, лечения и реабилитации больных с ИЦН при беременности;
- определения показаний и сроков для хирургической коррекции ИЦН и других методов (разгружающие акушерские пессарии), применяемых для лечения беременных с ИЦН;

- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинском учреждении и на территории в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

Область распространения настоящего протокола — лечебно-профилактические учреждения всех уровней.

Ведение протокола

Ведение протокола беременных с «Истмико-цервикальной недостаточностью» осуществляется Институтом перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Общие вопросы

Истмико-цервикальная недостаточность — это патологическое состояние перешейка и шейки матки во время беременности, при котором они не способны противостоять внутриматочному давлению и удерживать увеличивающееся «плодное яйцо» в полости матки до своевременных родов.

Недостаточность шейки матки вне беременности вызывается структурными и функциональными изменениями истмического отдела матки, размеры которого зависят от циклических изменений в организме женщины. Так, при двухфазном менструальном цикле в 1-й фазе отмечается повышение тонуса маточной мускулатуры и, соответственно, расширение истмического отдела, а во 2-й — снижение тонуса матки и сужение ее истмического отдела.

Во время беременности ИЦН является следствием недостаточности циркуляторной мускулатуры области внутреннего зева посттравматического или функционального характера.

Эпидемиология

Истмико-цервикальная недостаточность, как осложнение беременности, остается в течение многих лет актуальной проблемой

акушерства, частота встречаемости при досрочном прерывании беременности составляет от 20 до 34% случаев. В структуре невынашивания во II триместре беременности на долю истмико-цервикальной недостаточности приходится 13–20%, а в III триместре беременности ИЦН встречается в каждом третьем случае преждевременных родов.

Существует недостаточное количество данных по частоте преждевременных родов во всем мире, однако оценочные данные варьируют от 5% в некоторых развитых странах до 25% в некоторых развивающихся странах. Частота преждевременных родов последние 30 лет оставалась стабильной на уровне примерно от 5 до 10% в наиболее развитых странах. Хотя преждевременные роды определяются как роды до 37 + 0 недель беременности, большинство неблагоприятных перинатальных исходов относится к родам до 33 + 0 недель беременности. Смертность увеличивается примерно от 2% детей, родившихся в 32 недели беременности, до более чем 90% глубоко недоношенных, родившихся в 23 недели беременности. Причины ИЦН при беременности разнообразны и многочисленны. Часто имеется сочетание нескольких факторов, приводящих к спонтанному прерыванию беременности.

Этиопатогенез

Факторы риска ИЦН:

- посттравматическая (органическая, анатомическая) ИЦН возникает в результате предшествующих выскабливаний полости матки, сопровождавшихся предварительным механическим расширением цервикального канала, а также патологических родов, в том числе с применением малых акушерских операций, приведших к глубоким разрывам шейки матки. Инвазивные методы лечения патологии шейки матки (конизация, ампутация шейки матки), повреждение шейки матки при родах (разрывы, не восстановленные хирургическим путем, наложение акушерских щипцов, роды в тазовом предлежании, роды крупным плодом через естественные родовые пути, плодоразрушающие опе-

рации), искусственное прерывание беременности, прерывание беременности на ранних сроках — это все факторы риска развития вторичной ИЦН;

- функциональная ИЦН возникает при гиперандрогении, дисплазии соединительной ткани, повышенном содержании релаксина в крови (при многоплодной беременности, индукции овуляции гонадотропинами), при врожденных пороках развития шейки матки, при повышенной нагрузке на шейку матки (многоплодие, многоводие, крупный плод).

Патогенез функциональной ИЦН изучен недостаточно. Определенную роль в ее развитии играет раздражение α - и торможение β -адренорецепторов. Чувствительность α -рецепторов усиливается при гиперэстрогении, а β -рецепторов — при повышении концентрации прогестерона. Активация α -рецепторов ведет к сокращению шейки матки и расширению перешейка, обратная ситуация наблюдается при активации β -рецепторов. Функциональная ИЦН, таким образом, возникает при эндокринных нарушениях. При гиперандрогении функциональная ИЦН встречается у каждой третьей больной. Кроме того, функциональная ИЦН может возникать в результате нарушения пропорционального соотношения между мышечной тканью, содержание которой возрастает до 50% (при норме 15%), что приводит к раннему размягчению шейки, и соединительную ткань, а также изменения реакции структурных элементов шейки матки на нейрогуморальные раздражители. У женщин с генитальным инфантилизмом и пороками развития матки возможно развитие функциональной ИЦН.

Диагностика

Установить точный диагноз ИЦН, по мнению ряда авторов, возможно только во время беременности, так как при этом имеются объективные условия функциональной оценки состояния шейки матки и истмического отдела. Диагностика ИЦН основывается на клинико-анамнестических, инструментальных и лабораторных данных.

Анамнестические данные:

- ОАГА;
- поздние выкидыши;
- преждевременные роды.

Осмотр:

- укорочение влагалищной части шейки матки, «зияние» наружного зева при ее осмотре в зеркалах;
- ультразвуковые признаки ИЦН;
- укорочение цервикального канала до 25 мм и расширение области внутреннего зева до 6–8 мм в сроке до 22 недель;
- длина шейки матки 20 мм является абсолютным признаком ИЦН и требует соответствующей хирургической коррекции.

Балльная оценка ИЦН по шкале Штембера во время гестации

Клинический признак	Оценка в баллах		
	1	2	3
Длина влагалищной части шейки матки	Норма	Укорочена	Менее 1,5 см
Состояние канала шейки матки	Закрыт	Частично проходим	Пропускает палец
Расположение шейки матки	Сакральное	Центральное	Направлена кпереди
Консистенция шейки матки	Плотное	Размягчена	Мягкая
Расположение прилежащей части плода	Над входом в таз	Прижата ко входу в таз	Во входе в малый таз

Сумма 5 баллов и выше — показан серкляж.

Балльная оценка состояния шейки матки вне беременности

Оцениваемые признаки	Оценка в баллах	
	1	2
Длина шейки матки	> 2 см	< 2 см
Проходимость канала для расширителя Гегара № 6	Не проходима	Проходима
Внутренний зев по данным ГСГ	< 0,5 см	> 0,5 см

Так, длина шейки матки > 2 см соответствует 1 баллу; < 2 см — 2 баллам. Не проходимый для расширителя Гегара № 6 наружный зев соответствует 1 баллу, проходимый — 2 баллам. Внутренний

зев по данным гистеросальпингографии менее 0,5 см соответствует 1 баллу, превышающий 0,5 см — 2 баллам. Сумма в 4–6 баллов указывает на необходимость хирургической коррекции ИЦН во время беременности.

Таким образом, механизм прерывания беременности при ИЦН, вне зависимости от ее характера, состоит в том, что в связи с укорочением и размягчением шейки матки, V- и U-образным расширением внутреннего зева и цервикального канала плодное яйцо не имеет опоры в нижнем сегменте матки. При повышении внутриматочного давления по мере развития беременности плодные оболочки выпячиваются в расширенный цервикальный канал, инфицируются и вскрываются. В патогенезе преждевременного прерывания беременности при ИЦН значительная роль отводится инфекционной патологии. В этом случае механизм прерывания беременности одинаков и для органической, и для функциональной ИЦН.

Инфицирование нижнего полюса плодного пузыря восходящим путем может стать «производящей» причиной преждевременного прерывания беременности: метаболиты воспалительного процесса оказывают цитотоксическое действие на трофобласт, вызывают отслойку плаценты, а во второй половине беременности затрагивают патогенетические механизмы, повышающие возбудимость матки, что приводит к развитию родовой деятельности и досрочному прерыванию беременности. При ИЦН создаются благоприятные условия для восходящей инфекции, вследствие чего потенциальная угроза внутриутробного инфицирования у беременных, страдающих недостаточностью шейки матки, достаточно высока.

Тактика ведения женщин с истмико-цервикальной недостаточностью при беременности

Письмо Минздрава России от 17 декабря 2013 г. № 15-4/10/2-9480 протокол «Преждевременные роды»

Серкляж рекомендуется как вторичная профилактика (в период беременности). Считается неэффективным наложение швов при короткой шейке матки всем беременным, кроме женщин из группы высокого риска преждевременных родов (А-1b).

Guidelines Королевского колледжа акушерства и гинекологии, Лондон (2011)

1. Женщинам с 3 или более случаями прерывания беременности во II триместре или преждевременных родов необходимо рекомендовать серкляж **(B)**.
2. Женщинам с 2 или менее случаями прерывания беременности во II триместре или в случае преждевременных родов не нужно рекомендовать серкляж **(B)**.
3. Женщинам без анамнеза преждевременных родов или прерывания беременности во II триместре при укорочении шейки матки $\leq 2,5$ мм по УЗИ серкляж не рекомендуется **(B)**.
4. Женщинам с анамнезом 1 или более случаев преждевременных родов или прерывания беременности рекомендуется серкляж, если по УЗИ шейка матки $\leq 2,5$ см до 24 недель беременности **(A)**.
5. Серкляж не рекомендуется при дилатации внутреннего зева (по УЗИ) при отсутствии укорочения шейки матки на 25 мм или менее **(C)**.
6. При многоплодной беременности серкляж не рекомендуется, так как может привести к преждевременным родам или выкидышу **(B)**.
7. Серкляж не рекомендуется при аномалиях развития матки или травмах шейки матки **(B)**.
8. Постановка серкляжа у женщин без анамнеза преждевременных родов и длиной шейки матки $\leq 2,5$ см между 16 и 24 неделями беременности не была связана со значительным снижением числа преждевременных родов **(A)**.
9. Стандартные методы, используемые в настоящее время, включают в себя модификацию метода Макдоналда. Не было установлено превосходства одного типа шва или хирургической техники над другой **(B)**.

Лечение

- Хирургическая коррекция ИЦН.
- Консервативная тактика (постановка разгружающего акушерского pessaria).

Показания

- наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов (во II–III триместрах беременности);
- прогрессирующая по данным клинического обследования недостаточность шейки матки: изменение консистенции, появление дряблости, укорочение, постепенное увеличение «зияния» наружного зева и всего канала шейки матки и раскрытие внутреннего зева.

Противопоказания

1. Все соматические заболевания женщины, при которых сохранение беременности противопоказано.
2. Повышенный тонус матки, не поддающийся медикаментозной коррекции.
3. III–IV степень чистоты влагалища (дисбиоз влагалища).
4. Пролабирование плодного пузыря.
5. Рецидивирующие кровянистые выделения из половых путей.
6. Признаки хориоамнионита.
7. Неразвивающаяся беременность и ВПР плода.

Обследование

- Микроскопия мазков из влагалища и канала шейки матки по Граму.
- Мазки на степень чистоты влагалищного содержимого.
- Бактериологическое исследование отделяемого (посевы) из канала шейки матки с количественным определением степени колонизации патогенной и условно-патогенной микрофлоры и содержания лактобактерий (**обязательно!**).
- ПЦР в реальном времени (хламидии, микоплазмы, уреоплазмы).

Показания к хирургической коррекции ИЦН (серкляж)

УЗИ (цервикометрия)

- укорочение цервикального канала < 2,5 см.
- V- или U-образное расширение внутреннего зева > 8–10 мм.

С целью профилактики внутриматочной инфекции целесообразно проводить операцию в 13–17 недель (до 22 недель), ког-

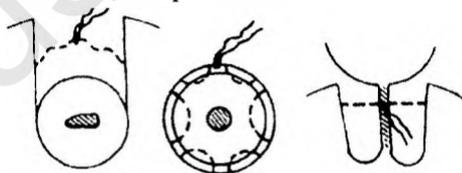
да отсутствует значительное укорочение и раскрытие шейки матки.

В зависимости от перинатального прогноза серкляж можно разделить на:

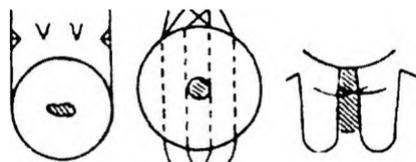
- 1) профилактический — на 12–14-й неделе беременности (до начала структурных изменений шейки матки). Гестационный возраст при родах после профилактического серкляжа — 36 недель;
- 2) лечебный — на 18–20-й неделе беременности (укорочение шейки матки и расширение области внутреннего зева). Гестационный возраст при родах после терапевтического серкляжа — 35 недель;
- 3) экстренный — на 20–22-й неделе (резкое укорочение шейки матки и пролабирование плодного пузыря). Гестационный возраст при родах после экстренного серкляжа — 31 неделя.

Методы хирургической коррекции

1. Метод, разработанный Мак-Дональдом (1957). Производится сужение внутреннего зева шейки матки путем наложения кисетного шва без предварительного рассечения слизистой оболочки. Концы нитей завязывают в области переднего свода. В качестве шовного материала используют лавсан, шелк, «цервиксет».



2. Модификация Любимовой–Мамедалиевой (1978) — наложение двойного П-образного шва в области внутреннего зева.



Удобен при пролабировании плодного пузыря: после взятия шейки матки на пулевые щипцы влажным тампоном плодный пузырь продвигают за область внутреннего зева, шейку слегка подтягивают, накладывают П-образные швы, нити берут на зажим, затем осторожно убирают тупфер, одновременно подтягивая нити, которые завязывают в переднем своде.

3. Альтернативой кисетного шва по методу MacDonald является модификация В.К. Лысенко и др. (1973). Нить проводят в подслизистом слое влажалищной части шейки матки на уровне сводов с передним и задним сводами: «вкол» на 5 часах и «выкол» на 12 и «вкол» на 7 часах и «выкол» на 12. Концы лигатур связывают в переднем своде. Подслизистое круговое расположение нити обеспечивает равномерную собранность шейки матки по всей окружности и исключает соскальзывание нитей. Указанная методика хирургической коррекции шеечной недостаточности у беременных представляется наиболее простой в отношении техники выполнения и менее травматичной, поскольку не нарушает питания и иннервации шейки матки.

Для хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности использовать мерсиленовую ленту «Этикон» и Cervix-Set вместо традиционно используемого лавсана, который имеет негативное свойство глубоко врезаться в ткани шейки матки. В отличие от лавсана мерсилен достаточно эластичен, апирогенен и биологически инертен к тканям организма.

Швы с шейки матки снимают в 37–38 недель беременности или с началом родовой деятельности.

Тактика после хирургической коррекции ИЦН

Ведение послеоперационного периода при ИЦН без пролабирования плодного пузыря

При операции на шейке матки по методам Мак-Доналда, Любимовой, наложении П-образных швов на шейку матки разрешается вставать и ходить сразу после операции. В течение первых 2–3 су-

ток с профилактической целью назначают спазмолитические средства. В случае повышенной возбудимости матки целесообразно применить β -миметики (гинипрал) по 2,5 мг (1/2 таблетки) или 1,25 мг (1/4 часть таблетки) 4 раза в сутки в течение 10–12 дней.

На следующий день после операции проводят осмотр шейки матки с помощью зеркал, обработку влагалища и шейки матки 3% раствором перекиси водорода, раствором фурацилина 1 : 5000, хлоргексидином, миромистином.

Антибактериальную терапию назначают при появлении палочкоядерного сдвига в формуле крови с учетом чувствительности микрофлоры к антибиотикам. Препаратами выбора являются полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, макролиды (вильпрафен). Наиболее часто больным вводят ампициллин в дозе 2,0 г в сутки в течение 5–7 дней. Одновременно назначают антимикотические препараты. При неосложненном течении послеоперационного периода беременная через 5–7 дней после операции может быть выписана под амбулаторное наблюдение. В амбулаторных условиях на протяжении всей беременности каждые 7 дней проводится «кольпо тест», при отклонении от нормального биоциноза влагалища рекомендуется санация родовых путей. Швы с шейки матки снимают в 37–38 недель беременности. После снятия швов на шейке определяется плотное фиброзное кольцо.

Осложнения после хирургической коррекции ИЦН с использованием лавсановых, шелковых, капроновых швов — прорезывания тканей шейки матки нитью (из-за сократительной активности матки, а швы не сняты; если технически операция выполнена неправильно и шейка матки перетянута швами; если ткань шейки матки поражена воспалительным процессом). После наложения круговых швов по MacDonald или Любимовой возможны образования пролежней, а в дальнейшем свищей, поперечные или круговые отрывы шейки матки.

Консервативная тактика

Разгружающий акушерский пессарий рекомендован с 18-й по 34-ю неделю беременности с извлечением в 37–38 недель.

Показания к применению

1. Истмико-цервикальная недостаточность функционального и органического генеза, в том числе для профилактики несостоятельности шва при хирургической коррекции ИЦН.
2. Профилактика невынашивания беременности в группе высокого риска развития ИЦН.
3. Женщины, имеющие в анамнезе выкидыши в поздних сроках, преждевременные роды, страдающие привычным невынашиванием.
4. Генитальный инфантилизм, наступление беременности после продолжительного срока бесплодия, возрастные и юные беременные, женщины с нарушениями функции яичников.
5. Пациентки с рубцовой деформацией шейки матки.
6. Женщины с многоплодной беременностью.

Противопоказаниями к применению

1. Заболевания, при которых пролонгирование беременности противопоказано.
2. При рецидивирующих кровянистых выделениях из половых путей во II–III триместрах.
3. При обнаружении воспалительных заболеваний влагалища, шейки матки, наружных половых органов требуется предварительная санация с последующим бактериологическим контролем.
4. Как основной метод лечения цервикальной недостаточности акушерский разгружающий пессарий не следует использовать при выраженных степенях ИЦН (пролабировании плодного пузыря).

