

Научно-практическое издание

**Клинические рекомендации.  
Акушерство и гинекология  
Выпуск 2**

Под редакцией В.И. Кулакова

akusherstvo.ru

# ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В АКУШЕРСТВЕ

## ЭХОГРАФИЯ

В настоящее время эхография — ведущий метод исследования в акушерстве. Использование современной аппаратуры позволяет установить беременность уже на сроке 4,5 нед (считая от 1-го дня последней менструации). В этот период диагностика беременности основана на обнаружении анэхогенного образования (плодного яйца) диаметром около 0,5 см, окруженного гиперэхогенным кольцом ворсинчатого хориона толщиной 0,1–0,15 см. В 5–5,5 нед в большинстве случаев удается получить изображение эмбриона, копчикотемной размер которого в эти сроки беременности равен 0,4 см. В это же время начинает определяться сердечная деятельность эмбриона.

В 8 нед плодное яйцо занимает почти половину объема матки. В этот же период ворсинчатый хорион, ранее равномерно покрывавший всю периферию плодного яйца, утолщается на сравнительно небольшом участке и дает начало будущей плаценте. В то же время остальная часть хориона теряет свои ворсинки, атрофируется и превращается в гладкий хорион.

В 9 нед визуализируется голова эмбриона как отдельное анатомическое образование. В этот же период впервые появляются движения плода, а в 10 нед начинают определяться его конечности. Сердечная деятельность плода в ранние сроки беременности претерпевает изменения. В 5 нед частота сердечных сокращений составляет 120–140 в минуту, в 6–7 нед — 160–190 в минуту, в конце I триместра беременности — 140–160 в минуту и в последующем сохраняется приблизительно на этом же уровне.

Срок беременности в I триместре может быть установлен на основании измерения среднего диаметра плодного яйца или копчикотемной размера плода. Для этого используют таблицы или специальные уравнения, например следующие уравнения (В.Н. Демидов, А.М. Стыгар):

$$W = 1,55 \times D_{\text{в}} + 15,75; \quad W = \sqrt{13,9646 \times \text{КТР}} - 4,1993 + 16,155,$$

где  $D_{\text{в}}$  — внутренний диаметр плодного яйца, см; КТР — копчикотемной размер плода, см;  $W$  — срок беременности, нед.

Средняя ошибка в определении срока беременности при измерении плодного яйца составляет  $\pm 5$  дней и КТР  $\pm 2,2$  дня.

При многоплодной беременности в полости матки обнаруживают 2 плодных яйца и более (в последующем и плодов). Следует отметить, что не всегда многоплодная беременность заканчивается рождением нескольких детей. Это обусловлено тем, что в ряде случаев происходит либо самопроизвольный выкидыш, либо внутриутробная гибель одного из плодов.

Для неразвивающейся беременности характерно уменьшение размеров плодного яйца по сравнению с предполагаемым сроком беременности, его деформация, истончение хориона. Наблюдают также фрагментацию, дезинтеграцию плодного яйца и нечеткость его контуров. В отдельных случаях оно располагается в нижних отделах матки. Наряду с этим не удается зарегистрировать сердечную деятельность.

В значительном числе наблюдений эмбрион в матке отсутствует (анэмбриония). При обнаружении анэмбрионии после 7 нед гестации сохранять беременность нецелесообразно. Следует отметить, что на основании только одного эхографического исследования не всегда можно поставить диагноз неразвивающейся беременности. Поэтому нередко возникает необходимость в повторном обследовании. Отсутствие увеличения размеров плодного яйца через 5–7 дней подтверждает диагноз.

Угрожающий аборт чаще возникает вследствие повышения сократительной активности матки. Клинически проявляется болями внизу живота и в пояснице. При сохранении связи между маткой и плодным яйцом данные эхографии обычно не отличаются от таковых при нормально протекающей беременности. В тех случаях, когда плодное яйцо отслаивается от своего ложа, то между ним и стенкой матки обнаруживают эхосвободные пространства, свидетельствующие о скоплении крови. При значительной отслойке наблюдают уменьшение разрывов плодного яйца и гибель эмбриона. Клинически в этих случаях обычно отмечают различной интенсивности кровяные выделения из половых путей. Об угрозе прерывания могут также свидетельствовать укорочение шейки матки до 2,5 см и менее, а также расширение цервикального канала.

При неполном аборте размеры матки значительно меньше предполагаемого срока беременности. В полости матки видны небольшие плотные, повышенной эхогенности компоненты или отдельные разрозненные эхоструктуры (остатки плодного яйца и сгустки крови). В то же время плодное яйцо не визуализируется. Полость матки обычно несколько расширена.

При полном выкидыше матка не увеличена. Полость матки либо не визуализируется, либо имеет небольшие размеры. Отсутствие в ней дополнительных эхоструктур указывает на полный аборт. В этих случаях отпадает необходимость в оперативном вмешательстве.

Пузырный занос — редкое осложнение, его распространенность составляет 1 случай на 2000–3000 беременностей. Он возникает в результате

повреждения плодного яйца и превращения хориона в гроздевидные образования. Они представляют собой прозрачные пузырьки величиной от просяного зерна до лесного ореха и более. Эти пузырьки наполнены жидкостью, содержащей альбумин и муцин.

Диагностика пузырного заноса основана на обнаружении в полости матки множественных анэхогенных эхоструктур округлой или овальной формы. В значительном числе наблюдений внутри этого образования отмечают появление эхогенных зон разных размеров и формы, свидетельствующих о наличии крови. Приблизительно в  $\frac{2}{3}$  случаев обнаруживают одно- или двусторонние многокамерные жидкостные образования (текалютеиновые кисты). Их диаметр колеблется от 4,5 до 8 см. После удаления пузырного заноса эти кисты постепенно уменьшаются в размерах и исчезают. В сомнительных случаях следует рекомендовать определение хорионического гонадотропина в крови, концентрация которого значительно возрастает при наличии данной патологии.

При внематочной беременности в области придатков матки обнаруживают анэхогенное образование округлой формы (плодное яйцо), окруженное ободком ворсинчатого хориона. Его размеры приблизительно соответствуют предполагаемому сроку беременности. Иногда внутри этого образования можно увидеть эмбрион и установить его сердечную деятельность.

При нарушенной трубной беременности сбоку от матки можно обнаружить жидкостное образование разных размеров и формы, содержащее множественные аморфные эхоструктуры и мелкодисперсную смещаемую взвесь (кровь). В случае разрыва плодместилища свободную жидкость определяют в позадиматочном пространстве, а иногда при обильном кровотечении и в брюшной полости женщины. Она содержит смещаемую мелкодисперсную взвесь и аморфные эхоструктуры. При отсутствии кровотечения при внематочной беременности определяют утолщенный гиперэхогенный эндометрий, а при наличии кровотечения его обычно не обнаруживают, тогда как полость матки бывает расширенной.