Источники информации

1. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

2. Баскаков П.Н., Торсуев А.Н., Тархан М.О., Татаринов Л.А. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности акушерским разгружающим пессарием. <http://sinteth.com.ua/index.php?p=163>.
3. Журавлев А.Ю., Журавлев Ю.В., Дородейко В.Г. Применение разгружающего акушерского пессария в лечении и профилактике невынашивания беременности при истмико-цервикальной недостаточности // Охрана материнства и детства. — 2000. — Т. 1. — С. 89–100.
4. Каплан А.И., Абрамова М.М., Гудкова М.В. Гистеросальпингография в разные фазы менструального цикла // Акушерство и гинекология, 1963.
5. Руководство к практическим занятиям по акушерству: Учебное пособие / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 656 с.
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2000. — 304 с.
7. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству: Учебное пособие. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2006. — 848 с.
8. *Нью NVQ*. Цервикальный шов (серкляж) для предупреждения невынашивания у женщин: Комментарий БРЗ (последняя редакция: 1 сентября 2007 года). Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная организация здравоохранения.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Cerclage for the management of cervical insufficiency. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2014 Feb.
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Cervical Cerclage. Green-top Guideline No. 60 May 2011.

Согласовано:

Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.

М.А. Карпенко _____
« » _____ 2016г.

Утверждаю:

Генеральный директор ФГБУ
«СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
академик РАН

Е.В. Шляхто _____
« » _____ 2016г.



ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

Протокол диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников

Протокол утвержден на заседании № 5 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ
им. В. А. Алмазова» Минздрава России 11.12.2015г.

Санкт-Петербург
2016г

Актуальность проблемы

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является одной из наиболее часто встречающихся эндокринопатий. Частота встречаемости СПЯ среди женщин репродуктивного возраста составляет 5–10%, при этом частота встречаемости в структуре бесплодия — 8,5–12%, а среди женщин с эндокринным бесплодием частота возрастает до 30–40%.

Терминология и классификация

- Международная классификация болезней (МКБ-10).
- Класс IV: Болезни эндокринной системы и нарушений обмена веществ.
- Блок (E 20–E 35): Нарушения других эндокринных желез.
- Код: E 28.2.
- Название: «Синдром поликистоза яичников».

Этиология

Этиология заболевания до настоящего времени не ясна. В настоящее время появляется все больше работ, в которых исследователи связывают возникновение данного заболевания с наследственными факторами. В ряде работ сообщается о наличии СПЯ у ближайших родственниц обследуемых больных. По-видимому, СПЯ является гетерогенным заболеванием. Гены-кандидаты могут регулировать гипоталамо-гипофизарно-овариальную ось так же, как и отвечать за инсулинорезистентность и ее последствия. Изменения генов, которые регулируют стероидогенез в яичниках, вероятно, являются основной причиной гиперандрогемии.

Патогенез

До настоящего времени остается до конца не изученным и патогенез СПЯ. На разных этапах изучения данного заболевания всегда

существовало несколько теорий возникновения СПЯ. В настоящее время наиболее значимыми остаются две теории. Это теория нарушения секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ) в гипоталамусе (центральная теория) и теория инсулинорезистентности. Согласно центральной теории патогенеза СПЯ первичное нарушение циркадного ритма выделения Гн-РГ в виде повышения частоты или амплитуды пульсов приводит к нарушению секреции гонадотропинов в гипофизе в сторону преобладания лютеинизирующего гормона (ЛГ). Гиперпродукция ЛГ приводит к увеличению синтеза андрогенов в тека-клетках яичников. В результате не происходит адекватного развития фолликула и сохраняется низкий уровень секреции эстрадиола. В то же время ароматизация избыточных уровней андрогенов, главным образом андростендиона, вне яичников и ориентирование его метаболизма в сторону образования эстрогена приводит к повышению уровня циркулирующих эстрогенов, что по механизму положительной обратной связи изменяет ответ гипофиза на Гн-РГ, вызывая неадекватный подъем секреции ЛГ. Таким образом, замыкается порочный круг. Следовательно, нарушение равновесия между секрецией гонадотропинов, андрогенов и эстрогенов является ведущим звеном возникновения СПЯ.

СПЯ — наиболее частое состояние, при котором наблюдается сочетание гиперандрогенемии и инсулинорезистентности. В 1980 году Burghen и соавт. впервые описали наличие зависимости между гиперинсулинемией и гиперандрогенемией у больных СПЯ. У части больных СПЯ имеется инсулинорезистентность, приводящая к компенсаторной гиперинсулинемии. Однако имеется ряд хорошо известных состояний инсулинорезистентности, которые не связаны с гиперандрогенемией, например простое ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Для объяснения, почему не у всех больных с ожирением и гиперинсулинемией развивается гиперандрогенемия и СПЯ, выдвинута гипотеза о существовании генетической предрасположенности к стимулирующему действию инсулина на синтез андрогенов в яичнике. Очевидно, существует ген/группа генов, которые делают яичники женщин с СПЯ более чувствительными к стимуляции инсулином продукции андрогенов. При СПЯ отсут-

ствуется дефект инсулинового рецептора, а имеется нарушение передачи инсулинового сигнала в клетку. В яичниках есть как рецепторы к инсулину, так и к инсулиноподобному фактору роста I (ИФР-I). В поликистозных яичниках инсулин непосредственно связывается с инсулиновыми рецепторами, стимулируя продукцию андрогенов. Кроме того, инсулин оказывает стимулирующее действие на продукцию ЛГ гипофизом, который, в свою очередь, влияет на продукцию андрогенов яичниками. Также при гиперинсулинемии происходит связывание инсулина и с рецепторами ИФР-I, что усиливает синтез андрогенов в тека-клетках яичников. Инсулин вызывает снижение содержания глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в печени, что приводит к повышению уровня свободного тестостерона в крови. Также инсулин может снижать продукцию инсулиноподобного фактора роста I связывающего протеина (ИФРСР-I), приводя к усилению биологической активности ИФР-I в синтезе андрогенов. Многогранное влияние гиперинсулинемии на продукцию андрогенов яичниками приводит к гиперандрогенемии, следствием которой является нарушение процесса фолликулогенеза, ведущее к хронической ановуляции. Проведя исследование уровней инсулина, ИФР, гормона роста и их корреляции с уровнями гонадотропинов и андрогенов у женщин с СПЯ, в 1993 году V. Insler предложил две модели развития данного заболевания. У больных с ожирением имеет место инсулинорезистентность, приводящая к гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия увеличивает количество рецепторов ИФР-I в яичниках и снижает уровень ИФРСР-I, что приводит к увеличению несвязанного ИФР-I. В результате увеличивается воздействие ИФР-I и ЛГ на тека-клетки яичников, следствием чего является избыточная продукция андрогенов. У больных с нормальной массой тела относительное увеличение количества гормона роста стимулирует избыточную продукцию ИФР-I в гранулезных клетках. С этого момента синергизм с ЛГ приводит к гиперпродукции андрогенов по тому же механизму, что и у пациенток с ожирением. Повышение секреции андрогенов ведет к относительной гиперэстрогенемии, что вызывает нарушение секреции Гн-РГ в гипоталамусе. Следовательно, вновь возникает замкнутый круг.

Определение

1. Критерии Первой Международной конференции US NIH (Национального института здоровья США, 1990)

Диагноз СПЯ устанавливается при наличии обоих следующих критериев.

1. Нарушение менструальной функции и ановуляция.
2. Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении при отсутствии других причин (гиперпролактинемии, тиреоидной патологии, поздней формы адреногенитального синдрома, синдрома гиперкортицизма).

2. Критерии по консенсусу Симпозиума рабочей группы ESHRE/ASRM «Роттердамский консенсус»

(Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM); 2003)

Диагноз СПЯ устанавливается при наличии любых двух критериев из трех следующих.

1. Менструальная дисфункция или ановуляция.
2. Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенемии.
3. Наличие поликистозных яичников по данным ультразвукового исследования.

При этом должны быть исключены все другие причины, вызывающие гиперандрогенемию — патология щитовидной железы, неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (НФ ВГКН), андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников, гиперпролактинемия, синдром Кушинга.

3. Диагностические критерии СПЯ, AES, 2006 (Ассоциации по гиперандрогении и СПЯ)

Диагноз СПЯ устанавливается при наличии двух критериев.

1. Гирсутизм и/или гиперандрогенемия (обязателен) +.
 2. Олиго-/ановуляция и/или поликистозные яичники по УЗИ.
- Исключение других причин гиперандрогении.

В настоящее время для диагностики СПЯ используются критерии Роттердамского консенсуса.

Диагностический стандарт

I. Клиническая картина

1. Нарушение менструального цикла (опсоменорея, аменорея I, аменорея II, менометроррагии).
2. Бесплодие первичное или вторичное.
3. Кожные симптомы (гирсутизм, акне, алопеция, *acanthosis nigricans*).
4. Избыток массы тела или ожирение различной степени выраженности. Оценка осуществляется по показателю индекса массы тела:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / [\text{рост (м)}]^2.$$

II. Лабораторная диагностика

1. Скрининг всех женщин: анализ крови на тиреотропный гормон (ТТГ), пролактин, 17-гидроксипрогестерон (17-ОНП) (для исключения другой патологии) — проводится в 8–9 часов утра в фолликулярную фазу менструального цикла.
2. Определение в фолликулярную фазу менструального цикла (или на фоне аменореи) содержания в сыворотке крови общего тестостерона и ГСПГ с последующим расчетом индекса свободного андрогена (ИСА).

$$\text{ИСА (\%)} = \frac{\text{общий тестостерон (нмоль/л)}}{\text{ГСПГ (нмоль/л)}} \times 100 \%$$

Для СПЯ характерным является умеренное повышение уровня тестостерона при сниженном уровне ГСПГ, приводящее к повышению ИСА.

До 30% больных СПЯ имеют умеренную гиперпролактинемию, которая является вторичной и связана с относительной гиперэстрогемией.

3. Соотношение ЛГ/ФСГ в настоящее время не является диагностическим критерием СПЯ.

4. Определение уровня прогестерона в сыворотке крови на 21–23-й день цикла.
Уровень прогестерона в крови ниже 10 пмоль/мл указывает на наличие ановуляции.
5. Проведение стандартного перорального глюкозо-толерантного теста (ПТГ) с 75 г сухой глюкозы. Около 40 % больных СПЯ имеют нарушение углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарного диабета второго типа. Нарушение углеводного обмена встречается с одинаковой частотой у больных с нормальной и избыточной массой тела.
Рескрининг для выявления нарушений углеводного обмена должен проводиться каждые 3–5 лет, а при наличии факторов риска развития сахарного диабета — чаще.
6. Определение показателей липидного обмена: холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП с расчетом коэффициента атерогенности. При СПЯ может быть дислипидемия (повышение уровней триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности).

III. Инструментальные методы

1. Ультразвуковое (УЗ) исследование органов малого таза (проводится в фолликулярную фазу менструального цикла).

УЗ-критерии СПЯ: наличие в яичниках более 12 фолликулов диаметром менее 10 мм (которые располагаются преимущественно по периферии яичника) в отсутствие доминантного фолликула и/или объем яичников более 10 см³.

The Task Force рекомендует использовать количество фолликулов в яичнике для определения морфологии поликистозных яичников, установив порог ≥ 25 , но только при условии использования новейшей аппаратуры, которая дает максимальную разрешающую способность (≥ 8 МГц). Если такие технологии недоступны, рекомендуется ориентироваться на объем яичников, а не на количество фолликулов для диагностики морфологии поликистозных яичников

в повседневной практике, но не для научных исследований, которые требуют полной и точной характеристики пациента.

2. Диагностическая лапароскопия с последующей биопсией яичника.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику СПЯ следует проводить со следующими заболеваниями:

- гиперпролактинемия (функциональная и пролактинома гипофиза);
- акромегалия;
- болезнь Иценко–Кушинга;
- неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (вследствие дефицита 21-гидроксилазы);
- андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников (андростеромы);
- андрогенпродуцирующие опухоли яичников;
- первичный гипотиреоз.

При **гиперпролактинемии** типичными симптомами являются вторичная аменорея (или опсоменорея) и галакторея на фоне гипоплазии матки. Андрогензависимая дерматопатия выражена слабо. Увеличение яичников возможно, но наблюдается редко. Уровни ЛГ и ФСГ, как правило, несколько снижены. Базальный уровень пролактина повышен. Уровень тестостерона, как правило, не повышен, в то время как уровень дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) умеренно увеличен. При проведении МРТ гипофиза может быть диагностировано наличие микро- или макроаденомы гипофиза.

В дебюте **акромегалии** может развиваться симптоматика СПЯ: ановуляция, опсоменорея, гиперандрогения, андрогензависимая дерматопатия, увеличение размеров яичников и кистозные изменения в них. Довольно быстро присоединяются специфические симптомы акромегалии. Достоверным диагностическим критерием является определение уровня соматотропного гормона (СТГ).

При **болезни Иценко–Кушинга** первыми проявлениями заболевания также могут быть ановуляция, опсоменорея или аменорея, гирсутизм и акне, увеличение размеров яичников и их кистозные изменения, ожирение, нарушение углеводного обмена, однако достаточно быстро начинают преобладать симптомы гиперкортицизма, связанные с повышением секреции кортизола.

При **гипотиреозе** за счет снижения синтеза стимулируемого тироксином ГСПГ увеличивается уровень свободного тестостерона, который и вызывает сходную с СПЯ симптоматику.

При неклассической форме ВГКН клиническая картина заболевания чрезвычайно сходна с СПЯ. Однако часто (до 70%) сохраняется овуляторный менструальный цикл. Обращает на себя внимание высокая частота невынашивания беременности. До 50% больных могут иметь поликистозно измененные яичники. При УЗ-исследовании надпочечников или при МРТ гиперплазия надпочечников не выявляется. Дифференциальная диагностика с СПЯ представляет наибольшие трудности. Незначительное повышение уровня основных андрогенов возможно в обоих случаях. Повышение уровня надпочечниковых андрогенов — ДГЭА-С и 17-ОНР — возможно и при СПЯ, так как в синтезе андрогенов как в надпочечниках, так и в яичниках ключевую роль играет цитохром P450c17 α (17 α -гидроксилаза и 17,20-лиаза), активность которых повышается при гиперинсулинемии, часто выявляемой у больных с СПЯ. Ультразвуковая картина яичников при СПЯ и вторичном поликистозе яичников при НФ ВГКН во многом сходна. Наиболее достоверным диагностическим критерием является проба с адренкортикотропным гормоном (АКТГ) с определением 17-ОНР исходно и через 1 час после внутривенного введения препарата. Повышение уровня 17-ОНР в крови выше 30 нмоль/л с большой степенью вероятности указывает на наличие НФ ВГКН. Кроме того, возможно исследование гена 21-гидроксилазы. Наличие гомозиготного или компаунд-гетерозиготного носительства мутаций в данном гене свидетельствует о надпочечниковом происхождении гиперандрогении.

Опухолевый генез гиперандрогении как надпочечникового, так и яичникового генеза проявляется быстрым началом и бурным прогрессированием симптомов вирильного синдрома и в этом плане диагности-

ческих трудностей не представляет. Однако топическая диагностика опухолевой гиперандрогении весьма затруднительна. Сначала дифференциальная диагностика проводится между овариальным и надпочечниковым генезом гиперандрогении: повышение уровня тестостерона в 5–10 раз, выше 12 нмоль/л при нормальном уровне ДГЭА-С и 17-ОНР, характерно для овариальных опухолей, а обратное соотношение типично для надпочечниковых опухолей. Для опухолевого генеза гиперандрогении характерно также снижение уровня гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ). Для топической диагностики применяются УЗИ органов малого таза и компьютерная томография (КТ) или МРТ надпочечников.

Лечебный стандарт

I. Коррекция метаболических нарушений

1. Изменение образа жизни

- А. *Лечебная физкультура* у пациенток с СПЯ, страдающих избыточным весом/ожирением. Хотя нет крупных рандомизированных исследований по применению лечебной физкультуры, одной или в сочетании с диетическим вмешательством, ее использование способствует снижению веса и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и диабета в общей популяции.
- Б. *Низкокалорийная диета*. Снижение веса при его избытке, вероятно, оказывает благоприятное воздействие на репродуктивную и метаболическую дисфункцию при СПЯ. Снижение веса, вероятно, недостаточно в качестве метода лечения СПЯ у женщин с нормальным весом.

2. Метформин

Метформин как препарат выбора у пациенток с СПЯ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа или НТГ при отсутствии эффекта от физических нагрузок и диеты. Применяется в суммарной дозе 1500–2000 мг в сутки ежедневно. Лечение нужно начинать с малых доз в связи с высокой частотой побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (метеоризм, тошнота, рвота, диарея). Интервал увеличения дозировки препарата составляет 7 дней. Пре-

парат применяется ежедневно, продолжительность лечения при НТГ составляет 6 месяцев. После окончания лечения проводится контрольная ПТГ для уточнения состояния углеводного обмена.

3. Использование других препаратов

Не рекомендуется использование таких инсулиносенситайзеров, как инозитолы (из-за отсутствия эффекта) или тиазолидиндионы (из соображений безопасности).

II. Лечение менструальных нарушений и андрогензависимой дерматии

■ 1-я линия лечения — гормональные контрацептивы.

Рекомендуются гормональные контрацептивы (комбинированные оральные контрацептивы (КОК), пластырь или вагинальное кольцо) для лечения менструальных нарушений и гирсутизма/акне при СПЯ, позволяющие лечить эти проблемы одновременно. Нет достоверно значимых различий в применении КОК, в состав которых входит 20 или 30 мкг этинилэстрадиола.

- Рекомендуется проводить скрининг на наличие противопоказаний для применения гормональных контрацептивов согласно установленным критериям. Не рекомендуется при лечении женщин с СПЯ отдавать предпочтение одному гормональному контрацептиву по отношению к другому.
- Применение КОК, содержащих гестагены — производные 19-норстероидов, может усилить явления андрогензависимой дерматии.

Применение КОК — постоянное, с перерывом на лечение, направленное на восстановление фертильности.

■ 2-я линия лечения — *метформин* при наличии противопоказаний к применению гормональных контрацептивов.

Назначение гестагенов — при наличии абсолютных противопоказаний к применению гормональных контрацептивов. *Однако данная терапия не является патогенетической.*

Не рекомендуется применение метформина для лечения ожирения, кожных проявлений СПЯ или для профилактики осложнений беременности.

III. Лечение бесплодия

Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS. Consensus Workshop Group, 2007.

1. Изменение образа жизни.
2. Стимуляция овуляции.
 - 1-я линия — стимуляция овуляции кломифена цитратом или ингибитором ароматазы (летрозолом).
 - 2-я линия — стимуляция овуляции гонадотропинами или оперативное лечение (выбор осуществляется пациенткой).
 - 3-я линия — методы вспомогательных репродуктивных технологий (МВРТ). Может быть 1-й линией лечения в случае мужского или трубного фактора бесплодия.

Синдром поликистозных яичников и беременность

Женщины с СПЯ имеют более высокий риск развития осложнений во время беременности:

- гестационный диабет;
- повышение артериального давления (АД);
- преэклампсия и эклампсия.

Дети, рожденные женщинами с СПЯ в анамнезе, имеют более высокий риск заболеваемости и смертности.

В группе беременных женщин с СПЯ значительно более высокие риски:

- гестационного диабета (относительный риск — 2,82);
- повышения АД (относительный риск — 4,07);
- преэклампсии (относительный риск — 4,23);
- преждевременных родов (относительный риск — 2,20).

Течение и исходы родов у женщин с СПЯ

- Несвоевременное излитие околоплодных вод (30,5 %).
- Аномалии родовой деятельности (19,3 %).

- Гипоксия плода в родах — у 11,8% женщин.
- Высокая частота родоразрешений путем операции кесарева сечения за счет отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза: поздний репродуктивный возраст, бесплодие или привычное невынашивание беременности.
- Большая частота фетоплацентарной недостаточности.
- Повышенная частота аномалии родовой деятельности в сочетании с гипоксией плода.

Ведение больных с синдромом поликистозных яичников после родов

1. Контроль за менструальным циклом. При отсутствии после родов восстановления регулярного овуляторного менструального цикла целесообразно возобновить терапию КОК.
2. Проведение контроля за состоянием углеводного и жирового обмена, а также за состоянием эндометрия для профилактики развития поздних осложнений заболевания (сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистой патологии, рака эндометрия).

Источники информации

1. Синдром поликистозных яичников. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / Практические рекомендации для врачей / Дедов И.И., Андреева Е.Н., Карпова Е.А. — М., 2009.
2. *Соболева Е.Л.* Состояние углеводного обмена при синдроме поликистозных яичников // Проблемы эндокринологии. — 2012. — Т. 58, № 5. — С. 41–45.
3. *Insler V.* PCO in non-obese and obese patients / V. Insler // Hum Reprod. 1993;8(3):379-384.
4. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinemia in PCOD / G. A. Burghen [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 1980;50:113-115.
5. *Zawadzki J., Dunaif A.* Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A., Givens J., Hasel-

- tine F., Haseltine G., eds. Polycystic Ovary Syndrome. 1st ed. Oxford, England: Blackwell Scientific; 1992:377-384.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-47.
 7. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society / Azziz R., et al. // *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-488.
 8. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / R.S. Legro [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565-4592.
 9. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: International consensus definitions / A. H. Balen [et al.] // *Hum Reprod.* 2003;9(6):505-514.
 10. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Dewailly D. [et al.] // *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):334-352.
 11. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review / M. Costello [et al.] // *Hum Reprod.* 2007;22(5):1200-1209.
 12. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis / J. M. Lord [et al.] // *BMJ.* 2003;327(7421):951-953.
 13. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome — a position statement of the Androgen Excess Society / K. E. Salley [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4546-4556.
 14. Ehrmann D.A. Polycystic ovary syndrome / D. A. Ehrmann // *The New England J Med.* 2005;352(12):1223-1236.
 15. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome / Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group // *Hum Reprod.* 2008;23(3):462-477.

Согласовано:
Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.
М.А. Карпенко _____
« » _____ 2016г.

Утверждено:
Генеральный директор ФГБУ
«СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
академик РАН
Е.Е. Шляпников _____
« » _____ 2016г.



ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

Протокол диагностики, профилактики и лечения синдрома гиперстимуляции яичников

Протокол утвержден на заседании №1 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 12.02.2016г.

Определение

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) — ятрогенное осложнение, в основе которого лежит гиперергический неконтролируемый ответ яичников на введение гонадотропинов в циклах индукции овуляции и программах ВРТ.

Актуальность проблемы

Частота синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) составляет от 0,5 до 14% в зависимости от протокола стимуляции суперовуляции. Тяжелая форма СГЯ встречается в 0,2–10% случаев. Летальность составляет 1 случай на 450–500 тысяч циклов стимуляций яичников.

Факторы риска до начала стимуляции яичников:

- возраст до 30 лет;
- астеническое телосложение;
- мультифолликулярные яичники объемом более 15 см³ с числом антральных фолликулов более 10 и уровне E2 в фолликулиновую фазу цикла более 190 пмоль/л;
- синдром поликистозных яичников;
- синдром гиперстимуляции яичников в анамнезе;
- уровень антимюллерового гормона (АМГ) более 3,6 нг/мл.

Факторы риска в период стимуляции яичников:

- развитие 13 фолликулов и более размером > 11 мм к моменту назначения ХГЧ повышает риск развития раннего СГЯ;
- развитие 18 и более фолликулов и/или уровень эстрадиола сыворотки крови > 5000 нг/л повышает риск развития как раннего, так и позднего СГЯ;
- быстрый рост фолликулов.

Классификация

А) По времени возникновения:

- ранний СГЯ — развивается в лютеиновую фазу стимулированного цикла (первые 7 дней после пункции

фолликулов). Если имплантации не происходит, синдром проходит с наступлением менструации, редко достигая тяжелой формы. В случае имплантации эмбриона наблюдается ухудшение состояния пациентки, длящееся до 12 недель беременности;

- поздний СГЯ — возникает в период более 7 дней после пункции, развивается после имплантации эмбриона.

Б) По степени тяжести. На основании клинико-лабораторных симптомов выделяют 4 степени тяжести СГЯ.

Тяжесть	Симптомы
СГЯ легкой степени	<ul style="list-style-type: none"> • Жалобы: абдоминальный дискомфорт, напряжение, вздутие и боли в животе незначительной интенсивности. • Общее состояние — удовлетворительное. • Частота дыхания, пульс, АД в пределах нормы. • Асцит может отсутствовать или быть в виде выпота в малом тазу. • УЗИ: размер яичников менее 8 см. • Гематокрит менее 40 %
СГЯ средней степени	<ul style="list-style-type: none"> • Жалобы: абдоминальный дискомфорт, напряжение, вздутие и боли в животе более выражены. • Гастроинтестинальные симптомы (тошнота и/или рвота). • Общее состояние удовлетворительное. • Частота дыхания, пульс несущественно учащены. • АД в пределах нормы. • Увеличение окружности живота. • УЗИ: размер яичников более 8 см, в брюшной полости асцит. • Гематокрит 40–45 %
СГЯ тяжелой степени	<ul style="list-style-type: none"> • Жалобы те же, что и при средней степени тяжести, более выраженные. • Вынужденное положение тела. • Общее состояние средней тяжести или тяжелое. • Одышка, тахикардия, гипотония. • Отеки, анasarка, олигоурия. • Увеличение окружности живота, напряженный асцит. • УЗИ: размер яичников более 12 см. • Гемоконцентрация, гематокрит более 45 %. • Гипопротеинемия, лейкоцитоз (более 15×10^9)
СГЯ критической степени	<ul style="list-style-type: none"> • Жалобы и объективные данные те же, что и при тяжелой степени тяжести. • Напряженный асцит или массивный гидроторакс. • Гематокрит > 55 %. • Лейкоцитоз > 25 000/мл. • Острая почечная недостаточность. • Тромбоэмболические осложнения. • Респираторный дистресс-синдром (РДС) взрослых

Пример формулировки диагноза

Код по МКБ-10: N 98.1

Синдром гиперстимуляции яичников тяжелой степени в программе ЭКО. 11-е сутки после переноса двух эмбрионов в полость матки. Бесплодие I.

Этиология и патогенез

Пусковым фактором развития СГЯ является введение овуляторной дозы ХГЧ. В основе развития синдрома лежит феномен «повышенной сосудистой проницаемости», приводящий к массивному выходу жидкости, богатой белками, в «третье пространство» — интерстиций и к формированию асцита, гидроторакса и анасарки. СГЯ характеризуется развитием гипердинамического типа гемодинамики, проявляющегося артериальной гипотензией, увеличением сердечного выброса, снижением периферического сосудистого сопротивления, повышением активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон и симпатической нервной системы. В настоящее время СГЯ рассматривается с позиций системной воспалительной реакции, на фоне которой возникает массивное повреждение сосудистого эндотелия. Под действием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли- α и - β) происходит системная активация процессов коагуляции.

Профилактика

- Выявление пациентов группы риска по развитию СГЯ.
- Снижение стартовой дозы гонадотропинов (до 75–100 МЕ).
- Сокращение периода стимуляции.
- Отказ от введения овуляторной дозы ХГЧ, замена триггера на агонист гонадотропин-рилизинг-гормона.
- Аспирация всех фолликулов при пункции.
- Отказ от поддержки лютеиновой фазы препаратами ХГЧ.

- Применение агонистов D2-рецепторов (каберголин) в день введения триггера и/или в посттрансферном периоде.
- Отмена переноса эмбрионов в полость матки, криоконсервация эмбрионов при возможности.
- IVМ (ранняя аспирация фолликулов и культивирование ооцитов *in vitro*).

Эффективность и безопасность применения агонистов дофаминовых рецепторов (каберголин) с целью профилактики СГЯ доказана рядом международных клинических исследований. Действие препарата основано на уменьшение проницаемости сосудов за счет блокирования действия сосудисто-эндотелиального фактора роста (VGFR) на эндотелий капилляров.

Диагностический стандарт

Клинические критерии

Жалобы:

- слабость, головокружение, головная боль;
- мелькание «мушек» перед глазами;
- сухой кашель, усиливающийся в положении лежа;
- сухость во рту, тошнота, рвота, диарея;
- вздутие живота, чувство распирания, напряжения, боли в животе часто без четкой локализации;
- редкое мочеиспускание;
- повышение температуры тела;
- одышка;
- отек наружных половых органов и нижних конечностей.

Физикальные данные:

- бледность кожных покровов, возможен акроцианоз;
- отеки нижних и верхних конечностей, наружных половых органов, передней брюшной стенки, анasarка;
- тахикардия, гипотензия, сердечные тоны приглушены;
- тахипное при физической нагрузке или в покое, притупление легочного звука в проекции нижнего отдела легких за счет плеврального выпота, ослабление дыхательных шу-

мов в зоне притупления легочного звука, при выраженном гидротораксе — дыхательные шумы не выслушиваются;

- живот вздут, напряжен за счет асцита, болезненный при пальпации в нижних отделах в области проекции яичников или во всех отделах. Симптомы раздражения брюшины могут быть слабоположительными. Увеличенные в размерах яичники пальпируются через переднюю брюшную стенку. Печень может выступать из-под края реберной дуги;
- задержка мочеиспускания, суточный диурез менее 1000 мл, олигурия, анурия. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон;
- пациентка в сознании, контактна, адекватна. Появление неврологической симптоматики указывает на тромбоз сосудов головного мозга.

Лабораторные исследования:

- анализ крови клинический: гемоконцентрация (гематокрит > 45 %, гемоглобин > 14 г/л); гематокрит > 55 % свидетельствует о потенциальной угрозе для жизни. Лейкоцитоз до $59 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига влево, тромбоцитоз до $500\text{--}600 \times 10^6/\text{л}$;
- биохимический анализ крови: нарушение электролитного баланса, включая гиперкалиемию и гипонатриемию, приводящую к снижению осмолярности плазмы. Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, высокий уровень С-реактивного белка, повышение активности АЛТ и АСТ, иногда — γ -глутаминтрансферазы или щелочной фосфатазы, у части больных — увеличение креатинина и мочевины;
- гемостазиограмма: повышение концентрации фибриногена до 8 г/л, фактора Виллебранда до 200–400 %, снижение концентрации антитромбина III ниже 80 %, увеличение D-димера в 10 раз и более. Показатели АЧТВ, протромбинового индекса, МНО — в норме;
- анализ мочи общий: протеинурия;
- при микробиологическом исследовании мочи, отделяемого из влагалища, цервикального канала обнаруживают нети-

пичные возбудители: *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli*;

- анализ состава асцитической жидкости: высокое содержание белка и альбумина, низкое число лейкоцитов, сравнительно высокое число эритроцитов, высокие концентрации всех провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, глобулиновой фракции белков;
- прокальцитонин в сыворотке крови определяют у 50% больных в диапазоне значений 0,5–2,0 нг/мл, что расценивают как системную воспалительную реакцию умеренной степени;
- онкомаркеры в плазме крови: концентрация СА-125 достигает максимальных значений до 5125 ЕД/мл ко второй неделе развития СГЯ, когда оба яичника наиболее увеличены. Повышенное содержание онкомаркера сохраняется до 15–23 недели после появления признаков СГЯ, несмотря на проводимое лечение. Определение онкомаркеров не информативно для дифференциальной диагностики со злокачественной опухолью яичника.

Инструментальные исследования:

- *УЗИ органов малого таза*: увеличенные яичники от 6 до 25 см в диаметре с множественными кистами, матка нормальных размеров или увеличена соответственно сроку беременности, свободная жидкость в полости малого таза, нормальная прогрессирующая беременность;
- *УЗИ органов брюшной полости*: наличие в брюшной полости свободной жидкости в количестве от 1 до 5–6 литров. Нормальные размеры и структура печени или гепатомегалия. Эхо-признаки дискинезии желчных путей. При исследовании почек чашечно-лоханочный комплекс не изменен;
- *УЗИ плевральных полостей*: свободная жидкость с одной или двух сторон;
- *эхокардиография (ЭхоКГ)*: на фоне гемодинамических нарушений — снижение фракции свободного выброса, уменьшение конечного диастолического объема, сниже-

ние венозного возврата, в некоторых случаях — свободная жидкость в перикардальной полости;

- *электрокардиография (ЭКГ)*: нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии, тахикардии; диффузные изменения миокарда метаболического характера;
- *рентгенография* органов грудной клетки (проводят при подозрении на РДС взрослых и тромбоэмболию): инфильтраты.

Показания к консультации других специалистов:

- осмотр терапевтом обязателен;
- при подозрении на тромботические осложнения — консультация сосудистого хирурга;
- при выраженном гидротораксе — консультация торакального хирурга для решения вопроса о выполнении пункции плевральной полости;
- консультация анестезиолога-реаниматолога при тяжелом и критическом СГЯ.

Дифференциальная диагностика:

- дифференциальная диагностика проводится с раком яичника;
- критерии дифференциальной диагностики СГЯ;
- данные анамнеза. Стимуляция овуляции в анамнезе, нормальные размеры яичников по данным УЗИ, отсутствие свободной жидкости, концентрация СА-125 до 35 ЕД/л до начала стимуляции;
- наблюдение в динамике. Регрессия всех симптомов и нормализация размеров яичников по данным УЗИ в динамике при СГЯ;
- высокие концентрации эстрадиола и прогестерона в плазме крови, а также высокое содержание β -ХГЧ при беременности;
- при цитологическом исследовании аспирированной жидкости отсутствуют атипичные клетки;
- постепенное возвращение концентрации СА-125 к норме;
- по данным лапароскопии отсутствуют просовидные высыпания на брюшине и большом сальнике, биопсия их не выявляет изменений, характерных для рака яичника.

Лечебный стандарт

Цели лечения

Профилактика развития полиорганной недостаточности посредством восстановления объема циркулирующей крови (ОЦК), устранения гемоконцентрации, электролитного дисбаланса, профилактики острой почечной недостаточности, РДС взрослых и тромбоэмболических осложнений. Лечение проводят до момента самопроизвольной регрессии синдрома в циклах, где беременность не наступила, или 10–20 дней при успешном наступлении беременности.

Показания к госпитализации

Госпитализация необходима при СГЯ средней, тяжелой и критической степени.