Перегорodka в матке видна как довольно толстое образование, идущее в переднезаднем направлении. Перегородка может быть как полной, так и неполной. При неполной перегородке полость матки обычно состоит из 2 половин разного размера. Причем в значительном числе случаев можно видеть, что в одной из ее половин располагается плод, а в другой — плацента. Ультразвуковая диагностика полной перегородки представляет большие трудности. На сканограммах при этой патологии в одной из половин матки определяют плодное яйцо, а в другой — утолщенный эндометрий.

Сочетание беременности с внутриматочными контрацептивами — нередкое явление. Поскольку с развитием беременности нейлоновая нить втягивается в полость матки, может возникнуть ошибочное представление о потере противозачаточного средства. В I триместре беременности обнаружение внутриматочных контрацептивов не представляет

трудностей. Обычно контрацептив располагается экстраамниально. На сканограммах внутриматочные контрацептивы определяют как гиперэхогенные образования различной формы, расположенные в основном в нижних отделах матки. Во второй половине беременности внутриматочный контрацептив виден не всегда. Это обусловлено, с одной стороны, его небольшими размерами, а с другой — тем, что он довольно часто бывает «закрит» крупными частями тела плода.

Из объемных образований во время беременности наиболее часто встречаются кисту желтого тела. Она обычно представляет собой образование диаметром 3–8 см с толстыми стенками (0,2–0,5 см). Внутренняя структура кисты отличается большим разнообразием. Она может иметь сетчатое, паутинообразное внутреннее строение, содержать неправильной формы перегородки, различной формы плотные включения, а также быть полностью заполненной гиперэхогенным содержимым (кровью). Характерная особенность данной кисты заключается в том, что она постепенно уменьшается в размерах и исчезает в течение 1–3 мес.

Важное значение во II и III триместрах имеет установление срока беременности, массы плода, его роста и гипотрофии. Для этого в сантиметрах измеряют бипариетальный и лобно-затылочный размеры головы плода (Г), среднюю окружность живота (Ж), длину бедренной (Б), большой берцовой, плечевой (П) костей, стопы, межполушарный размер мозжечка, средний поперечный диаметр сердца [(С) один из размеров определяют от перикарда до перикарда, другой — от дальней стенки перикарда до конца межжелудочковой перегородки]. Для определения этих параметров используют специальные таблицы, номограммы, математические уравнения и компьютерные программы.

В нашей стране наибольшее распространение получили таблицы, уравнения и программы, разработанные В.Н. Демидовым и соавт. [1]. Так, ошибка в определении срока беременности при использовании компьютерных программ, разработанных этими авторами, оказалась значительно меньше, чем при использовании уравнений и программ, предложенных другими исследователями (табл. 1). Средняя ошибка в определении срока беременности при использовании компьютерной программы составила во II триместре  $\pm 3,3$  дня, в III триместре  $\pm 4,3$  и при гипотрофии  $\pm 4,4$  дня.

**Таблица 1.** Ошибка в определении срока беременности во II и в III триместрах (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), дни

	В.Н. Демидов и соавт.	F. Hadlock	J. Hobbins	M. Hans- mann	S. Campbell
II триместр	3,3 $\pm$ 2,7	4,3 $\pm$ 3,6	6,6 $\pm$ 5,6	7,1 $\pm$ 4,2	7,4 $\pm$ 4,6
III триместр	4,3 $\pm$ 3,5	8,8 $\pm$ 5,6	10,2 $\pm$ 7,3	10,5 $\pm$ 5,6	10,7 $\pm$ 6,5
Гипотрофия	4,4 $\pm$ 2,6	35,4 $\pm$ 12,1	38,6 $\pm$ 14,5	35,2 $\pm$ 11,4	37,0 $\pm$ 13,5

Для определения массы (М) плода в III триместре беременности В.Н. Демидов и соавт. предложили использовать следующее уравнение:

$$M = 33,44 \times \Gamma^2 - 377,5 \times \Gamma + 15,54 \times \mathcal{J}^2 - 109,1 \times \mathcal{J} + 63,95 \times C^2 + 1,7 \times C + 41,46 \times B^2 - 262,6 \times B + 1718.$$

Данное уравнение дает вполне удовлетворительные результаты, однако наиболее надежную информацию можно получить при использовании компьютерной программы. Она также разработана этими авторами (табл. 2). Средняя ошибка в определении массы плода при использовании этой программы составила во II триместре беременности  $\pm 27,6$  г, во III триместре  $\pm 145,5$  г и при его гипотрофии  $\pm 89,0$  г.

**Таблица 2.** Ошибка в определении массы плода во II и в III триместрах (среднее  $\pm$  стандартное отклонение)

	В.Н. Демидов и соавт.	J. Hobbins, V. Shepard	S. Campbell	J. Birnholz	F. Hadlock
II триместр	27,6 $\pm$ 27,8	60,3 $\pm$ 55,8	***	***	***
III триместр	145,5 $\pm$ 133,0	312,3 $\pm$ 236,6	446,5 $\pm$ 288,2	279,6 $\pm$ 199,0	307,4 $\pm$ 219,2
Гипотрофия	89,0 $\pm$ 87,0	208,5 $\pm$ 171,3	343,0 $\pm$ 215,9	157,5 $\pm$ 138,6	***

Рост плода (Р) в III триместре может быть определен при помощи следующего уравнения (предложено В.Н. Демидовым и соавт.):

$$P = 10,0 \times \Pi - 14,0.$$

Однако для более точного и раннего его определения (уже с начала II триместра) может быть использована компьютерная программа, предложенная этими же авторами. Средняя ошибка при ее применении составила во II триместре беременности  $\pm 0,5$ , а в III триместре и при гипотрофии плода  $\pm 1,5$  см.

Обнаружение гипотрофии плода имеет чрезвычайное значение. Для ее диагностики необходимо точное знание срока беременности, массы и роста плода. Многие зарубежные авторы предлагают определять отношение длины бедра к окружности живота или головы плода. Однако использование указанных критериев не позволяет добиться удовлетворительных результатов. Точность ее установления в этих случаях не превышает 75%.

Для более точной диагностики гипотрофии плода В.Н. Демидовым и соавт. [2] была разработана специальная компьютерная программа. После введения в компьютер всех необходимых показателей фетометрии на экране монитора отображаются следующие параметры (табл. 3): точный срок беременности, масса и рост плода, средние теоретические масса и рост плода для данного срока гестации, выраженность задержки

в развитии, выраженность отставания в массе и росте (в неделях, днях), а также степень гипотрофии и ее форма (симметричная, асимметричная). Точность диагностики гипотрофии плода при использовании данной компьютерной программы составляет 97%, а ее степени — 81%.

**Таблица 3.** Данные компьютерной фетометрии при гипотрофии плода (конкретное наблюдение)

Срок беременности 38 нед 5 дней	Задержка в развитии 5 нед 2 дня
Масса плода 2304 г	Задержка в массе 4 нед 1 день
Рост плода 47 см	Задержка в росте 1 нед 6 дней
Нормативные значения для 38 нед 5 дней	Степень гипотрофии II
Масса плода 3031 г	Форма гипотрофии асимметричная
Рост плода 49 см	

Для определения гипотрофии может быть также использовано следующее уравнение (предложено В.Н. Демидовым и соавт.):

$$K = (0,75 \times GA_{\text{cer}} + 0,25 \times GA_{\text{foot}} - 0,25 \times GA_{\text{head}} - 0,75 \times GA_{\text{abd}}) \times 0,45 + 0,5,$$

где  $GA_{\text{cer}}$  — срок беременности по межполушарному размеру мозжечка;  $GA_{\text{foot}}$  — срок беременности по стопе;  $GA_{\text{head}}$  — срок беременности по среднему диаметру головы;  $GA_{\text{abd}}$  — срок беременности по среднему диаметру живота.

При этом степень гипотрофии (K) определяют следующим образом: степень гипотрофии 0 (отсутствие гипотрофии) —  $K < 1$ ; степень I —  $1 \leq K < 2$ ; степень II —  $2 \leq K < 3$ ; степень III —  $3 \leq K$ . Точность определения гипотрофии при использовании данного уравнения составляет 92%, а ее степени — 60%.

Для обнаружения маркеров хромосомной патологии эхография имеет важное значение. Наиболее информативно увеличение воротникового пространства плода в срок 11–14 нед. Установлено, что толщина воротникового пространства в норме не должна быть более 2,5 мм. Его увеличение (толщина 3 мм и более) приблизительно свидетельствует о наличии хромосомной патологии в 1/3 случаев. Наиболее часто встречаются: синдром Дауна (приблизительно 50% случаев), синдром Эдвардса (24%), синдром Тернера (10%), синдром Патау (5%), другая хромосомная патология (11%). Установлена довольно четкая зависимость между толщиной воротникового пространства и частотой хромосомной патологии. При толщине воротникового пространства 3 мм нарушения генотипа встретились у 7% плодов, 4 мм — у 27%, 5 мм — у 53%, 6 мм — у 49%, 7 мм — у 83%, 8 мм — у 70% и 9 мм — у 78%.

Определенную информацию о наличии хромосомной патологии может дать измерение длины носовой кости плода. В норме в 12–13 нед

она не должна быть менее 4 мм, в 13–14 нед — менее 4,5 мм, в 14–15 нед — менее 5 мм. Длина костей носа ниже этих показателей может свидетельствовать о хромосомной патологии, чаще всего о синдроме Дауна.

На наличие синдрома Дауна во II триместре беременности может также указывать укорочение длины бедренной кости плода. На основании многочисленных исследований было установлено, что уменьшение длины бедренной кости на 2 нед и более по сравнению с предполагаемым сроком беременности при болезни Дауна встречаются приблизительно в 3,5 раза чаще, чем при физиологическом ее течении.

К другим маркерам хромосомной патологии относят кисты сосудистых сплетений желудочков головного мозга, гиперэхогенный кишечник, гиперэхогенные образования на сосочковых мышцах сердца, незначительный гидронефроз, укорочение трубчатых костей, кисты пуповины, постоянное отведение большого пальца стопы, задержка внутриутробного развития плода.

При наличии только одного из указанных маркеров риск хромосомной патологии практически остается таким же, как и при физиологическом течении беременности. Однако при обнаружении двух и более маркеров риск ее возникновения существенно возрастает. В этих случаях следует рекомендовать амниоцентез или кордоцентез для последующего кариотипирования.

При многоплодной беременности во II и III триместрах обнаруживаются два и более плода. Двойни могут быть монозиготными (монохориальными) и бизиготными (бихориальными). В основе диагностики бизиготной двойни лежит обнаружение двух отдельно расположенных плацент, утолщения разделительной перегородки до 2 мм и более, разнополюх плодов. В 10–15% при монохориальной двойне развивается фетофетальный трансфузионный синдром. Перинатальная смертность в данном случае составляет 15–17%. Развитие данного синдрома обусловлено наличием сосудистых анастомозов, приводящих к шунтированию крови от одного плода к другому. В итоге один плод становится донором, другой — реципиентом. У первого наблюдают анемию, задержку развития, маловодие, у второго развиваются эритремия, кардиомегалия, неиммунная водянка, многоводие.

Эхография играет важную роль в определении объема околоплодных вод. На ранних сроках беременности в образовании околоплодных вод принимают участие амниотические оболочки, во II и III триместрах их наличие обусловлено мочевыделением плода. Количество околоплодных вод считают нормальным, если диаметр самого глубокого кармана составляет 3–8 см. Уменьшение количества околоплодных вод довольно часто наблюдают при гипотрофии плода, аномалиях почек и мочеывделительной системы, а их полное отсутствие — при агенезии почек. Многоводие может быть при некоторых аномалиях желудочно-кишечного тракта и инфицировании плода.



Применение эхографии практически во всех случаях позволяет установить предлежание (головное, тазовое) и положение плода (продольное, поперечное, косое).

Для определения состояния шейки матки используют методику наполненного мочевого пузыря или применяют трансвагинальную эхографию. Истмико-цервикальную недостаточность можно заподозрить при длине шейки матки менее 25 мм или расширенном проксимальном ее отделе. Длина цервикального канала 20 мм до 20 нед беременности может служить показанием для наложения швов на шейку матки.

Пол плода в значительном числе наблюдений может быть установлен уже в 12–13 нед. В ранние сроки беременности половой член определяется в виде небольшого образования, напоминающего наконечник стрелы. Для плода женского пола характерно обнаружение на сканограммах трех гиперэхогенных параллельных линейных полосок. После 20 нед пол плода определяют практически во всех наблюдениях.

Эхография имеет важное значение в выявлении пороков развития плода. Наиболее оптимальные сроки проведения эхографического скрининга для определения аномалий развития плода: 11–13, 22–24, 32–34 нед беременности [3–5].

Проведение эхографического скрининга в I триместре позволяет обнаружить только около 2–3% аномалий развития. В эту группу, как правило, входят грубые пороки: анэнцефалия, акrania, эктопия сердца, омфалоцеле (пупочная грыжа), гастрошизис (дефект передней брюшной стенки с выходом органов брюшной полости наружу), неразделившаяся двойня, полная предсердно-желудочковая блокада, кистозная лимфангиома шеи и др.

В связи с тем что обычно диагностируемые в этот период пороки несовместимы с внеутробной жизнью, в большинстве случаев производят прерывание беременности.

Во II и III триместрах удается определить большинство пороков развития в виде нарушения анатомического строения отдельных органов и систем плода. В специализированных учреждениях точность их диагностики достигает 90%.