Тактика ведения СГЯ легкой степени

- Лечение проводится амбулаторно.
- Ежедневная оценка веса и суточного диуреза.
- Ограничение физической активности и половой жизни.
- Обильное питье (до 2 литров) с добавлением растворов, богатых электролитами (минеральная вода).
- Белковая диета, ограничение клетчатки.

Тактика ведения СГЯ средней и тяжелой степени

Лечение проводится в стационаре.

1-й этап. Объем клинико-лабораторного и инструментального обследования при поступлении в стационар:

- сбор анамнеза;
- объективный осмотр;
- определение веса и измерение окружности живота;
- клинический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, γ -глутаминтрансфераза, СРБ, электролиты);

- гемостазиограмма, D-димер;
- УЗИ органов малого таза;
- УЗИ брюшной полости;
- консультация терапевта;
- при наличии показаний: ЭхоКГ, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, определение центрального венозного давления.

2-й этап. Постановка периферического венозного катетера. По показаниям (СГЯ тяжелой и критической степени): постановка центрального венозного катетера. Вопрос о постановке катетера в мочевого пузыря решается индивидуально и ежедневно.

3-й этап. Медикаментозное лечение СГЯ направлено на поддержание гемодинамики и мобилизацию жидкости, содержащейся в брюшной полости, путем создания отрицательного баланса натрия и воды.

Инфузионная терапия проводится под контролем следующих показателей:

- наличие мочеотделения;
- величина артериального давления;
- величина гематокрита;
- величина ЦВД;
- данные ЭхоКГ.

При нормализации указанных параметров инфузионную терапию прекращают.

Инфузионная терапия

- Растворы коллоидов. Препарат выбора: раствор ГЭЖ 6% (молекулярная масса 130/0,42). Суточный объем инфузии: 25–30 мл на килограмм массы тела. При критическом СГЯ увеличение дозы до 50 мл/кг.
- Растворы кристаллоидов. Препарат выбора: 0,9% раствор натрия хлорида, стерофундин, нормофундин. Терапию начинают с введения 500–1000 мл изотонического раствора натрия хлорида за 1 час с последующим назначением коллоидов. Соотношение объема растворов кристаллоидов и коллоидов — 1 : 3.

- Растворы альбумина. Применение растворов альбумина для лечения СГЯ назначается по жизненным показаниям. Показания для введения: СГЯ тяжелой степени, СГЯ критической степени тяжести, гипоальбуминемия (альбумин сыворотки менее 25 г/л или белок менее 47 г/л). Используется 20% раствор в суточном объеме 3 мл на килограмм массы тела с последующим введением фуросемида.
- Свежезамороженная плазма. Показания для введения: подтвержденный дефицит факторов свертывающей системы крови.

Профилактика тромботических осложнений

- Показания: появление лабораторных признаков гиперкоагуляции.
- Препараты выбора: низкомолекулярные гепарины:
 - надропарин (100 антиХа МЕ/кг, 2 раза подкожно — средняя доза 0,3 мл 1 или 2 раза в день);
 - дальтепарин (100–150 антиХа МЕ/кг, 2 раза подкожно);
 - эноксипарин (1 мл/кг в сутки 1–2 раза подкожно, средняя доза 0,2 мл 2–3 раза в сутки).
- Лабораторный контроль: определение антиХа-активности плазмы через 3 часа после введения, определение уровня D-димера количественным методом.
- Длительность назначения: до нормализации коагуляционных параметров крови, при необходимости продолжать в течение всей беременности.

Нутритивная поддержка

- Проводится белковыми препаратами для приема внутрь всем пациенткам с СГЯ, находящимся в стационаре.

Дыхательные нарушения

- При развитии одышки необходимо определить сатурацию O_2 с помощью пульсоксиметрии, исследовать газы крови.
- Интубация трахеи и перевод на ИВЛ показаны при развитии дыхательной недостаточности.
- При наличии гидроторакса оправдана выжидательная тактика. Пункция выполняется при выраженной дыхательной недостаточности.

- При развитии РДС взрослых выполняют интубацию трахеи и перевод на ИВЛ в щадящем режиме. В связи с высоким риском развития при СГЯ инфекционных осложнений исключают инфекционную этиологию РДС взрослых.

Диуретики

- Противопоказаны при гиповолемии и гемоконцентрации.
- Применение возможно при достижении значений гематокрита 36–38 %, проведении тщательного контроля гемодинамики, на фоне сохраняющейся олигурии и периферических отеков.

Антибактериальная терапия

- Эмпирическая антибактериальная терапия проводится у больных в критическом состоянии или при нестабильной гемодинамике для снижения риска возникновения вторичной инфекции.

Лапароцентез

- Показания для проведения:
 - прогрессирующий напряженный асцит;
 - олигурия;
 - повышение содержания креатинина или снижение его клиренса;
 - гемоконцентрация, не поддающаяся медикаментозной коррекции.
- Доступ: трансвагинальный или трансабдоминальный, проводится под ультразвуковым контролем.
- Одномоментный объем эвакуированной жидкости: около 3,5 литра, определяется индивидуально.
- Возможно пролонгированное дренирование брюшной полости апиrogenным катетером Cystofix с порционным удалением перитонеального трансудата в течение 14–30 дней.
- Проводится анализ асцитической жидкости. При геморрагическом характере трансудата показано определение гематокрита и эритроцитов в перитонеальной жидкости для исключения внутрибрюшного кровотечения.
- Аутоинфузия трансудата не проводится в связи с высоким содержанием в нем провоспалительных цитокинов.

Хирургическое лечение

- Показано при наличии острых гинекологических заболеваний: перекрут придатка, разрыва кисты яичника, кровотечения из кисты яичника.

Динамическое наблюдение пациенток с СГЯ в стационаре

Проводится ежедневно при тяжелой степени или 1 раз в 2 дня при средней степени тяжести:

- жизненные показатели (пульс, артериальное давление, частота дыхания);
- контроль веса тела, измерение окружности живота;
- оценка баланса жидкости в организме;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови (содержание электролитов плазмы, уровень креатинина, белка, альбумина, активности ферментов печени);
- гемостазиограмма;
- УЗИ (органов малого таза, брюшной полости).

Источники информации

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. — С. 517–539.
2. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. — С. 607–622.
3. Корсак В.С. Синдром гиперстимуляции яичников / В.С. Корсак, Э.В. Исакова, Б.А. Каменецкий // Проблемы репродукции. — 1995. — № 1. — С. 26–32.
4. Синдром гиперстимуляции яичников: клинические рекомендации Российской ассоциации репродукции человека, 2013 год.
5. Зазерская И.Е. К вопросу о выборе дозы и метода оценки активности низкомолекулярных гепаринов для профилактики венозных тромбоземболических осложнений в комплексной терапии

- синдрома гиперстимуляции яичников / И.Е. Зазерская, Н.А. Осипова, Т.В. Вавилова и др. // Акушерство, гинекология, репродукция — 2014. — Т. 8. — № 3. — С. 6–10.
6. *Papanikolaou E.G.*, et al. Identification of the High-Risk Patient for Ovarian Hyperstimulation Syndrome // *Semin Reprod Med.* 2010;28(6):458-462.
 7. Infertility and assisted reproduction / edited by B.R.M.B. Rizk et al. United States of America, Cambridge University Press, 2008. P. 604-618.
 8. *Zivi E.*, et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Definition, Incidence, and Classification // *Semin Reprod Med.* 2010;28(6):441-447.
 9. ESHRE Capri Workshop Group. Venous tromboembolism in women: a specific reproductive health risk // *Hum Rep Update.* 2013; Jul,3.
 10. Ovarian hyperstimulation syndrome. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil Steril.* 2006; Nov,86 (5 Suppl);178-83.
 11. Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Review.
 12. *Smith V.*, et al. *Obstet Gynecol Int.* 2015; Epub 2015, May 14.
 13. *Amir H.*, et al. Cabergoline for reducing ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology treatment cycles. A prospective randomized controlled trial // *J Reprod Med.* 2015; Jan-Feb;60(1-2):48-54.
 14. *Youssef M.A.*, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;Oct31(10).
 15. *Leitao V.M.*, *Moroni R.M.*, *Seko L.M.* Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Fertil Steril.* 2014 Mar;101(3):664-75.
 16. *Corbett S.*, *Shmorgun D.*, et al. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome // *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;Nov36(11):1024-36.

Согласовано:
Заместитель генерального директора
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
по научно-лечебной работе д.м.н.
М.А. Карпенко
« » _____ 2016г.

Утверждаю:
Генеральный директор ФГБУ
«СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
академик РАН
Е.В. Шляпко



ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Институт перинатологии и педиатрии
Федеральный специализированный
перинатальный центр

Преэклампсия. Профилактика, лечение. Тактика родоразрешения.

Протокол утвержден на заседании №5 научно-клинического совета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 11.12.2015г.

Санкт-Петербург
2016г

Список сокращений

- АД — артериальное давление.
АГ — артериальная гипертензия.
АЖ — амниотическая жидкость.
АЛТ — аланин аминотрансфераза.
АПФ — ангиотензин-превращающий фермент.
АСТ — аспартат аминотрансфераза.
АФС — антифосфолипидный синдром.
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.
ВПР — врожденные пороки развития.
ГАГ — гестационная артериальная гипертензия.
ДАД — диастолическое артериальное давление.
ДИ — доверительный интервал.
ЗРП — задержка роста плода.
ЗВУР — задержка внутриутробного развития.
ИВЛ — искусственная вентиляция легких.
ИМТ — индекс массы тела.
КС — кесарево сечение.
КТГ — кардиотокография.
ЛДГ — лактатдегидрогеназа.
ЛС — лекарственное средство.
МоМ — кратность медиане (от multiples of median, кратные медиане).
МКБ — международная классификация болезней.
МНО — международное нормализованное отношение.
ОАК — общий анализ крови.
ОР — относительный риск (relative risk, RR).
ОЦК — объем циркулирующей крови.
ПВ — протромбиновое время.
ПИТ — палата интенсивной терапии.
ПР — преждевременные роды.
ПТИ — протромбиновый индекс.
ПЭ — презекламсия.
РАНО — отделение реанимации и анестезиологии.

РДС — респираторный дистресс-синдром.

РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

САД — систолическое артериальное давление.

СД — сахарный диабет.

СЗП — свежезамороженная плазма.

УЗИ — ультразвуковое исследование.

ХАГ — хроническая артериальная гипертензия.

ЧД — частота дыхания.

ЧСС — частота сердечных сокращений.

ЦНС — центральная нервная система.

MgSO₄ — магния сульфат.

Введение

Гипертензивные расстройства во время беременности встречаются с частотой около 10 % беременностей; частота преэклампсии составляет 2–8 %. Ежегодно во всем мире более 50 000 женщин погибает в период беременности из-за осложнений, связанных с АГ. В развитых странах в 12–18 % они являются второй непосредственной причиной ante- и постнатальной смертности, влияя на перинатальную смертность в 20–25 % случаях. Частота АГ среди беременных в Российской Федерации составляет 5–30 %. Распространенность АГ, отеков, протеинурии среди беременных в Российской Федерации в 2011 году составила 17,4 % от закончивших беременность, в 2012 году — 16,7 %; преэклампсии и эклампсии — 1,49 и 1,57 % соответственно. По данным Минздравсоцразвития РФ, гипертензивные осложнения беременности занимают 4-е место в списке причин материнской смертности в течение последнего десятилетия. Кроме того, они являются причиной тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их детей. Вместе с тем при надлежащем междисциплинарном менеджменте большинство случаев неблагоприятных исходов предотвратимы. Поскольку последствия тяжелых гипертензивных расстройств снижают качество последующей жизни женщины (высокая частота атеросклероза, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболе-

ваний), а частота нарушения физического, психосоматического развития преждевременно рожденных детей достаточно высока, так же как и риск развития в будущем у них соматических заболеваний, то эта проблема является значимой в социальном и медицинском плане.

Классификация

МКБ-10		
Класс XV: беременность, роды и послеродовой период		
Блок 010-016: отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде		
Хроническая АГ	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	O10
Хроническая АГ (ГБ)	Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	O10.0
	Существовавшая ранее кардиоваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	O10.1
	Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	O10.2
	Существовавшая ранее кардиоваскулярная и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	O10.3
Хроническая АГ (вторичная АГ)	Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	O10.4
Хроническая АГ (неуточненная)	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточненная	O10.9
ПЭ на фоне Хронической АГ	Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией	O11
	Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии	O12
	Вызванные беременностью отеки	O12.0
	Вызванная беременностью протеинурия	O12.1
	Вызванные беременностью отеки с протеинурией	O12.2
Гестационная АГ	Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии	O13

Преэклампсия (ПЭ)	Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией	O14
ПЭ умеренно выраженная	Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести	O14.0
ПЭ тяжелая	Тяжелая преэклампсия	O14.1
	Преэклампсия (нефропатия) неуточненная	O14.9
Эклампсия	Эклампсия	O15
Эклампсия во время беременности	Эклампсия во время беременности	O15.0
Эклампсия в родах	Эклампсия в родах	O15.1
Эклампсия в послеродовом периоде	Эклампсия в послеродовом периоде	O15.2
Эклампсия неуточненная по срокам	Эклампсия неуточненная по срокам	O15.9
	Гипертензия у матери неуточненная	O16

Наряду со статистической используются клинические классификации.

Клиническая классификация гипертензивных расстройств во время беременности

- Преэклампсия и эклампсия.
- Преэклампсия и эклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии.
- Гестационная (индуцированная беременностью) артериальная гипертензия.
- Хроническая артериальная гипертензия (существовавшая до беременности).
- Гипертоническая болезнь.
- Вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия.

Артериальная гипертензия — состояние, характеризующееся повышенным уровнем артериального давления (АД).

Регистрация величины систолического давления крови выше 140 мм рт. ст., а диастолического давления крови выше 90 мм рт. ст.

является достаточной для соответствия критериям артериальной гипертензии (систолическое давление крови 140 мм рт. ст., диастолическое давление крови 90 мм рт. ст. является пограничным с нормой, указывающим на необходимость тщательного наблюдения за беременной).

Гестационная (индуцированная беременностью) АГ — это повышение АД, впервые зафиксированное после 20-й недели беременности и не сопровождающееся протеинурией. Диагноз «гестационная АГ» может быть выставлен только в период беременности. При сохранении повышенного АД к концу 12-й недели после родов диагноз «гестационная АГ» меняется на диагноз «хроническая АГ» и уточняется после дополнительного обследования в соответствии с общепринятой классификацией АГ (ГБ или вторичная (симптоматическая) АГ).

Хроническая АГ — АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20-й недели беременности; АГ, возникшая после 20-й недели беременности, но не исчезнувшая после родов в течение 12 недель, также классифицируется как хроническая АГ, но уже ретроспективно. В этой ситуации после родов необходимо уточнение генеза АГ (гипертоническая болезнь или симптоматическая АГ).

Преэклампсия (ПЭ) — мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией (г/л в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности.

Преэклампсия/эклампсия на фоне ХАГ диагностируется у беременных с хронической АГ в случаях:

- 1) появления после 20 недель впервые протеинурии (0,3 г белка и более в суточной моче) или заметного увеличения ранее имевшейся протеинурии;
- 2) прогрессирования АГ у женщин, АД у которых до 20-й недели беременности контролировалось;
- 3) появления после 20 недель признаков полиорганной недостаточности.

ПЭ на фоне ХАГ с неблагоприятным прогнозом развивается почти в 22 %, в 55 % случаев гестационная артериальная гипертензия прогрессирует в ПЭ. ПЭ осложняет течение 2–5 % всех беременностей, осложняется эклампсией в 0,03–0,1 % и HELLP-синдромом в 0,17–0,8 % случаях.

Осложнения ПЭ: эклампсия; отек, кровоизлияние и отслойка сетчатки; острый жировой гепатоз; HELLP-синдром; острая почечная недостаточность; отек легких; инсульт; отслойка плаценты; антенатальная гибель плода.

Эклампсия диагностируется в случае возникновения судорожного приступа или серии судорожных приступов у беременной женщины с клиникой преэклампсии, которые не могут быть объяснены другими причинами (эпилепсия, инсульт, опухоль и др.). Эклампсия развивается на фоне преэклампсии любой степени тяжести, а не является проявлением максимальной тяжести преэклампсии. Основными предвестниками эклампсии являются головная боль, артериальная гипертензия и судорожная готовность. В 30 % случаев эклампсия развивается внезапно без предвестников.

Классификация эклампсии:

- эклампсия во время беременности и в родах;
- эклампсия в послеродовом периоде;
- ранняя послеродовая (первые 48 ч);
- поздняя послеродовая (в течение 28 суток после родов).

Прогнозирование риска развития преэклампсии

Предикторы ПЭ в ранние сроки беременности

На сегодняшний день не существует ни одного теста, с достаточными чувствительностью и специфичностью обеспечивающего раннюю диагностику/выявление риска развития ПЭ. Как дополнение к анамнестическим и данным наружного осмотра (среднее АД, ИМТ, первая беременность или ПЭ в анамнезе) рассматривается комбинация тестов, включающая: УЗ-доплерометрию маточных артерий, УЗ-оценку структуры плаценты, биохимические тесты. Имеется опыт использования следующих комбинаций тестов:

- пульсационный индекс в маточных артериях (отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к средней скорости кровотока);
- индекс резистентности;
- РАРР-А (связанный с беременностью плазменный протеин А) — снижение в первом триместре < 5-й перцентили;
- АFР (альфа-фетопротеин) — необъяснимое другими причинами повышение во втором триместре;
- hCG (хорионический гонадотропин) — повышение во втором триместре > 3 МоМ;
- ингибин А — повышение в первом или втором триместре;
- sFlt-1 и PIGF. Повышение уровня sFlt-1 фиксируется за 5 недель до клинических проявлений преэклампсии. Этим изменениям, в свою очередь, предшествует низкая плазменная концентрация свободного PIGF, отмечающаяся на 13–16-й неделях беременности.