К основным причинам ошибочных результатов пороков развития относят недостаточную квалификацию врача, несовершенную ультразвуковую аппаратуру, неблагоприятные для исследования положения плода, выраженное маловодие, повышенное развитие подкожно-жировой клетчатки.

Чрезвычайно важна рациональная тактика ведения беременности, выбор способа родоразрешения и дальнейшая тактика лечения плода и новорожденного с учетом характера выявленной патологии. С этой целью выделено несколько групп плодов и новорожденных.

■ Группа 1. Патология, при которой возможна хирургическая коррекция во время беременности: диафрагмальная грыжа, гидроторакс, крестцово-копчиковая тератома, обструкция мочевыводящих путей,

стеноз аорты и легочной артерии, трансфузионный синдром при многоплодной беременности, амниотические тязи.

- Группа 2. Патология, требующая безотлагательного хирургического лечения: пупочная грыжа, гастрошизис, атрезия пищевода, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишок, неперфорированный анус, диафрагмальная грыжа, кистозный аденоматоз легкого, приводящий к дыхательной недостаточности, тяжелые пороки сердца, массивные интранатальные внутрочерепные кровоизлияния.
- Группа 3. Патология, требующая госпитализации в хирургическое отделение в периоде новорожденности: объемные образования брюшной полости, секвестр легких, мультикистоз почки, мегауретер, гидронефроз, экстрофия мочевого пузыря, тератома крестцовой области, лимфангиома шеи, пороки сердца с явлениями нарушения кровообращения, расщепление губы и нёба, гидроцефалия, менингоцеле головного и спинного мозга, опухоли и кисты головного мозга.
- Группа 4. Патология, требующая родоразрешения путем операции кесарева сечения. Гигантская тератома, омфалоцеле, гастрошизис, лимфангиома шеи больших размеров, неразделившаяся двойня.
- Группа 5. Патология, дающая основание для обсуждения вопроса о прерывании беременности: поликистоз почек взрослого типа, ахондроплазия, клапан задней уретры в сочетании с двусторонним мегауретером, гидронефрозом и мегацистисом, кистозная дисплазия почек, выраженная гипоплазия обеих почек, грубые инвалидизирующие аномалии конечностей, расщелины лица, микрофтальмия, анофтальмия.
- Группа 6. Патология, требующая прерывания беременности: анэнцефалия, голопрозэнцефалия, гидроцефалия, обусловленная синдромом Арнольда–Киари, экзенцефалия, черепно- и спинномозговые грыжи больших размеров, расщепление лица, агенезия глазных яблок, грубые пороки сердца, эктопия сердца, несовместимые с жизнью пороки скелета, артериовенозные аномалии центральной нервной системы, кавернозная гемангиома и некоторые другие пороки развития мозга.
- Группа 7. Патология, требующая диспансерного наблюдения: агенезия мозолистого тела, кисты головного мозга небольших размеров, курабельные пороки сердца, кисты органов брюшной полости и забрюшинного пространства, солитарные кисты легких, кистозный аденоматоз легких без явлений дыхательной недостаточности, деформация суставов, пахово-мошоночные грыжи, водянка оболочек яичка, кистозные образования яичников, пороки сердца без нарушения кровообращения, кардиомиопатия.

Следует отметить, что в большинстве случаев антенатальная хирургическая коррекция не является радикальным методом. Она создает в основном только условия для более благоприятного развития плода или сохранения пораженного органа до срока родов и последующего лечения

в периоде новорожденности. 40–50% врожденных пороков плода поддаются успешной коррекции в случае своевременного ее проведения.

Один из важных аспектов применения эхографии — исследование плаценты. Применение данного метода позволяет установить предлежание, преждевременную отслойку, обнаружить дополнительную долю, определить толщину и диагностировать различные объемные образования плаценты.

Установлено, что уменьшение толщины плаценты наблюдают чаще при фетоплацентарной недостаточности и многоводии, а ее увеличение — при иммуноконфликтной беременности и диабете.

Наряду с этим применение эхографии дает возможность обнаружить межворсинчатые тромбы, инфаркты, субамниотические кисты и хорионангиомы плаценты, что имеет важное значение в определении дальнейшей тактики ведения беременности.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что эхография — ценный метод, позволяющий получить важную информацию. Ее использование может способствовать значительному снижению неблагоприятных исходов как для матери, так и плода.

## Кардиотокография

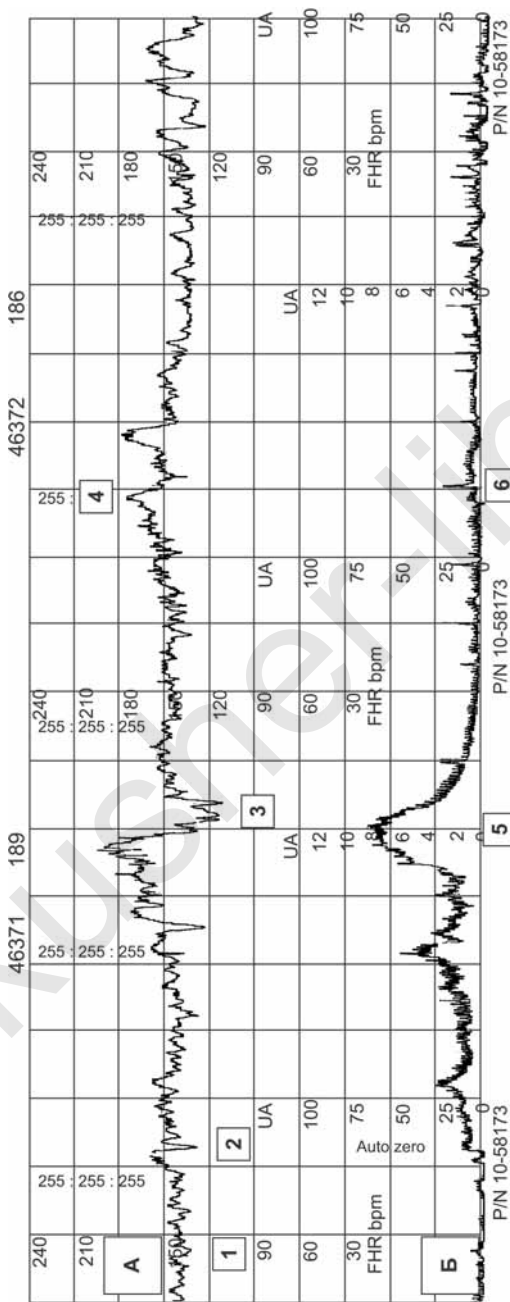
В настоящее время кардиотокография (КТГ) — ведущий метод оценки функционального состояния плода [6]. Различают непрямую (наружную) и прямую (внутреннюю) КТГ. Во время беременности применяют только непрямую КТГ. Классическая кардиотокограмма представляет собой 2 кривые, совмещенные по времени. Одна из них отображает частоту сердечных сокращений плода, а другая — маточную активность. Кривая маточной активности, помимо сокращений матки, фиксирует также двигательную активность плода (рис. 1).