Таблица 1

Относительный риск развития ПЭ

Фактор		ОР (95% ДИ)
Первая беременность		2 · 91 (1 · 28 – 6 · 61)
Повторнородящие	ПЭ в анамнезе	7 · 19 (5 · 85 – 8 · 83)
	Перерыв после последних родов 10 лет и более	Повышен
Возраст > 35 лет	Первобеременные	1 · 68 (1 · 23 – 2 · 29)
	Повторнородящие	1 · 96 (1 · 34 – 2 · 87)
Избыточный вес/ожирение (ИМТ > 25 кг/м ²)		1 · 55 (1 · 28 – 1 · 88)
Семейный анамнез (ПЭ у матери или сестры)		2 · 90 (1 · 70 – 4 · 93)
ДАД 80 мм рт. ст. и выше		Повышен
Протеинурия при постановке на учет по беременности (≥ 1+ по тест-полоске (двукратное тестирование) или ≥ 300 мг/л в сут порции)		Повышен

Фактор		ОР (95 % ДИ)
Многоплодная беременность		2 · 93 (2 · 04 – 4 · 21)
Экстрагенитальные заболевания	Хроническая АГ	Повышен (10)
	Заболевания почек	Повышен (5)
	Коллагенозы	Повышен
	Заболевания сосудов	Повышен
	Сахарный диабет	3 · 56 (2 · 54 – 4 · 99)
	АФС	9 · 72 (4 · 34 – 21 · 75)

Профилактика преэклампсии

Беременным группы высокого риска развития ПЭ рекомендовано:

- низкие дозы аспирина (75 мг в день), начиная с 12-й недели до родов (**A-1a**). При назначении ацетилсалициловой кислоты (аспирина) необходимо письменное информированное согласие женщины, т. к. в соответствии с инструкцией по применению прием ацетилсалициловой кислоты противопоказан в первые 3 месяца и после 36 недель беременности;
- беременным с низким потреблением Са (< 600 мг в день) — назначение в виде препаратов Са — не менее 1 г в день (**A-1a**). Следует принять во внимание, что среднее потребление кальция в России — 500–750 мг/сут. Согласно современным нормам физиологическая потребность беременных составляет не менее 1000 мг кальция в сутки.

Критерии диагностики преэклампсии

Критерии артериальной гипертензии во время беременности.

Критериями диагностики АГ являются: систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.

Правила измерения АД

- Наиболее точные показания дает ртутный сфигмоманометр (по нему должны быть откалиброваны все используемые аппараты).

- Положение сидя в удобной позе, рука находится на столе на уровне сердца. Нижний край стандартной манжеты (ширина 12–13 см, длина 35 см) должен быть на 2 см выше локтевого сгиба. Размер манжеты должен соответствовать размеру руки.
- Момент появления первых звуков соответствует I фазе тонов Короткова и показывает систолическое АД; диастолическое АД рекомендуют регистрировать в фазу V тонов Короткова (прекращение).
- АД измеряют в состоянии покоя (после 5-минутного отдыха) 2 раза с интервалом не менее минуты; при разнице равной или более 5 мм рт. ст. производят одно дополнительное измерение при этом два последних значения усредняются.
- АД измеряют на обеих руках; если оно разное, то ориентируются на более высокие значения.
- У пациенток, страдающих сахарным диабетом, АД необходимо измерять в положении сидя и лежа.
- Показатели должны быть зафиксированы с точностью до 2 мм рт. ст.

Таблица 2

Классификация степени повышения уровня АД у беременных

Категории АД	САД		ДАД
Нормальное АД	< 140	и	< 90
Умеренная АГ	140–159	и/или	90–109
Тяжелая АГ	160	и/или	110

- Классификация степени повышения уровня АД у беременных может использоваться для характеристики степени АГ при любой ее форме (хронической АГ, гестационной АГ, ПЭ).
- Выделение двух степеней АГ, умеренной и тяжелой, при беременности имеет принципиальное значение для оценки прогноза, выбора тактики ведения, лечения и родовспоможения.
- Уровень САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. при тяжелой АГ ассоциируется с высоким риском развития инсульта

Диагностировать АГ во время беременности следует на основании по крайней мере двух повышенных значений АД. В сомнитель-

ной ситуации желательно проведение суточного мониторирования АД (СМАД).

АД 140/90 мм рт. ст. считается пограничным, при этом не является заболеванием, а лишь указывает на необходимость тщательного наблюдения за состоянием матери и плода.

Клинически значимая протеинурия

- «Золотой стандарт» для диагностики протеинурии — количественное определение белка в суточной порции (**С**).
- Граница нормы суточной протеинурии во время беременности определена как 0,3 г/л (**В-2b**).
- Клинически значимая протеинурия во время беременности определена как наличие белка в моче г/л в суточной пробе (24 часа) либо в двух пробах, взятых с интервалом в 6 часов (**В-2b**); при использовании тест-полоски (белок в моче) — показатель «1+» (**В-2a**).
- Определение протеинурии с использованием тест-полоски может применяться в группе беременных низкого риска по развитию ПЭ как более быстрый и дешевый, а также достаточно чувствительный скрининговый метод по сравнению с количественным определением белка в 24-часовой порции (**В-2b**).
- Умеренная протеинурия — это уровень белка $> 0,3$ г/24 ч или $> 0,3$ г/л, определяемый в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, или значение «1+» по тест-полоске.
- Выраженная протеинурия — это уровень белка > 5 г/24 ч или > 3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, или значение «3+» по тест-полоске.
- При подозрении на ПЭ у женщин с артериальной гипертензией и у беременных с нормальным АД при наличии других симптомов преэклампсии необходимо использовать более чувствительные методы (определение белка в суточной моче (наиболее приемлемо) или отношение протеин/креатинин) (**В-2a**).

NB! Для оценки истинного уровня протеинурии необходимо исключить наличие инфекции мочевыделительной системы.

NB! Патологическая протеинурия у беременных является первым признаком полиорганных поражений.

Отеки

При физиологически протекающей беременности умеренные отеки наблюдаются у 50–80% женщин. ПЭ, протекающая без генерализованных отеков, признана более опасной для матери и плода, чем ПЭ с отеками. Массивные, быстро нарастающие отеки (особенно в области поясницы), анасарка, скопление жидкости в полостях рассматриваются как один из неблагоприятных прогностических критериев тяжелой преэклампсии.

NB! Наличие отеков не является диагностическим критерием ПЭ. Однако опыт показывает, что отеки лица и рук нередко предшествуют развитию ПЭ, а генерализованные, рецидивирующие отеки нередко свидетельствуют о сочетанной ПЭ (часто на фоне патологии почек).

Клинические проявления преэклампсии

- Со стороны центральной нервной системы:
 - головная боль, фотопсии, парестезии, фибрилляции, судороги.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы:
 - артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, гиповолемия.
- Со стороны мочевыделительной системы:
 - олигурия, анурия, протеинурия.
- Со стороны желудочно-кишечного тракта:
 - боли в эпигастральной области, изжога, тошнота, рвота.
- Со стороны системы крови:
 - тромбоцитопения, нарушения гемостаза, гемолитическая анемия.
- Со стороны плода:
 - задержка внутриутробного роста, внутриутробная гипоксия, антенатальная гибель.

Таблица 3

Характерные изменения лабораторных и функциональных параметров при преэклампсии

Лабораторные показатели	Норма	Комментарии
Гемоглобин	110 г/л	Повышение значений показателей вследствие гемоконцентрации усугубляет вазоконстрикцию и снижает внутрисосудистый объем. Снижение гематокрита является возможным индикатором гемолиза
Гематокрит	31–39 %	
Тромбоциты	150–400 × 10 ⁹ /л	Снижение (уровень менее 100 × 10 ⁹ /л) свидетельствует о развитии тяжелой ПЭ
Система гемостаза: фибриноген ПВ АЧТВ	2,6–5,6 г/л	Снижение показателей — коагулопатия, свидетельствующая о степени тяжести ПЭ
	28–38 с	
МНО/ПТИ	85–115 %	Повышение показателей, свидетельствующее об активации внутрисосудистого тромбогенеза (хронический синдром ДВС)
Мазок периферической крови		Наличие фрагментов эритроцитов (шизоцитоз, сфероцитоз) свидетельствует о развитии гемолиза при тяжелой ПЭ
Биохимические показатели крови:		
альбумин	28–40 г/л	Снижение (указывает на повышение проницаемости эндотелия, характерное для ПЭ)
креатинин сыворотки	39,8–72,8 (90) мкмоль/л	Повышение (уровень более 90 мкмоль/л), особенно в сочетании с олигурией (менее 500 мл/сут), указывает на наличие тяжелой ПЭ
билирубин сыворотки	8,5–20,5 ммоль/л	Повышается вследствие гемолиза или поражения печени
Мочевая кислота	0,12–0,28 ммоль/л	Снижение
Клиренс креатинина		Повышение

Лабораторные показатели	Норма	Комментарии
<i>Печеночные пробы:</i>		Повышение свидетельствует о тяжелой ПЭ
АСТ	10–20 Ед/л	
	0,17–0,34 мкмоль/л	
АЛТ	7–35 Ед/л	
ЛДГ	0,12–0,6 мкмоль/л	
	250 Ед/л	
Протеинурия	<0/3 г/л	АГ в период беременности, сопровождающаяся протеинурией, должна рассматриваться как ПЭ, пока не доказано противоположное
Микроальбуминурия		Является предиктором развития протеинурии
Оценка состояния плода:		
УЗИ (фетометрия, индекс АЖ)		Исключить синдром ЗВУР, маловодие
Нестрессовый тест и/или биофизический профиль плода		Оценка состояния фетоплацентарной системы
Доплерометрия артерий пуповины		Оценка состояния фетоплацентарной системы

Клинически целесообразно различать умеренную ПЭ (O13) и тяжелую ПЭ (O14).

Умеренная ПЭ встречается у 3–8% беременных; из них в 1–2% случаях приобретает тяжелое течение. Тяжелая форма ПЭ может вызвать серьезные нарушения здоровья матери и ребенка и даже привести к смерти. Тяжелая ПЭ влияет на качество последующей жизни женщины (см. раздел «Профилактика отдаленных последствий ПЭ»).

Тяжелая ПЭ — ПЭ с тяжелой гипертензией (с цифрами ДАД ≥ 110 мм рт. ст., САД ≥ 160 мм рт. ст.) и/или с наличием специфических симптомов и/или биохимических и/или гематологических нарушений. Уровень суточной протеинурии превышает 3 г/л. Консультация невролога необходима для оценки тяжести состояния беременной и уточнения диагноза. Периорбитальная и транскраниальная доплерография сосудов основания головного мозга проводится для исключения внутричерепной гипертензии и ангиоспазма.

Клинические критерии тяжелой ПЭ (в дополнение к гипертензии и протеинурии), свидетельствующие о развитии полиорганной недостаточности:

- HELLP-синдром;
- расстройство ЦНС (нарушение зрения, головная боль);
- нарушение функции почек (олигурия < 500 мл/сут, повышение уровня креатинина);
- отек легких;
- внезапное возникновение отеков лица, рук, ног;
- отек зрительного диска;
- нарушение функции печени (повышение ферментов АлАТ, АсАТ);
- боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота (перерастяжение капсулы печени вследствие нарушения кровообращения);
- тромбоцитопения (ниже $100 \times 10^6/\text{л}$);
- подтверждение страдания плода (синдром ЗРП, маловодие отрицательный нестрессовый тест).

Таблица 4

Критерии тяжести ПЭ (Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, Всероссийское общество кардиологов, ВНОК, 2010 г.)

Показатель	Умеренно выраженная	Тяжелая
АГ	$\geq 140/90$ мм рт. ст.	$> 160/110$ мм рт. ст.
Протеинурия	$>0,3$ но < 5 г/сут	> 5 г/сут
Креатинин	Норма	> 90 мкмоль/л
Олигурия	Отсутствует	< 500 мл/сут
Нарушение функции печени	Отсутствует	Повышение АлАТ, АсАТ
Тромбоциты	Норма	$< 100 \times 10^3/\text{л}$
Гемолиз	Отсутствует	+
Неврологические симптомы	Отсутствуют	+
Задержка роста плода	-/+	+

В течение многих лет в оценке степени тяжести преэклампсии использовалась таблица Г.М. Савельевой (1998), приведенная ниже (табл. 5).

Симптомы	0	1	2	3
Отеки	Нет	На голенях или патологическая прибавка веса	На голенях и передней брюшной стенке	Генерализованные
Протеинурия, г/л	Нет	От 0,033 до 0,132	От 0,132 до 1,0	1,0 и более
Систолическое АД	Ниже 130	От 130 до 150	От 150 до 170	170 и выше
Диастолическое АД	До 85	От 85 до 90	От 90 до 110	110 и выше
Срок беременности, при котором впервые выявлена преэклампсия	Нет	36–40 недель или в родах	30–35 недель	24–30 недель
Гипотрофия плода	Нет	Нет	Отставание в развитии на 1–2 недели	Отставание в развитии на 3–4 недели и более
Фоновые заболевания	Нет	Проявление заболевания до беременности	Проявление заболевания во время беременности	Проявление заболевания до и во время беременности

Индекс тяжести преэклампсии: до 7 баллов — легкая преэклампсия; 8–11 баллов — преэклампсия средней степени тяжести; 12 баллов и более — тяжелая преэклампсия.

Использование балльной системы оценки степени тяжести преэклампсии помогает своевременно определить показания к госпитализации и началу интенсивного лечения. Поэтому мы на основе определения степени тяжести преэклампсии в модификации

Таблица 6

Модифицированные критерии тяжести ПЭ

Показатель	Умеренно выраженная		Тяжелая
	Баллы		
	1	2	3
АГ	От 130/89 до 149/89 мм рт. ст.	От 150/90 до 159/109 мм рт. ст.	> 160/110 мм рт. ст.
Протеинурия	От 0,3 до 0,99 г/сут	От 1 до 4,99 г/сут	> 5,0 г/сут
Креатинин	Норма	Норма	> 90 мкмоль/л
Олигурия	Отсутствует	Отсутствует	<500 мл/сут
Нарушение функции печени	Отсутствует	Отсутствует	повышение АЛТ, АСТ
Тромбоциты	Норма	Норма	<100 × 10 ⁹ /л
Гемолиз	Отсутствует	Отсутствует	+
Неврологические симптомы	Отсутствуют	Отсутствуют	+
Задержка роста плода	Нет	Отставание в развитии на 1–2 недели	Отставание в развитии на 3 недели и более
Срок беременности, при котором впервые диагностирована пре- эклампсия	36–40 недель	30–35 недель	24–30 недель

Г. М. Савельевой (1998) предлагаем свою оценку модифицированных критериев тяжести преэклампсии (табл. 6).

Индекс степени тяжести преэклампсии: 12 баллов и более — тяжелая преэклампсия.

Диагностические критерии умеренной и тяжелой ПЭ, а также ПЭ на фоне ХАГ

Презклампсия умеренная

- Артериальная гипертензия: САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст., возникшие при сроке беременности > 20 недель у женщины с нормальным АД в анамнезе плюс
- Протеинурия $\geq 0,3$ г/л белка в 24 ч в пробе мочи.

Презклампсия тяжелая (наличие симптомов умеренной ПЭ и из следующих критериев)

- Артериальная гипертензия: САД > 160 мм рт. ст. или ДАД 110 мм рт. ст. при двухкратном измерении с интервалом в 6 часов в состоянии покоя.
- Протеинурия $\geq 0,5$ г/л в 24 ч в пробе мочи или ≥ 1 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, или значение «3+» по тест-полоске.
- Олигурия < 500 мл за 24 ч.
- Церебральные или зрительные симптомы (головная боль, мелькание мушек и т. д.).
- Отек легких.
- Цианоз.
- Боли в эпигастрии или правом верхнем квадранте.
- Нарушение функции печени (повышение АлАТ, АсАТ).
- Тромбоцитопения ($< 100 \times 10^6/\text{л}$).
- Задержка внутриутробного роста плода.

Презклампсия на фоне хронической АГ (наличие ≥ 1 из следующих критериев)

- Возникновение протеинурии $\geq 0,3$ г/л до 20 недель беременности.
- Внезапное нарастание протеинурии в случае, если имеются гипертензия и протеинурия до 20 недель беременности.
- Внезапное нарастание гипертензии у женщины, АГ у которой первоначально хорошо контролировалась.
- Тромбоцитопения (число тромбоцитов $< 100 \times 10^6/\text{л}$).
- Подъем концентрации АлАТ или АсАТ выше нормы.

- Женщины с хронической АГ, у которых развилась головная боль, скотома (дефект поля зрения) или боль в эпигастрии, также могут быть отнесены в группу тяжелой ПЭ на фоне хронической АГ.

Диагноз тяжелой преэклампсии устанавливается при наличии:

- двух основных критериев тяжелой степени (АГ и протеинурия);
- одного основного критерия любой степени и дополнительного критерия.

Таблица 7

Дифференциальная диагностика умеренной и тяжелой ПЭ

Показатель	Умеренная ПЭ	Тяжелая ПЭ
АГ (при двухкратном измерении с перерывом 4–6 часов)	$\geq 140/90$ мм рт. ст., но $\leq 160/110$ мм рт. ст.	САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.
Протеинурия	$> 0,3$ но < 5 г/л (в сутки)	≥ 5 г/24 ч или > 3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч, или значение «3+» по тест-полоске
Неврологические (церебральные) симптомы: головные боли, нарушения зрения (мелькание мушек перед глазами) и др.	Отсутствуют	+/-
Диспептические расстройства: тошнота, рвота	Отсутствуют	+/-
Боли в эпигастрии или правом верхнем квадранте	Отсутствуют	+
Олигурия	Отсутствует	< 500 мл/сут (менее 30 мл/ч);
Задержка роста плода	-/+	+/-
Антенатальная гибель плода	-	+/-
Отек легких/цианоз	-	+/-
Генерализованные отеки (особенно внезапно появившиеся)		+/-
Нарушение функции печени	Отсутствует	Повышение АЛТ, АСТ
Тромбоциты	Норма	$< 100 \times 10^3$
Гемолиз в периферической крови	Отсутствует	+/-

Показатель	Умеренная ПЭ	Тяжелая ПЭ
Повышение уровня креатинина	Отсутствует	+/-
HELLP-синдром	Отсутствует	+/-
ЗРП	Отсутствует	+/-

Клинические варианты осложнений тяжелой преэклампсии, определяющие неблагоприятный исход

- Нарушение функции ЦНС в результате кровоизлияния в мозг.
- Нарушение дыхательной функции в результате КРДС, отека легких, пневмония.
- Нарушение функции печени: HELLP-синдром, некроз, подкапсульная гематома.
- Все формы синдрома ДВС (явный или неявный).
- Острая почечная недостаточность.
- Отслойка плаценты, геморрагический шок.

Симптомы и симптомокомплексы, появление которых указывает на развитие критической ситуации

- Боль в груди.
- Одышка.
- Отек легких.
- Тромбоцитопения.
- Повышение уровня печеночных трансаминаз.
- HELLP-синдром.
- Уровень креатинина более 90 мкмоль/л.
- Диастолическое АД более 110 мм рт. ст.
- Влагалищное кровотечение (любой объем).

Угроза развития эклампсии. Об угрозе развития эклампсии у беременной с преэклампсией свидетельствует появление неврологической симптоматики, нарастание головной боли, нарушения зрения, боли в эпигастрии и в правом подреберье, периодически наступающий цианоз лица, парестезии нижних конечностей, боли в животе и нижних конечностях без четкой локализации, небольшие подергивания, преимущественно лицевой мускулатуры, одышка, возбужденное состояние или, наоборот, сонливость, затрудненное

носовое дыхание, покашливание, сухой кашель, слюнотечение, боли за грудиной.

Таблица 8

Основные симптомы, предшествующие эклампсии

Признаки	Частота, %
Головная боль	82–87
Гиперрефлексия	80
Артериальная гипертензия (>140/90 мм рт. ст., или > +30/+15 от уровня нормы)	77
Протеинурия (более 0,3 г/сутки)	55
Отеки (умеренные отеки голеней)	49
Зрительные расстройства	44
Абдоминальная боль	9

При развитии судорожного приступа во время беременности необходимо провести дифференциальный диагноз со следующими заболеваниями:

- сосудистые заболевания ЦНС;
- ишемический/геморрагический инсульт;
- внутримозговое кровоизлияние/аневризмы;
- тромбоз вен сосудов головного мозга;
- опухоли головного мозга;
- абсцессы головного мозга;
- артериовенозные мальформации;
- инфекции (энцефалит, менингит);
- эпилепсия;
- действие препаратов (амфетамин, кокаин, теофиллин, клозапин);
- гипонатриемия, гипокалиемия;
- гипергликемия;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- постпункционный синдром.

Судороги могут возникнуть во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

- Почти половина всех случаев эклампсии встречается во время беременности, более 1/5 — до 31-й недели беременности.
- При доношенном сроке беременности эклампсия в 75 % случаев возникает в родах или в течение 6 часов после родов.
- В 16 % случаев эклампсия возникает в интервале от 48 ч до 4 недель послеродового периода.

NB! До 44 % случаев эклампсии возникает в послеродовом периоде, особенно при доношенной беременности. В этой связи женщины с симптомами и признаками, свидетельствующими о ПЭ, заслуживают особого наблюдения (С).

Учитывая множество причин, способных вызвать судороги во время беременности помимо эклампсии, необходимо как можно раньше оценить неврологический статус пациентки — в первые часы после родоразрешения. Для оценки неврологического статуса у пациентки, находящейся на продленной ИВЛ, уже с первых часов после родоразрешения отменяются миорелаксанты, наркотические и седативные препараты и оценивается время восстановления сознания. Противосудорожный эффект обеспечивается в этих условиях назначением магния сульфата. Недопустимо планирование продленной ИВЛ на несколько суток в условиях глубокой седации, так как в этих условиях оценка состояния ЦНС без дополнительных методов исследования крайне затруднена.

Дополнительные лучевые методы диагностики

Показания для проведения компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга:

- судорожный приступ, зафиксированный ранее 20-й недели беременности или в первые двое суток после родов;
- эклампсия, резистентная к терапии магния сульфатом при наличии грубой очаговой неврологической симптоматики;
- гемипарез;
- кома, сохраняющаяся после отмены седативной терапии в течение 24 часов.

Лечебная тактика при преэклампсии и эклампсии

Общие принципы

Родоразрешение (самое эффективное лечение ПЭ).

1. При умеренной ПЭ необходимы госпитализация для уточнения диагноза и тщательный мониторинг состояния беременной и плода, но при этом возможно пролонгирование беременности. Родоразрешение показано при ухудшении состояния матери и плода.
2. При тяжелой ПЭ необходимо решение вопроса о родоразрешении после стабилизации состояния матери, при возможности после проведения профилактики РДС плода при сроке беременности менее 34 недель.

Таблица 9

Ведение ПЭ в зависимости от тяжести состояния

Мероприятие	Состояние		
	ПЭ умеренная	ПЭ тяжелая	Эклампсия
Тактика	Обследование, тщательное наблюдение (возможно амбулаторно)	Активная	
Госпитализация	Для обследования (в отделение патологии беременности, учреждение 3–2-го уровня)	Обязательная госпитализация (в ОРИТ, учреждение 3-го, в случае невозможности — 2-го уровня)	
Специфическая терапия	–	Профилактика и лечение судорог. Антигипертензивная терапия	
Родоразрешение	–	В течение 6–24 ч (экстренно — при прогрессировании симптомов или ухудшении состояния плода)	На фоне стабилизации состояния

Таблица 10

Ведение ПЭ в зависимости от срока беременности

Состояние	Срок беременности, недели		
	32	36	38
ПЭ умеренная	Наблюдение	–	Возможно плановое родоразрешение
ПЭ тяжелая	Родоразрешение с профилактикой РДС плода	Экстренное родоразрешение в течение 6–24 ч	

Тактика ведения тяжелой ПЭ в зависимости от срока беременности согласно рекомендациям ВОЗ:

- 22–24 недели — прекращение жизнеугрожающей беременности;
- 25–27 недель — пролонгирование беременности при отсутствии неконтролируемой АГ, прогрессирования органной дисфункции у матери, дистресса плода; профилактика РДС плода;
- 28–33 недели — пролонгирование беременности при отсутствии неконтролируемой АГ, прогрессирования органной дисфункции у матери, дистресса плода; профилактика РДС плода, подготовка к возможному родоразрешению;
- ≥ 34 недель — лечение, подготовка, родоразрешение.

Показания к экстренному родоразрешению (минуты):

- кровотечение из родовых путей, подозрение на отслойку плаценты;
- острая гипоксия плода в сроке беременности более 22 недель.

Показания к срочному родоразрешению (часы):

- постоянная головная боль и зрительные проявления;
- постоянная эпигастральная боль, тошнота или рвота;
- прогрессирующее ухудшение функции печени и/или почек — эклампсия;
- артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции;
- количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и прогрессирующее его снижение;
- нарушение состояния плода, зафиксированное по данным КТГ, УЗИ, выраженное маловодие.

Антигипертензивная терапия

Возможности антигипертензивной терапии при ПЭ

В связи с тем что развитие АГ при ПЭ обусловлено недостаточной перфузией плаценты, снижение системного АД не приводит к обратному развитию основного патологического процесса. Адекватная антигипертензивная терапия в период беременности должна способствовать максимальному снижению общего риска сердечно-сосудистых и церебрально-сосудистых заболеваний в будущем.

Тактика антигипертензивной терапии при ПЭ

- Антигипертензивная терапия проводится под постоянным контролем состояния плода, так как снижение плацентарного кровотока способствует прогрессированию функциональных нарушений у плода.
- При развитии умеренной ПЭ до 34 недель беременности может быть использована консервативная медикаментозная терапия, которая проводится в условиях стационара, сопровождается тщательным наблюдением и завершается подготовкой родов и их проведением. Использование такой тактики при благоприятном течении заболевания в отдельных случаях помогает продлить беременность до двух недель. При выявлении признаков ухудшения состояния матери или плода показано немедленное родоразрешение.
- ПЭ может развиваться внезапно, поэтому профилактика сердечно-сосудистых осложнений, связанных с быстрым и значимым повышением уровня АД, является важной целью лечения и определяет выбор антигипертензивного препарата.

Тактика лечения ПЭ на фоне хронической АГ

- Принципы терапии аналогичны таковым при ПЭ без предварительного гипертензивного синдрома.

- У пациенток с хронической АГ при присоединении ПЭ вероятность развития тяжелой АГ выше в сравнении с беременными, не имевшими исходно повышенного АД.
- В этой группе чаще применяется сочетанная антигипертензивная терапия с применением комбинаций из двух-трех препаратов.

NB!

Критерии начала антигипертензивной терапии при ПЭ:

- $AD \geq 140/90$ мм рт. ст.;
- **Целевой (безопасный для матери и плода) уровень АД при проведении антигипертензивной терапии (С4):**
 - САД 130–150 мм рт. ст.;
 - ДАД 80–95 мм рт. ст.

Антигипертензивные лекарственные средства

Основными лекарственными средствами (ЛС), используемыми в настоящее время для лечения АГ в период беременности, являются:

- метилдопа, антигипертензивный препарат центрального действия, альфа-2-адреномиметик (препарат первой линии);
- нифедипин, блокатор кальциевых каналов (**IA**), (препарат второй линии);
- адреноблокаторы: метопролол, пропранолол, соталол, бисопролол.

При наличии показаний возможно использование верапамила, клонидина, амлодипина.

При беременности противопоказаны: ингибиторы АПФ (**II2E**), антагонисты рецепторов ангиотензина II, спиронолактон, антагонисты кальция дилтиазем и фелодипин.

При беременности не рекомендованы (**ID**): атенолол, празозин.

Таблица 11

ЛС для быстрого снижения уровня АД при тяжелой АГ в период беременности

Препарат	Дозы, способ применения	Время наступления гипотензивного эффекта	Примечание
Нифедипин	10 мг в табл., внутрь	30–45 мин, повторить через 45 мин	Не рекомендовано сублингвальное применение. Возможна тахикардия у матери. С осторожностью применять одновременно с сульфатом магния
Клонидин	0,075–0,15 мг внутрь. Возможно в/в введение	2–15 мин	0,075 мг 3 раза в сутки, максимальная разовая доза — 0,15 мг, максимальная суточная доза — 0,6 мг
Нитроглицерин	В/в капельно 10–20 мг в 100–200 мл 5% раствора глюкозы, скорость введения 1–2 мг/ч, максимально 8–10 мг/ч	1–2 мин	Является препаратом выбора при развитии отека легких на фоне повышения АД. САД следует поддерживать на уровне не менее 100–110 мм рт. ст. Нежелательно применение более 4 часов в связи с риском отрицательного воздействия на плод и риском развития отека мозга у матери
Нитропруссид натрия	в/в капельно, в 250 мл 5% р-ра глюкозы, начинать с 0,25 мкг/кг/мин, максимально до 5 мкг/кг/мин	2–5 мин	Используется редко, в том случае если нет эффекта от вышеперечисленных средств и/или есть признаки гипертонической энцефалопатии. Эффект отравления плода цианидом и развитие преходящей брадикардии у плода может наступить при использовании в течение более 4 ч
<p>При проведении активной антигипертензивной терапии следует опасаться чрезмерного снижения уровня АД, способного вызвать нарушение перфузии плаценты и вызвать ухудшение состояния плода.</p> <p>Магния сульфат не является собственно гипотензивным препаратом (IЕ). При тяжелой ПЭ его введение необходимо для профилактики судорожного синдрома</p>			
<p>Одновременно с мероприятиями по оказанию неотложной помощи начинается плановая антигипертензивная терапия пролонгированными препаратами с целью предотвращения повторного повышения АД</p>			

Таблица 12

ЛС для быстрого снижения уровня АД при тяжелой АГ в период беременности

Препарат	Форма выпуска; дозы, способ применения	FDA	Примечание
Метилдопа	Табл. 250 мг; 250–500 мг — 2000 мг в сутки, в 2–3 приема (средняя суточная доза 1000 мг)	В	Препарат первой линии. Наиболее изученный антигипертензивный препарат для лечения АГ в период беременности
Нифедипин	Табл. пролонгированного действия — 20 мг, табл. с модифицированным высвобождением — 30/40/60 мг; средняя суточная доза 40–90 мг в 1–2 приема в зависимости от формы выпуска, тах суточная доза — 120 мг	С	Наиболее изученный представитель группы АК, рекомендован для применения у беременных во всех международных рекомендациях в качестве препарата первой или второй линии при АГБ. Не применять для плановой терапии короткодействующие формы
Метопролол	Табл. 25/50/100/200 мг по 25–100 мг, 1–2 раза в сутки, тах суточная доза — 200 мг	С	Препарат выбора среди β-адреноблокаторов в настоящее время

Назначение препаратов из группы резерва возможно при неэффективности или плохой переносимости основных препаратов для лечения АГ у беременных с обоснованием выбора препарата и после одобрения медицинской комиссией.

Таблица 13

Резервные ЛС для плановой терапии АГ у беременных

Препарат	Форма выпуска; дозы, способ применения	FDA	Примечание
Амлодипин	Табл. 5/10 мг; 5–10 мг 1 раз в сутки	C	Имеющиеся данные недостаточны для оценки безопасности. Может использоваться только при отсутствии эффекта или плохой переносимости лечения нифедипином
Верапамил	Табл. 40/80 мг, табл. пролонгированного действия 240 мг; 40–480 мг, 1–2 раза в сутки в зависимости от формы выпуска, максимальная суточная доза 480 мг/сут	C	Применяется как антигипертензивный и антиаритмический препарат. Имеются единичные исследования по применению во время беременности, в том числе в I триместре
Бисопролол	Табл. 5/10 мг по 5–10 мг, 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 20 мг	C	Имеющиеся данные недостаточны для оценки безопасности. Может использоваться только при плохой переносимости лечения метопрололом
Клонидин	Табл. 0,075/0,150 мг, максимальная разовая доза 0,15 мг, максимальная суточная доза 0,6 мг	C	Применение возможно в качестве препарата третьей линии при рефрактерной АГ
Фуросемид	Табл. 40 мг 20–80 мг/сут	C	Применение оправдано, если беременность осложнена почечной или сердечной недостаточностью
Празозин	Табл. 1/5 мг, начальная доза 0,5 мг, 2–20 мг в 2–3 приема	C	Применяется при феохромоцитоме

Тяжелая преэклампсия/эклампсия

Этапность оказания медицинской помощи при тяжелой преэклампсии/эклампсии

При развитии эклампсии необходимо быть готовым к профилактике и лечению таких осложнений эклампсии, как отслойка плаценты (7–11%), ДВС-синдром (8%), отек легких (3–5%), острая почечная недостаточность (5–9%), HELLP-синдром (10–15%), гематома печени (1%), аспирационная пневмония (2–3%), легочно-сердечная недостаточность (2–5%), острая гипоксия плода (48%).

1. Проводится оценка тяжести преэклампсии: АД, сознание, головная боль, судороги, одышка, боли в животе, кровотечение из родовых путей, сердцебиение плода.

Врач анестезиолог-реаниматолог в обязательном порядке вызывается и начинает оказывать медицинскую помощь при следующих состояниях:

- развитие судорог (судороги в анамнезе);
- отсутствие сознания;
- высокое АД — выше 160/110 мм рт. ст.;
- нарушение дыхания;
- при рвоте;
- при симптомах отслойки плаценты, кровотечении из родовых путей и геморрагическом шоке.

2. Пациентка госпитализируется в отделение анестезиологии и реанимации.

Дальнейшее ведение тяжелой ПЭ/эклампсии должно проводиться одновременно акушером-гинекологом и анестезиологом-реаниматологом с привлечением других смежных специалистов.

Принципы ведения

1. Оценка состояния.
2. Наблюдение/мониторинг.
3. Обследование.
4. Контроль АД: антигипертензивные средства.
5. Профилактика судорог: магния сульфат.