Информацию о сердечной деятельности плода получают при помощи специального ультразвукового датчика, работа которого основана на эффекте Доплера.

В родах применяют метод прямой КТГ. В основу исследования положена регистрация ЭКГ плода. При этом методе после излития околоплодных вод и раскрытия шейки матки на 3 см и более на головку плода накладывают спиральный ЭКГ-электрод, другой электрод прикрепляют на бедро женщины. Следует отметить, что данный метод позволяет получить более качественную кривую частоты сердечных сокращений плода.

Современные кардиомониторы оснащены также тензометрическим датчиком. С помощью такого датчика помимо сократительной деятельности матки регистрируют двигательную активность плода.

При исследовании ультразвуковой датчик накладывают на переднюю брюшную стенку женщины в месте наилучшего выслушивания сердцебиения плода и закрепляют при помощи специального ремня. Датчик установлен, когда звуковой, световой или графический индикаторы,



**Рис. 1.** Кардиотокограмма.

А — кривая частоты сердцебиения. Б — кривая маточной активности. 1 — мгновенные осцилляции, 2 — быстрая децелерация, 3 — медленная децелерация, 4 — акцелерация, 5 — маточное сокращение, 6 — движения плода.

имеющиеся в приборе, начинают показывать стабильную сердечную деятельность плода. Наружный тензOMETрический датчик устанавливается на переднюю брюшную стенку женщины и крепится ремнем.

Существуют также антенатальные кардиомониторы, где с помощью одного ультразвукового датчика одновременно регистрируются две кривые: частоты сердечных сокращений плода и его двигательной активности. Целесообразность создания таких приборов обусловлена тем, что при использовании ультразвукового датчика регистрируется значительно больше движений плода, чем при применении тензOMETрического.

Регистрацию КТГ производят в положении женщины на спине, на боку или сидя.

Надежная информация о состоянии плода при использовании данного метода может быть получена только в III триместре беременности (с 32–33 нед). Это обусловлено тем, что к этому сроку беременности достигает зрелости миокардиальный рефлекс и все другие виды жизнедеятельности плода, оказывающие значительное влияние на характер его сердечной деятельности. Наряду с этим именно в данный период происходит становление цикла активность—покой (сон) плода. Средняя продолжительность активного состояния плода составляет 50–60 мин, спокойного — 15–40 мин. Ведущим при оценке состояния плода при использовании КТГ является активный период, поскольку изменения сердечной деятельности в период покоя практически аналогичны тем, которые наблюдают при нарушении состояния плода. Поэтому с учетом сонноподобного состояния плода во избежание ошибок продолжительность записи должна составлять не менее 60 мин.

При расшифровке кардиотокограмм анализируют амплитуду мгновенных осцилляций, амплитуду медленных акцелераций, оценивают величину базальной частоты сердечных сокращений, учитывают величину дещелераций.

Расшифровку кардиотокограммы обычно начинают с анализа основной (базальной) частоты сердечных сокращений. Под базальным ритмом понимают среднюю частоту сердечных сокращений плода, сохраняющуюся неизменной в течение 10 мин и более. При этом акцелерации и дещелерации не учитываются. При физиологическом состоянии плода частота сердечных сокращений подвержена постоянным небольшим изменениям, что обусловлено реактивностью автономной системы плода.

О вариабельности сердечного ритма судят по наличию мгновенных осцилляций. Они представляют собой быстрые, небольшой продолжительности отклонения частоты сердечных сокращений от базального уровня. Подсчет осцилляций производят за 10 мин обследования на участках, где нет медленных акцелераций. Хотя определение частоты осцилляций может иметь определенное практическое значение, подсчет их числа при визуальной оценке кардиотокограммы практически невозможен. Поэтому при анализе кардиотокограммы обычно ограничиваются

подсчетом только амплитуды мгновенных осцилляций. Различают низкие осцилляции (менее 3 сердечных сокращений в минуту), средние (3–6 в минуту) и высокие (более 6 в минуту). Наличие высоких осцилляций обычно свидетельствует о хорошем состоянии плода, а низких — о его нарушении.

Особое внимание при анализе кардиотокограммы обращают на наличие медленных акцелераций. Подсчитывают их число, амплитуду и продолжительность. В зависимости от амплитуды медленных акцелераций различают следующие варианты кардиотокограмм:

- немой или монотонный с низкой амплитудой акцелераций (0–5 сокращений в минуту);
- слегка ундулирующий (6–10 сокращений в минуту);
- индуцирующий (11–25 сокращений в минуту);
- салтаторный или скачущий (более 25 сокращений в минуту).

Наличие двух первых вариантов ритма обычно свидетельствует о нарушении состояния плода, двух последних — о хорошем его состоянии.

Помимо осцилляций или акцелераций при расшифровке кардиотокограмм обращают внимание также на децелерации (замедление частоты сердечных сокращений). Под децелерациями понимают эпизоды замедления частоты сердечных сокращений на 30 сокращений и более продолжительностью 30 с и более. Децелерации обычно возникают при сокращениях матки, однако в некоторых случаях они могут быть спорадическими, что обычно свидетельствует о выраженном нарушении состояния плода. Различают 3 основных типа децелераций.

- Тип I — возникновение децелерации с началом схватки, она имеет плавное начало и окончание. Продолжительность данной децелерации по времени либо совпадает с длительностью схватки, либо бывает несколько короче. Часто возникает при компрессии пуповины.
- Тип II — поздняя децелерация, возникает через 30 с и более после начала сокращения матки. Децелерация часто имеет крутое начало и более пологое выравнивание. Ее длительность часто бывает больше продолжительности схватки. В основном возникает при фетоплацентарной недостаточности.
- Тип III — вариабельные децелерации, характеризуются различным по времени возникновением по отношению к началу схватки и имеют различную (V-, U-, W-образную) форму. На вершине децелераций определяют дополнительные колебания частоты сердечных сокращений.

На основании многочисленных исследований установлено, что для нормальной кардиотокограммы во время беременности характерны следующие признаки: амплитуда мгновенных осцилляций составляет 5 сокращений в минуту и более; амплитуда медленных акцелераций превышает 16 сокращений в минуту, а их количество должно быть не менее 5 за 1 ч исследования; децелерации либо отсутствуют, либо бывают единственными с амплитудой замедления менее 50 сокращений в минуту.

На заседании в Цюрихе (Швейцария) в 1985 г. перинатальный комитет ФИГО предложил оценивать антенатальные кардиотокограммы как нормальные, подозрительные и патологические.

Критериями нормальной кардиотокограммы служат следующие признаки:

- базальный ритм не менее 110–115 в минуту;
- амплитуда variability базального ритма 5–25 в минуту;
- децелерации отсутствуют или отмечаются спорадические, неглубокие и очень короткие;
- регистрируются две акцелерации и более на протяжении 10 мин записи.

Если такой тип кардиотокограммы обнаружен даже за короткий период исследования, то запись можно не продолжать.

Для подозрительной кардиотокограммы характерны:

- базальный ритм в пределах 100–110 и 150–170 в минуту;
- амплитуда variability базального ритма между 5 и 10 в минуту или более 25 в минуту более чем за 40 мин исследования;
- отсутствие акцелераций более чем за 40 мин записи;
- спорадические децелерации любого типа, кроме тяжелых.

При обнаружении такого типа кардиотокограмм необходимо применение других методов исследования для получения дополнительной информации о состоянии плода.

Для патологической кардиотокограммы характерны:

- базальный ритм менее 100 или более 170 в минуту;
- variability базального ритма менее 5 в минуту наблюдают более чем за 40 мин записи;
- выраженные variability децелерации или выраженные повторяющиеся ранние децелерации;
- поздние децелерации любого типа;
- длительные децелерации;
- синусоидальный ритм продолжительностью 20 мин и более.

Точность установления здорового плода или нарушения его состояния при такой визуальной оценке кардиотокограммы составляет 68%.

Для того чтобы повысить точность кардиотокограмм, были предложены балльные системы оценки состояния плода. Наибольшее распространение среди них получила система, разработанная Фишером в модификации Кребса (табл. 4).

Оценка 8–10 баллов свидетельствует о нормальном состоянии плода, 5–7 баллов — о начальных нарушениях, 4 балла и менее — о выраженном внутриутробном страдании плода.

Точность правильной оценки состояния плода при использовании балльной системы составила 74%.

**Таблица 4.** Балльная оценка кардиотокограммы по Фишеру в модификации Кребса

Показатели	Оценка, баллы		
	0	1	2
Базальная частота сердечных сокращений, ударов в минуту	< 100	100–110	120–160
Вариабельность амплитуды осцилляций, ударов в минуту	< 5	5–9	10–25
Частота осцилляций в минуту	< 3	3–6	> 6
Акцелерации	0	Периодические или спорадические (1–4)	Спорадические 0 (> 5)
Децелерации	Повторяющиеся поздние или выраженные переменные	Вариабельные или единичные поздние	Отсутствуют или ранние
Число шевелений плода за 30 мин	0	1–4	5

С тем чтобы уменьшить величину ошибки, В.Н. Демидовым и соавт. (1983) впервые математически была описана взаимосвязь между отдельными показателями кардиотокограммы и состоянием плода:

$$\text{ПСП} = 0,0155 \times \sum_{\text{тср}} + 0,0000087 \sum_{\text{hma}}^2 - 0,064 \sum_{\text{hma}} + \frac{0,33}{\max \text{hma}/\text{ср}} + 0,95,$$

где ПСП — показатель состояния плода; тср — общая продолжительность стабильного ритма, %; hma — общая амплитуда акцелераций, ударов в минуту; max hma/ср — отношение амплитуды максимальной акцелерации к максимальному отрезку стабильного ритма (в %) к общему времени регистрации кардиотокограммы, ударов в минуту.

О состоянии плода судили по величине ПСП. В данном уравнении значение ПСП менее 1 свидетельствует о нормальном состоянии плода, от 1,01 до 2,0 — о начальных признаках внутриутробного страдания, от 2,01 до 3,0 — о выраженном нарушении, более 3 — о критическом состоянии.

Точность правильной оценки состояния плода при использовании данного уравнения составила 84%. Однако существенный субъективизм при ручной обработке мониторинной кривой и невозможность рассчитать все необходимые показатели кардиотокограммы в какой-то мере снижали ценность данного метода.

В связи с этим отечественной фирмой УНИКОС («Универсальный космос», Москва) и Научным центром акушерства, гинекологии и пе-



ринатологии РАМН был создан не имеющий аналогов полностью автоматизированный монитор («Анализатор состояния плода»). В процессе исследования на экран дисплея выводятся две кривые: частоты сердечных сокращений и двигательной активности плода (рис. 2). Регистрация указанных параметров жизнедеятельности плода так же, как и в других приборах, осуществляется при помощи датчика, основанного на эффекте Доплера. После окончания исследования на экран дисплея выводятся все основные необходимые расчетные показатели, а также ПСП.

Основные преимущества автоматизированного монитора по сравнению с другими аналогичными приборами.

- Более высокая (на 15–20%) информативность по сравнению с традиционными методами анализа кардиотокограмм.
- Полная автоматизация полученной информации.
- Унификация результатов и отсутствие субъективизма при анализе кардиотокограмм.
- Практически полное устранение влияния сна плода на конечный результат.
- В сомнительных случаях автоматическое продление времени исследования.
- Учет двигательной активности плода.
- Неограниченно долгое хранение информации и ее воспроизведение в любой момент времени.
- Значительная экономия средств в связи с отсутствием необходимости использования дорогостоящей термобумаги.
- Возможность применения в любом родовспомогательном учреждении, а также на дому без непосредственного участия медицинского персонала.

Точность правильной оценки состояния плода при использовании данного прибора оказалась наиболее высокой и составила 89%.

Анализ влияния использования автоматизированного монитора на перинатальную смертность показал, что в тех учреждениях, где данный прибор применялся, она оказалась на 15–30% ниже по сравнению с исходной.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что КТГ представляет собой ценный метод, использование которого может способствовать существенному снижению перинатальной смертности.

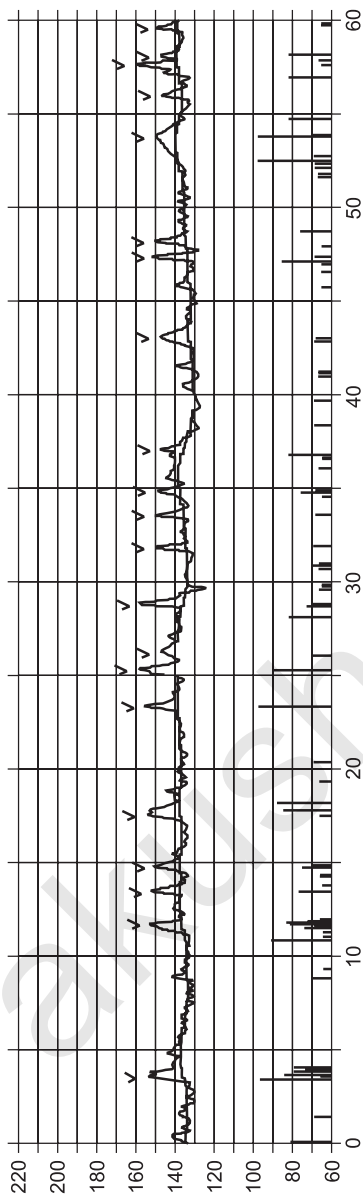


Рис. 2. Нормальная кардиограмма. ПСП — 0,85.