6. Профилактика РДС плода: кортикостероиды.
7. Контроль водного баланса.
8. Решение вопроса о времени родоразрешения.
9. Постоянная настороженность в послеродовом периоде.
10. Профилактика отдаленных осложнений.

Мониторинг основных параметров

Со стороны матери

- Измерение АД: каждые 15 мин до достижения стабилизации, затем каждые 30 мин. В некоторых ситуациях, после всесторонней оценки возможен переход к менее частому измерению.
- Генерализованные отеки.
- Глазное дно.
- Рефлексы +/- судороги.
- Анализы всех образцов мочи на белок.
- Контроль диуреза.

Со стороны плода

- КТГ (продолжительно, до стабилизации АД; непрерывно, если в родах). Позволяет получить информацию о состоянии плода, но не дает информации в отношении прогноза **(B3)**.
- УЗИ (фетометрия, амниотический индекс, плацентометрия) и доплерометрия (артерии пуповины, средние мозговые артерии) **(A1a)**.

A. Обследование

- Катетеризация периферической вены катетером диаметра не менее 18 G. *Не рекомендуется катетеризация подключичной вены без абсолютных показаний (шок, гиповолемия)!*
- Кровь.
- Общий анализ крови.
- Электролиты.
- Мочевина, креатинин.
- Печеночные ферменты (АЛТ, АсАТ).

- Гемостазиограмма и коагуляционный гемостаз.
- Определение группы крови и резус-фактора.
- Катетеризация мочевого пузыря и почасовой контроль диуреза. **Нельзя использовать диуретики и допамин для коррекции олигурии!**
- Моча.
- Суточная оценка (общий белок, креатинин, отношение альбумин/креатинин).

В. Контроль АД

Кровоизлияние в мозг — наиболее частая причина смерти женщин с ПЭ/эклампсией. Для предотвращения инсульта, тяжелой жизнеугрожающей гипертензии, особенно высокого САД необходимо немедленное назначение эффективной антигипертензивной терапии.

Контроль водного баланса

Во время родов и в послеродовом периоде рекомендуется ограничение назначения жидкости с целью снижения риска перегрузки правых отделов сердца.

NB! На протяжении последних 20 лет отек легких является значимой причиной смерти при тяжелой ПЭ/эклампсии. Летальность часто ассоциируется с неадекватным введением жидкости.

- Умеренная дегидратация лучше, чем гипергидратация. Объем примерно 1–1,2 л в сутки.
- Инфузия (только сбалансированные кристаллоиды).
- Применение синтетических (ГЭК, желатин) и природных (альбумин) коллоидов не имеет преимуществ перед кристаллоидами в отношении материнских и перинатальных результатов при презеклампсии/эклампсии и должно быть обусловлено только абсолютными показаниями (гиповолемия, шок, кровопотеря).
- Трансфузия альбумина возможна только при гипоальбуминемии < 25 г/л, лучше после родоразрешения.
- Темп инфузии не более 40–45 (максимальный болюс — 80 мл/ч или 1 мл/кг/ч) (С).
- Контроль за проводимой инфузионной терапией осуществляется за счет оценки темпа диуреза.

- Диуретики применяются только при отеке легких.
- Инфузионная нагрузка необходима при эпидуральной блокаде, парентеральной антигипертензивной терапии, в/в введении магнезии, при олигурии или признаках центральной дегитратации (снижение диуреза менее 35 мл/ч, гемоконцентрация — повышение гематокрита выше 42).
- Ограничительный режим инфузионной терапии применяется и после родоразрешения (исключение — HELLP-синдром). При любом варианте развития критического состояния при преэклампсии/эклампсии необходимо как можно раньше перейти к энтеральному питанию.

NB! Растворы глюкозы при родоразрешении не используют из-за риска гипогликемии у новорожденного.

Профилактика РДС плода

При сроке беременности < 37 недель назначаются кортикостероиды. Рекомендованная терапия включает назначение двух доз бетаметазона по 12 мг в/м с интервалом в 24 ч. Может быть применен дексаметазон в том же режиме, что и бетаметазон.

С. Профилактика и лечение судорог

- Сульфат магния является препаратом выбора для профилактики и лечения судорог (**A-1a**).
- Противосудорожная терапия показана при тяжелой ПЭ в случае наличия риска развития эклампсии (**A-1a**).
- Необходимо оценить наличие у пациентов следующих признаков и симптомов: интенсивная головная боль со зрительными расстройствами, гиперрефлексия, мышечные сокращения, возбудимость, усталость.
- Введение сульфата магния должно осуществляться до и на фоне родоразрешения, а также продолжаться не < 24 ч после родоразрешения или 24 ч после последнего эпизода судорог (в зависимости от того, что произошло позднее), за исключением ситуаций, когда существуют клинические показания к продолжению терапии.
- Режим дозирования сульфата магния — только внутривенно, обязательно с использованием устройства для постоянного введения (инфузомата, помпы и т. п.).

- Нагрузочная доза — 4–6 г сухого вещества (возможная схема — 20 мл 25% р-ра — 5 г сухого вещества) в течение 10–15 минут.
- Поддерживающая доза — 1–2 г сухого вещества в час.

Режимы введения и мониторинга магния сульфата

Назначение через инфузионную помпу (инфузомат)

Нагрузочная (стартовая) доза	4–6 г в/в (16–24 мл 25% $MgSO_4$ в течение 10–15 мин вводится шприцем медленно в течение 15 мин)	
Поддерживающая доза	1–2 г в ч в/в	
	Цель: поддержание концентрации ионов магния в крови беременной на уровне, достаточном для профилактики судорог	
	4–8 мл/ч 25% раствора через инфузионную помпу (инфузомат) вводится на протяжении 24 ч после родов или после последнего эпизода судорог в зависимости от того, что было позднее	
	Для предотвращения повторных эпизодов судорог может потребоваться более высокая поддерживающая доза. 2–4 г в зависимости от веса пациентки в течение 5–10 мин (2 г при весе < 70 кг и 4 г при весе > 70 кг)	
<i>При введении сульфата магния обеспечивается следующий контроль:</i>		
Мониторинг	Диурез ежедневно	
	Частота дыхания, сатурация кислорода и коленные рефлексы — каждые 10 мин на протяжении первых двух часов, затем каждые 30 мин	
	Оценка сывороточного уровня магния (если есть возможность) ежедневно при продолжении инфузии 24 ч	
Определение уровня $MgSO_4$ показано в случае, если	Частота дыхания < 16/мин (NB! Более низкие значения могут быть в связи с назначением опиатов) Диурез < 35 мл/ч за 4 ч; снижение коленных рефлексов; рецидивы судорог	
Уровень магния	Терапевтический уровень	2,0–4,0 ммоль/л
	<i>При повышении уровня магния могут возникнуть следующие симптомы:</i>	
	Ощущение тепла, приливов, двоение	
	Невнятная речь	3,8–5,0 ммоль/л
	Отсутствие сухожильных рефлексов	> 5,0 ммоль/л
	Угнетение дыхания	> 6,0 ммоль/л
	Остановка дыхания	6,3–7,1 ммоль/л
Остановка сердца	> 12,0 ммоль/л	

Токсичность магния	Диурез < 100 мл за 4 ч: в случае отсутствия клинических симптомов токсичности магния ориентируются на снижение количества до 0,5 г/ч
	Провести анализ суммарного назначения магния, обратить внимание на баланс жидкости и кровопотерю
	Отсутствие коленных рефлексов:
	Прекратить инфузию $MgSO_4$ до восстановления коленных рефлексов
	<i>Угнетение дыхания:</i>
	Прекратить инфузию $MgSO_4$
	Подать кислород через кислородную маску, придать пациентке безопасное положение в связи с нарушением сознания
	Тщательный мониторинг
	<i>Остановка дыхания:</i>
	Прекратить инфузию $MgSO_4$
	Ввести кальция глюконат в/в
	Немедленная интубация и вентиляция легких
	<i>Остановка сердца:</i>
	Начать сердечно-легочную реанимацию
	Прекратить инфузию $MgSO_4$
Ввести кальция глюконат в/в	
Немедленная интубация и вентиляция легких	
Немедленно родоразрешить, если пациентка до родов	
Антидот	10% кальция глюконат 10 мл в/в в течение 10 мин

Препараты, имеющие второстепенное значение для достижения противосудорожного эффекта, при эклампсии должны использоваться только как вспомогательные средства и в течение короткого промежутка времени.

Бензодиазепины: диазепам (группа **D** по FDA) 10 мг в/м или в/в, однократно. Эффекты диазепамы: седативный, противосудорожный (**уровень В**). Продолжение введения диазепамы ассоциируется с повышением частоты материнской смертности. У таких пациенток может потребоваться интубация для защиты дыхательных путей и обеспечения адекватной оксигенации.

Барбитураты: фенобарбитал (группа **C** по FDA) 0,2 г/сут энтерально. Эффекты фенобарбитала: противосудорожный, седативный (**уровень В**). Применение тиопентала натрия должно рассматриваться только как седация и противосудорожная терапия в условиях ИВЛ.

Алгоритм оказания медицинской помощи при развитии приступа эклампсии (лечение в случае судорожного припадка начинается на месте):

- срочно госпитализируют беременную в отделение анестезиологии-реаниматологии;
- пациентку укладывают на ровную поверхность в положении на левом боку для уменьшения риска аспирации желудочного содержимого, рвотных масс и крови, быстро освобождают дыхательные пути, открывая рот и выдвигая вперед нижнюю челюсть; одновременно необходимо эвакуировать (аспирировать) содержимое полости рта; необходимо защитить пациентку от повреждений, но не удерживать ее активно;
- при сохраненном спонтанном дыхании вводят ротоглоточный воздуховод и проводят ингаляцию кислорода накладывая носолицевую маску, через систему увлажнения кислородной смеси;
- при развитии дыхательного апноэ немедленно начинают принудительную вентиляцию носолицевой маской с подачей 100% кислорода в режиме положительного давления в конце выдоха. Если судороги повторяются или больная остается в состоянии комы, вводят миорелаксанты и переводят пациентку на искусственную вентиляцию легких в режиме нормовентиляции;
- параллельно с проводимыми мероприятиями по возобновлению адекватного газообмена осуществляют катетеризацию периферической вены и начинают введение противосудорожных препаратов (сульфат магния — болюс 4 г на протяжении 5 минут внутривенно, затем поддерживающая терапия (1–2 г/ч) при тщательном контроле АД и ЧСС. Если судороги продолжаются, внутривенно вводят еще 2 г сульфата магния (8 мл 25% раствора) в течение 3–5 минут;
- вместо дополнительного болюса сульфата магния можно использовать диазепам внутривенно медленно (10 мг) или

тиопентал-натрия (450–500 мг). Если судорожный припадок длится более 30 минут, это состояние расценивается как эclamптический статус;

- если диастолическое АД остается на высоком уровне (> 110 мм рт. ст.), проводят антигипертензивную терапию;
- катетеризируют мочевой пузырь (оставление постоянного катетера — почасовая регистрация выделения мочи и анализ протеинурии);
- при эпилептическом статусе, кроме все манипуляции (катетеризация вен, мочевого пузыря, акушерские манипуляции и др.) проводят под общей анестезией тиопенталом натрия.

Не применяют кетамин!

- после ликвидации судорог проводят коррекцию метаболических нарушений, водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия и белкового обмена. Более подробное клиническое обследование осуществляют после прекращения судорог. Объем обследований: консультация невролога и окулиста с обязательным исследованием глазного дна, лабораторные анализы: развернутый клинический анализ крови (тромбоциты, гематокрит, гемоглобин, время свертывания), общий белок, уровень альбумина, глюкозы, мочевины, креатинина, трансаминаз, электролитов, кальция, магния, фибриногена и продуктов его деградации, протромбина и протромбинового времени, анализ мочи, суточная протеинурия. Проводится постоянный мониторинг АД, определение почасового диуреза, оценка клинических симптомов с обязательной регистрацией в истории родов — ежечасно. После окончания эпизода судорог с целью своевременного выявления аспирации, всегда выполняется аускультация легких, при необходимости следует очистить отсосом ротовую полость и гортань;
- выполняется непрерывный КТГ-мониторинг плода;
- родоразрешение проводится после наступления стабилизации.

Если причина судорог не определена, женщина ведется как в случае эclamпсии и продолжается выяснение истинной причины судорог.

NB! Искусственная вентиляция легких не является основным способом лечения эклампсии, однако устранение гипоксии (важнейшего патогенетического фактора развития полиорганной недостаточности) — обязательное условие проведения других мероприятий.

Показания к ИВЛ

Абсолютные: экламптическая кома или экламптический статус; кровоизлияние в головной мозг; острый респираторный дистресс-синдром взрослых; сочетание преэклампсии/эклампсии с шоком какого-либо генеза; нестабильная гемодинамика, прогрессирующая полиорганная недостаточность. ИВЛ проводят в режиме нормовентиляции.

Родоразрешение при преэклампсии/эклампсии: сроки, время, метод

- Эклампсия является абсолютным показанием к родоразрешению, однако сначала необходимо стабилизировать состояние пациентки.
- Принятие решения о родоразрешении женщины в нестабильном состоянии следует считать неадекватной тактикой ведения даже в случае дистресса у плода. Женщина может быть срочно родоразрешена в ситуации, когда под контролем находятся судорожный синдром, тяжелая гипертензия, а также устранена гипоксия.
- Кесарево сечение при эклампсии не является единственным методом выбора родоразрешения. Самопроизвольные роды при правильном ведении являются для матери гемодинамически менее стрессорными и снижают частоту респираторных осложнений у недоношенных новорожденных.
- При ПЭ — плановое родоразрешение — «в наилучший день (не по дежурству) наилучшим методом».
- Перед родоразрешением необходимо стабилизировать состояние женщины.

- Противосудорожная антигипертензивная терапия должна проводиться на протяжении всего периода родоразрешения.
- Второй период родов может быть сокращен — вагинальное оперативное родоразрешение.
- В третьем периоде показано применение 5 мл окситоцина, но не метилэргометрина (вызывающего повышение АД).
- Для профилактики развития эклампсии в родах все женщины при консервативном родоразрешении обязательно должны быть обезболены методом эпидуральной анальгезии.
- Целесообразно проведение адекватной тромбопрофилактики.

Таблица 14

Резервные ЛС для плановой терапии АГ у беременных

Срок беременности	Родоразрешение при тяжелой ПЭ
До 34 недель	При неэффективности проводимой антигипертензивной и противосудорожной терапии (нестабильное состояние женщины) или ухудшении состояния плода (С-4)
34–37 недель	В течение 6–24 часов после стабилизации состояния женщины (В-3)
> 37 недель	В течение 24–72 часов (А-1b)

Метод родоразрешения

Возможность родов через естественные родовые пути должна быть рассмотрена во всех случаях ПЭ (в том числе тяжелой), при отсутствии абсолютных показаний к КС **(В-2b)** и удовлетворительном состоянии плода.

Окончательный выбор метода родоразрешения должен основываться на анализе клинической ситуации, состояния матери и плода, возможностей учреждения, опыта врачебной бригады, информированного согласия пациентки.

NB! Индукция родов при тяжелой ПЭ может занимать больше времени и иметь больший процент неудач при сравнении с беременностями, не осложненными ПЭ.

Повышенная резистентность в сосудах пуповины по данным доплерометрии почти вдвое снижает процент успешных вагинальных родов (> 50 %); при нулевом или реверсивном кровотоке (по данным УЗ-доплерометрии) показано КС (С-3). При НППК 2-й ст. и стабильном состоянии матери (эффект от проводимой терапии ПЭ) возможно пролонгирование беременности под контролем за состоянием плода (доплерометрия ежедневно, КТГ два раза в день), в родах через ЕРП прямая КТГ.

Тяжелая ПЭ при доношенном сроке беременности является показанием к родоразрешению. Умеренная ПЭ или гестационная гипертония при доношенном сроке беременности являются показанием (при отсутствии прочих противопоказаний) к индукции родов.

Алгоритм ведения родов

При поступлении в родовой блок

- Вызвать ответственного дежурного врача — акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, неонатолога.
- Оформить карту интенсивного наблюдения.
- Обеспечить в/в доступ — катетеризация периферической вены (18 G).
- Контроль АД:
 - при умеренной гипертензии — не реже 1 раза в час;
 - при тяжелой гипертензии — постоянный мониторинг.
- Продолжить антигипертензивную и противосудорожную терапию (если проводилась ранее) в прежних дозировках. В дальнейшем — корректировка по показаниям.
- Обеспечить адекватное обезболивание родов (по показаниям — медикаментозное).
- Не ограничивать рутинно продолжительность второго периода родов при стабильном состоянии матери и плода.

Обезболивание родов и кесарева сечения

- При тяжелой ПЭ требуется предродовая (предоперационная) подготовка (если нет показаний, угрожающих жизни пациентов, для срочного родоразрешения) в течение 6–24 ч.

- Выбор метода анестезии должен зависеть от опыта и владения навыками лечащего врача (**С**).
- Определение количества тромбоцитов должно быть проведено всем пациенткам с ПЭ, если не проведено ранее (**С-3**).
- Регионарная анальгезия или анестезия — предпочтительный метод обезболивания для пациенток с ПЭ при уровне тромбоцитов $> 75 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии коагулопатии, быстрого снижения количества тромбоцитов, на фоне одновременного применения антикоагулянтов (**С-3**).
- Проведение регионарной анестезии возможно после перерыва после введения профилактической (12 часов) или терапевтической (24 часа) доз низкомолекулярного гепарина (**С-3**).
- Рекомендовано раннее введение эпидурального катетера (до начала родовозбуждения) (**A-1a**).
- При анестезии во время КС регионарная анестезия более предпочтительна, чем общая анестезия, так как не вызывает повышения АД, кроме того, при ПЭ чаще возникают проблемы при интубации (из-за отека ВДП) (**С-3**).
- Спинальная и эпидуральная, а также комбинированная спинально-эпидуральная анестезия эффективны и одинаково безопасны у пациенток с тяжелой преэклампсией/эклампсией.
- Общая анестезия должна проводиться при противопоказаниях к регионарной; необходима готовность к трудностям обеспечения проходимости дыхательных путей.

Профилактика послеродового кровотечения

В третьем периоде родов с целью профилактики кровотечения назначается окситоцин 10 ЕД в/м или 5 в/в. При тяжелой ПЭ и эклампсии назначение алкалоидов спорыньи (эргометрина) следует исключить в связи с гипертензивным эффектом последних (**В**).

В настоящее время в качестве альтернативной профилактики кровотечений у пациенток с ПЭ применяется карбетоцин 100 мкг в/м после рождения последа или 100 мкг в/в после извлечения плода

при кесаревом сечении. Это новый синтетический окситоцин пролонгированного действия, по эффективности равен 2-часовой инфузии обычного окситоцина.

Необходимо учитывать, что преэклампсия и ее осложненные формы представляют собой самый высокий риск массивных кровотечений в акушерстве. При оказании неотложной помощи пациенткам этой категории необходима готовность обеспечить хирургический, местный и консервативный гемостаз, интенсивную терапию массивной кровопотери (компоненты крови, факторы свертывания крови, возможность аппаратной реинфузии крови).

Возможно:

- превентивное применение препаратов транексамовой кислоты при риске развития коагулопатии — рутинно перед оперативным родоразрешением (по показаниям в дозах от 500 до 1000 мг);
- применение препарата карбетоцин в дозе 100 мкг;
- использование при коагулопатии (дефицит прокоагулянтных факторов свертывания) — препаратов плазменных факторов (II, VII, IX, X) свертывания крови в соответствующих дозировках.

Тромбопрофилактика (см. протокол «Тромбопрофилактики в акушерстве»)

Противопоказания к назначению антикоагулянтов при ПЭ:

- кровотечение;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (запрещено при АД > 200/120 мм рт. ст.);
- высокий риск кровотечения: предлежание плаценты, тромбоцитопения ($<75 \times 10^9$), геморрагические диатезы (болезнь Виллебранда, гемофилия и др.);
- ОНМК по геморрагическому типу.

HELLP-синдром

HELLP-синдром — вариант тяжелого течения ПЭ, характеризуется наличием гемолиза эритроцитов, повышением уровня печеноч-

ных ферментов и тромбоцитопенией. Данный синдром возникает у 4–12% женщин с тяжелой ПЭ. Тяжелая АГ не всегда сопровождает HELLP-синдром; степень гипертензии редко отражает тяжесть состояния женщины в целом. HELLP-синдром наиболее часто встречается у повторнородящих и многорожавших женщин, а также ассоциируется с высокой частотой перинатальной смертности.

Диагноз «HELLP-синдром» правомерен при наличии всех или нескольких из нижеперечисленных критериев.

- Гемолиз.
- Патологический мазок крови с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов) (норма 0–0,27%).
- Уровень ЛДГ > 600 МЕ/л.
- Уровень непрямого билирубина > 12 г/л.
- Наличие свободного Нб.
- Повышение уровня ферментов печени.
- АсАТ > 70 МЕ/л (уровень АсАТ или АлАТ свыше 70 МЕ/л рассматривается как значительный, а уровень свыше 150 МЕ/л связан с повышенной заболеваемостью для матери).
- Тромбоцитопения.
- Количество тромбоцитов < $100 \times 10^6/\text{л}$.

Таблица 15

Резервные ЛС для плановой терапии АГ у беременных

Степень тяжести (класс)	Классификация (Tennessee-исследование)	Классификация (Mississippi trial)
1	Тромбоциты $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ АСТ ≥ 70 МЕ/л ЛДГ ≥ 600 МЕ/л	Тромбоциты $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$ АСТ или АЛТ 70 МЕ/л ЛДГ > 600 МЕ/л
2		Тромбоциты $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$, $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ АСТ или АЛТ ≥ 70 МЕ/л ЛДГ ≥ 600 МЕ/л
3		Тромбоциты $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$, $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ АСТ или АЛТ ≥ 40 МЕ/л ЛДГ ≥ 600 МЕ/л

HELLP-синдром может сопровождаться слабовыраженными симптомами тошноты, рвоты, болей в эпигастрии/верхнем наружном квадранте живота, в связи с чем диагностика данного состояния часто является запоздалой.

Тяжелые эпигастральные боли, не купирующиеся приемом антацидов, должны вызывать высокую настороженность. Одним из характерных симптомов (часто поздним) данного состояния является симптом «темной мочи».

Клиническая картина HELLP-синдрома переменчива и включает следующие симптомы.

- Боли в эпигастрии или в правом верхнем квадранте живота (86–90 %).
- Тошнота или рвота (45–84 %).
- Головная боль (50 %).
- Чувствительность при пальпации в правом верхнем квадранте живота (86 %).
- ДАД выше 110 мм рт. ст. (67 %).
- Массивная протеинурия $> 2+$ (85–96 %).
- Отеки (55–67 %).
- Артериальная гипертензия (80 %).

Ведение HELLP-синдрома, так же как и тяжелой ПЭ, заключается в оценке тяжести, стабилизации пациентки с последующим родоразрешением. Течение послеродового периода у данного контингента женщин зачастую более тяжелое, с наличием олигурии и медленным восстановлением биохимических параметров. Высокие дозы кортикостероидов могут приводить к улучшению, однако только в отношении восстановления биохимических показателей, увеличения количества тромбоцитов, но не предотвращения заболевания (В-3). Риск рецидива состояния составляет около 20 %.

Врачебная тактика при HELLP-синдроме:

- немедленная госпитализация;
- стабилизация состояния женщины, в том числе профилактика тромбозов;
- оценка состояния плода;
- контроль АД;

Осложнения при HELLP-синдроме	Дифференциальный диагноз HELLP-синдрома
<ul style="list-style-type: none"> • ПОНРП; • РДС взрослых; • разрыв подкапсульной гематомы печени; • ОПН; • хр. ДВС; • эклампсия; • кровоизлияние в головной мозг; • смерть 	<ul style="list-style-type: none"> • острый жировой гепатоз (дистрофия) печени; • аппендицит; • инсульт; • холецистит; • гастроэнтерит; • идиопатическая тромбоцитопения; • панкреатит; • пиелонефрит; • катастрофический АФС; • тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; • вирусный гепатит; • рвота беременных

- магнизиальная терапия;
- планирование родоразрешения.

Таблица 16

Родоразрешение при HELLP-синдроме

Срок беременности	Родоразрешение при тяжелом HELLP-синдроме
≤ 34 недель	Профилактика РДС и родоразрешение в течение 48 часов с обеспечением интенсивной терапии.
≥ 34 недель	Экстренное родоразрешение

Таблица 17

Методы родоразрешения при HELLP-синдроме

Кесарево сечение		Влагалищные роды
Условия	При малом гестационном сроке и незрелой шейке матки	При готовности родовых путей. Индукция родов окситоцином или простагландинами
Особенности	<ul style="list-style-type: none"> • предпочтительна общая анестезия при количестве тромбоцитов $< 75 \times 10^3$; • при количестве тромбоцитов < 50000 — переливание тромбоцитарной массы (5–10 доз); • перитонизация не проводится; • дренирование брюшной полости; • мониторинг состояния женщины в течение последующих 48 ч 	<ul style="list-style-type: none"> • возможно введение наркотических анальгетиков; • проведение перидуральной анальгезии (см. колво тромбоцитов); • воздержание от пудендалной анальгезии (риск кровотечения)

Ведение послеродового периода

- Проявлять бдительность в связи с тем, что большинство эclamптических судорог возникают после родов **(С)**.
- Необходимость наблюдения в палате интенсивной терапии (минимум 24 ч) **(С)**.
- Пристальное наблюдение опытным персоналом.
- Назначение антигипертензивных препаратов. Антигипертензивные препараты должны быть продолжены после родов в зависимости от уровня АД. Может потребоваться их назначение длительностью до 3 месяцев, хотя у большинства женщин терапия будет прекращена до этого срока **(В)**.
- Назначение магния сульфата по показаниям.
- Продолжение введения окситоцина 10 ЕД.
- Антибактериальная терапия.
- Ранняя нутритивная поддержка до 2000 ккал/сут (с первых часов после операции, через назогастральный зонд при эclamпсии).
- Магния сульфат 1–2 г/ч в/в в течение не менее 24 ч (при тяжелой преэclamпсии и эclamпсии).
- Профилактика тромбозмболических осложнений: введение профилактических доз низкомолекулярного гепарина через 6–12 ч после родоразрешения и до выписки; эластическая компрессия нижних конечностей.
- Обеспечить контроль баланса жидкости.
- Проконсультировать пациентку о рисках, связанных с приемом антигипертензивных препаратов и грудным вскармливанием. Наиболее изучены и имеют меньше побочных эффектов следующие препараты — метилдопа, нифедипин, эналаприл, каптоприл.
- Тромбопрофилактика при длительном постельном режиме или после КС **(С-3)**.
- Контрольный анализ крови, включая тромбоциты, креатинин сыворотки АЛТ и АСТ в течение 24–48 ч.

- Повторить анализ крови, включающий тромбоциты, креатинин сыворотки, АЛТ и АСТ, при отклонении от нормы в результатах предыдущего анализа.
- Проконсультировать пациентку перед выпиской об отдаленных последствиях ПЭ и режимах профилактики и наблюдения (см. раздел «Профилактика отдаленных последствий ПЭ»).

Антигипертензивная терапия в период лактации

В течение первых 5 дней после родов на фоне физиологического увеличения ОЦК появляется опасность повышения АД.

Таблица 18

Относительная доза ЛС, применяемых в период лактации

Препарат	Относительная доза, %	Препарат	Относительная доза, %
Нифедипин	2–5	Метопролол*	3,2
Метилдопа	3,2	Пропранолол*	0,4
Лабеталол*	0,3	Окспреналол*	1,5
Каптоприл**	0,014	Надолол*	5
Эналаприл**	0,1	Тимолол*	3,3
Верапамил	1	Гидрохлортиазид***	2,2
Дилтиазем	1	Спиринолактон***	1,2

Относительная доза (процент материнской дозы в расчете на массу тела) — количество препарата, которое грудной ребенок получает ежедневно в сутки в расчете на 1 кг своего веса

* Необходимо мониторировать состояние ребенка для ранней диагностики возможной клиники, обусловленной блокадой β -адренорецепторов. Американская академия педиатрии классифицирует пропранолол, тимолол, надолол, окспреналол, лабеталол как совместимые с грудным вскармливанием. Прием метопролола считается совместимым с кормлением грудью, хотя он накапливается в молоке; ацебутолол и атенолол не следует применять у кормящих женщин.

** Возможно назначение при тяжелом течении АГ, сочетании АГ с сахарным диабетом, заболеваниями почек, при сохранении протеинурии у пациенток, перенесших ПЭ.

*** Применение диуретиков может вызывать уменьшение образования молока

NB! Нет противопоказаний для совместного применения с $MgSO_4$.

Профилактика отдаленных последствий преэклампсии

Отдаленный прогноз женщин, перенесших преэклампсию, характеризуется повышенной частотой развития ожирения, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, инсультов. Дети этих матерей также страдают различными метаболическими, гормональными, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таблица 19

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний через 10–14 лет после родов у женщин с ПЭ

Сердечно-сосудистые заболевания	Относительный риск, %
АГ	3,7
ИБС	2,16
Инсульт	1,81
Смерть	1,49

Профилактика отдаленных последствий:

- перед выпиской из стационара проконсультировать пациентку о тревожных симптомах (головные боли, нарушения зрения, боли в правом подреберье, снижение диуреза, высокое АД), а также о повышенном риске АГ в дальнейшем, необходимости диспансерного наблюдения (С);
- контрольный осмотр через 2 недели (при отсутствии экстренных показаний) (С);
- при гипертензии, сохраняющейся дольше 2 недель после родового периода, — консультация терапевта (С);
- при сохранении протеинурии 1+ и выше после 6–8 недель — консультация нефролога (С);
- при наличии диагноза «Эклампсия» рассмотреть необходимость выполнения КТ-сканирования головного мозга (С);
- специфические исследования: антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт, скрининг на тромбофилию (С);
- рекомендовать пациентке диспансерное наблюдение терапевта, акушера-гинеколога, регулярный контроль АД, подбор антигипертензивной терапии (С);

- проконсультировать женщину в отношении факторов риска в будущем, по вопросам здорового питания (возможна консультация диетолога при ожирении), планирования семьи (С).

Таблица 20

Консультирование пациенток после перенесенной преэклампсии/эклампсии

Предмет консультирования	Содержание консультирования
Отдаленный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний	Проинформировать женщину, перенесшую ПЭ, о повышенном риске развития АГ и ее осложнений в последующей жизни
Отдаленный риск развития почечной недостаточности	Проинформировать женщину с ПЭ в анамнезе и отсутствием протеинурии и АГ в послеродовом периоде (6–8 недель после родов), что хотя относительный риск почечной недостаточности повышен, но абсолютный риск относительно невысок
Тромбофилия и риск развития ПЭ	Нет необходимости выполнять рутинно скрининг на тромбофилию у женщин после ПЭ
Проинформировать женщину после ПЭ о том, что риск развития:	<ul style="list-style-type: none"> • гестационной (индуцированной беременностью) гипертензии при последующих беременностях варьирует в пределах от 1 на 8 (13%) беременностей до 1 на 2 (53%) беременности; • ПЭ в последующие беременности — примерно 1 на 6 (16%) беременностей; • ПЭ в последующие беременности — примерно 1 на 4 (25%) беременностей в случае, если была тяжелая ПЭ, HELLP-синдром или эклампсия, и это приведет к преждевременным родам до 34-й недели, а также примерно 1 из 2 (55%) беременностей, которые закончатся родами до 28-й недели
Интрагравидарный интервал и рецидив АГ при беременности	Проинформировать пациентку после ПЭ, что не существует дополнительного риска рецидива в случае продолжительности интервала между беременностями до 10 лет
Индекс массы тела и рецидив АГ при беременности	Рекомендовать женщине с ПЭ в анамнезе достичь и поддерживать ИМТ в пределах нормальных значений до наступления последующей беременности (18,5–24,9 кг/м ²)

Приложение 1

Классификация уровней достоверности и доказательности рекомендаций

Качество научных доказательств: градация по уровням	
1a	Доказательства, полученные из систематических обзоров (метаанализов) рандомизированных контролируемых исследований
1b	Доказательства, полученные из рандомизированных контролируемых исследований
2a	Доказательства, полученные из контролируемых исследований с хорошим дизайном без рандомизации
2b	Доказательства, полученные из полужекспериментальных исследований с хорошим дизайном (проспективные или ретроспективные когортные исследования; исследования «случай – контроль»)
3	Доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном (сравнительные исследования, корреляционные исследования, описания случаев)
4	Доказательства, полученные из сообщений экспертных комитетов или мнений и/или клинического опыта авторитетных специалистов
Надежность клинических рекомендаций: градация по категориям	
A	Рекомендации основываются на качественных и надежных научных доказательствах
B	Рекомендации основываются на ограниченных или слабых научных доказательствах
C	Рекомендации основываются главным образом на согласованном мнении экспертов, клиническом опыте

Приложение 2

Категории риска приема препаратов во время беременности по степени риска для плода (Классификация FDA, США)

Категория	Описание категории
A	Адекватные исследования у беременных женщин не показали какого-либо вреда для плода в первом и последующих триместрах беременности
B	Исследования на животных не выявили никаких вредных воздействий на плод, однако исследований у беременных женщин не проводилось. Или в исследованиях на животных вредное влияние было обнаружено, но адекватные исследования у женщин риска для плода не выявили
C	Исследования на животных выявили вредное воздействие на плод, но адекватных исследований у людей не проводилось. Или исследования у человека и животных не проводилось. Препарат иногда может приниматься беременными женщинами по показаниям, несмотря на потенциальный риск
D	Имеются сведения о риске для человеческого плода, но потенциальная польза от лечения этим препаратом может превалировать над потенциальным риском (когда нет более безопасных препаратов или они неэффективны)
X	Исследования у человека и животных показали патологию плода, или имеются указания о риске для плода. Вред для плода, бесспорно, перевешивает потенциальную пользу лечения этим препаратом, поэтому противопоказан беременным женщинам

Источники информации

1. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения). — М., 2016.
2. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности (Национальные рекомендации ВНОК). — М., 2010.
3. RCOG. Guideline No. 10(A). The Management of Severe Preeclampsia/Eclampsia 2010.
4. GAIN. Management of Severe Preeclampsia and Eclampsia. Guidelines and Audit Implementation Network; 2012 March.
5. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Preeclampsia and Eclampsia. Geneva; 2011:38.
6. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy, SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, No. 206, March 2008.
7. RCOG. Guideline No. 7. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality, 2010.