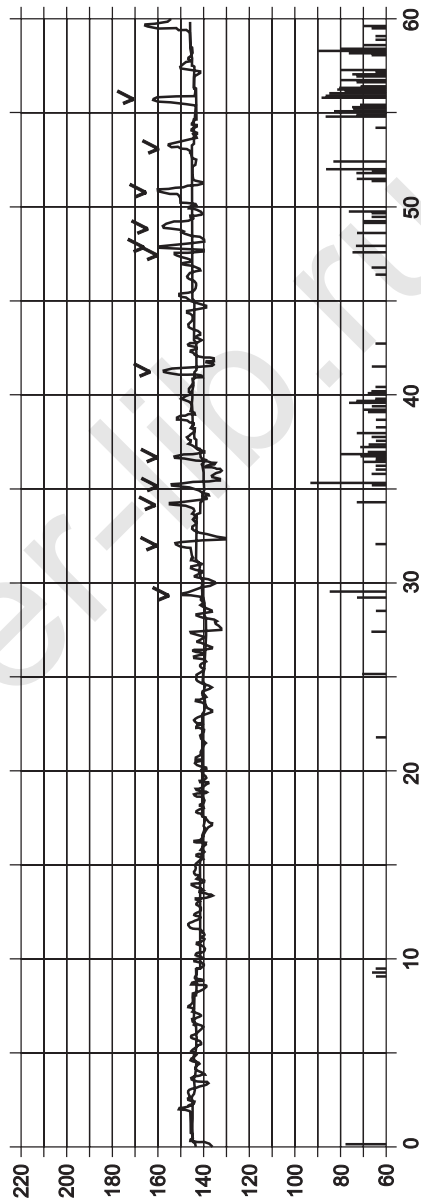
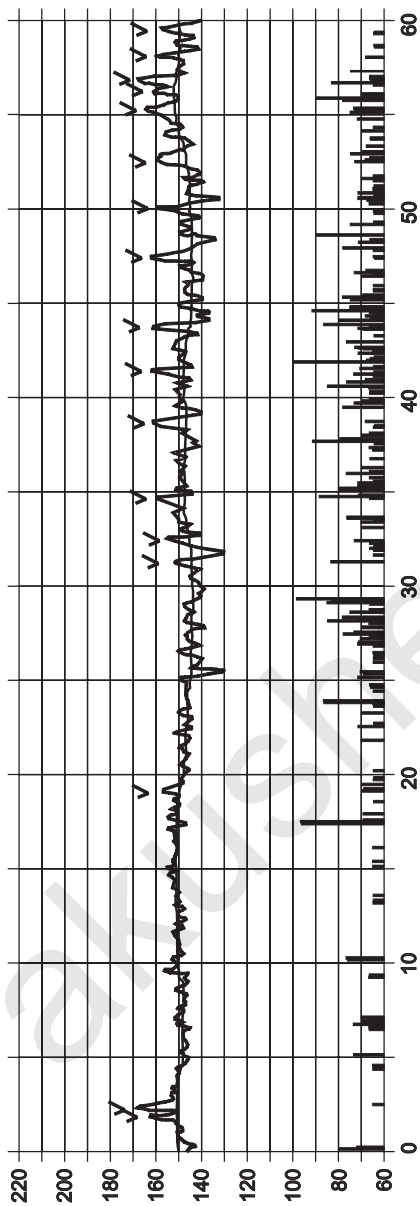


Рис. 3. Кардиограмма с поправкой на сон. Без поправки на сон ПСП — 1,84; с поправкой на сон — 0,7. Функциональные методы исследования в акушерстве



**Рис. 4.** Кардиотокограмма. Учет двигательной активности плода. Без учета двигательной активности ПСП — 1,25; с учетом двигательной активности — 0,16.

## ДОППЛЕРОГРАФИЯ

В последние годы доплерография стала одним из ведущих методов исследования в акушерстве. Сущность эффекта Допплера заключается в следующем. Ультразвуковые колебания, генерируемые пьезоэлементами с заданной частотой, распространяются в исследуемом объекте в виде упругих волн. По достижении границы двух сред с различными акустическими сопротивлениями часть энергии переходит во вторую среду, а часть ее отражается от границы раздела сред. При этом частота колебаний, отраженных от неподвижного объекта, не изменяется и равна первоначальной частоте. Если объект движется с определенной скоростью по направлению к источнику ультразвуковых импульсов, то его отражающая поверхность соприкасается с ультразвуковыми импульсами чаще, чем при неподвижном положении объекта. В результате этого частота отраженных колебаний превышает исходную частоту. Напротив, при движении отражающих поверхностей от источника излучения частота отраженных колебаний становится меньше испускаемых импульсов. Разницу между частотой генерируемых и отраженных импульсов называют доплеровским сдвигом. Допплеровский сдвиг имеет положительные значения при движении объекта по направлению к источнику ультразвуковых колебаний и отрицательные — при движении от него. Допплеровский частотный сдвиг прямо пропорционален скорости движения отражающей поверхности и косинусу угла сканирования. При величине угла, приближающейся к  $0^\circ$ , частотный сдвиг достигает своих максимальных значений, а при наличии прямого угла между доплеровским лучом и направлением движения отражающей поверхности частотный сдвиг равен нулю.

В медицине эффект Допплера в основном применяют для определения скорости движения крови. Отражающей поверхностью в данном случае служат в основном эритроциты. Однако скорость движения эритроцитов в потоке крови неодинакова. Пристеночные слои крови движутся со значительно меньшей скоростью, чем центральные. Разброс скоростей кровотока в сосуде принято называть скоростным профилем. Различают два типа скоростного профиля кровотока: параболический и пробкообразный. При пробкообразном профиле скорость движения крови во всех отделах просвета сосуда практически одинакова, средняя скорость кровотока равна максимальной. Такой тип профиля отображается узким спектром частот на доплерограмме и характерен для восходящей аорты. Параболический скоростной профиль характеризуется большим разбросом скоростей. При этом пристеночные слои крови движутся значительно медленнее, чем центральные, а максимальная скорость почти в 2 раза выше средней, что отражается на доплерограмме широким спектром частот. Такой тип скоростного профиля характерен для артерий пуповины.

В настоящее время для проведения исследования в акушерстве используют фильтр частотой 100–150 Гц (рекомендована Международным обществом по применению доплерографии в перинатологии). Использование более высокочастотных фильтров при исследовании скорости кровотока в пупочных артериях нередко приводит к ложноположительным результатам в диагностике критического состояния плода.

Для получения качественных кривых скоростей кровотока следует стремиться к тому, чтобы угол сканирования не превышал 60°. Наиболее стабильных результатов достигают при угле сканирования 30–45°.

Для оценки состояния кровотока в настоящее время в основном используют следующие показатели:

- систоло-диастолическое отношение (A/B) — отношение максимальной систолической скорости (A) к конечной диастолической (B);
- индекс резистентности —  $(A-B)/A$ ;
- пульсационный индекс —  $(A-B)/M$ , где M — средняя скорость кровотока за сердечный цикл (рис. 5).

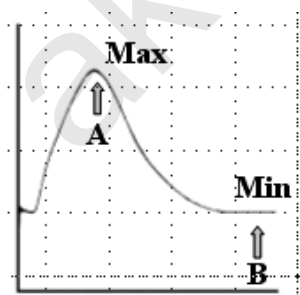
Установлено, что наиболее ценная информация о состоянии фетоплацентарного комплекса может быть получена при одновременном исследовании кровотока в обеих маточных артериях, артериях пуповины, во внутренних сонных или магистральных артериях головного мозга.

Существует несколько классификаций нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. В нашей стране наибольшее распространение получила следующая [7]:

■ *I степень.*

- ◇ А — нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке;
- ◇ Б — нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном кровотоке.

- *II степень.* Одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических значений (сохранен конечный диастолический кровоток).

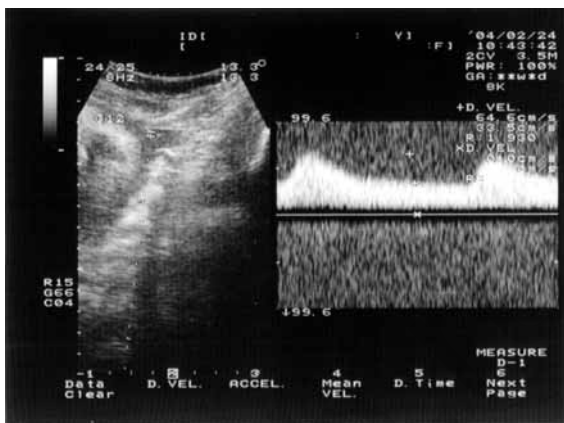


$$\text{ПУЛЬСАЦИОННЫЙ ИНДЕКС} = \frac{A - B}{M}$$

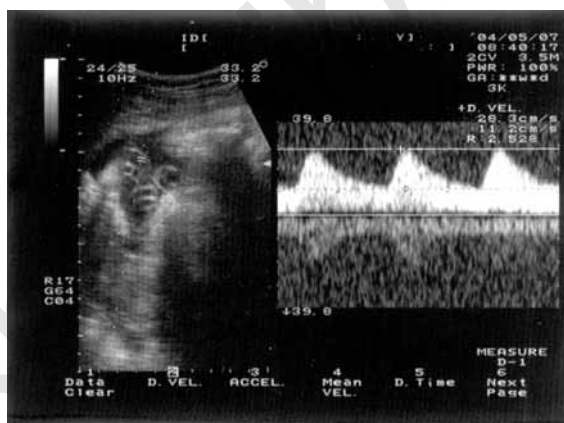
$$\text{ИНДЕКС РЕЗИСТЕНТНОСТИ} = \frac{A - B}{A}$$

$$\text{СИСТОЛО-ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ ОТНОШЕНИЕ} = A / B$$

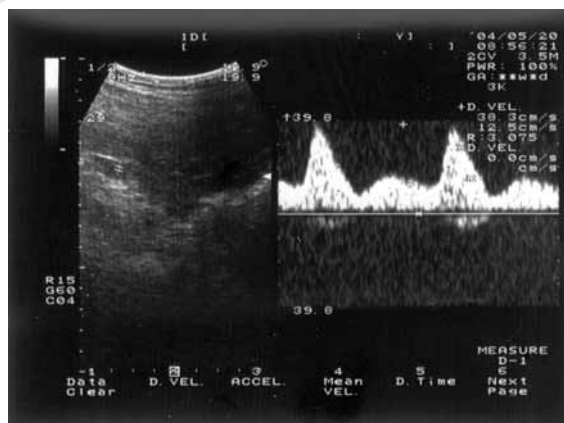
Рис. 5. Схема расчета доплеровского кровотока.



**Рис. 6.** Нормальный кровоток в маточной артерии.



**Рис. 7.** Нормальный кровоток в артерии пуповины.



**Рис. 8.** Диастолическая выемка на кривой маточной артерии.

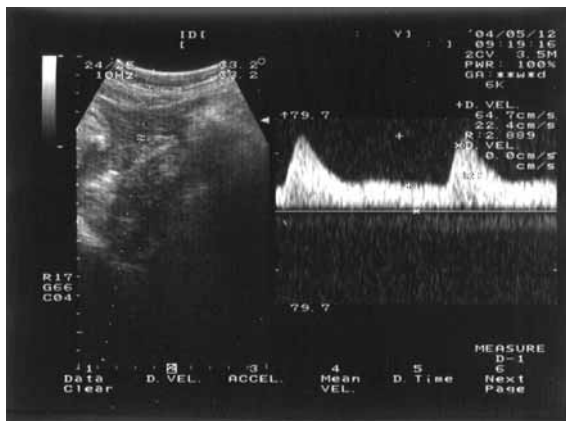


Рис. 9. Сниженный маточный кровоток.

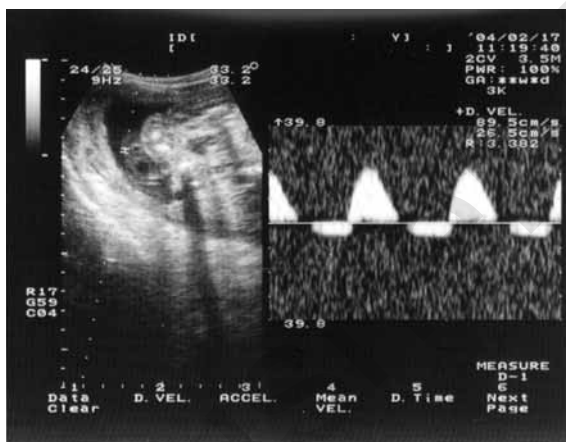


Рис. 10. Отрицательный диастолический кровоток в артерии пуповины.

- **III степень.** Критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока (нулевой или отрицательный диастолический кровоток) при сохраненном или нарушенном маточно-плацентарном кровотоке.

Важный диагностический признак — появление диастолической выемки на кривых скоростей кровотока в маточной артерии, возникающей в начале диастолы. За патологическую диастолическую выемку следует принимать только такое изменение кровотока, когда ее вершина достигает или находится ниже уровня конечной диастолической скорости. При наличии указанных изменений довольно часто приходится прибегать к досрочному родоразрешению.

О нарушении маточно-плацентарного кровообращения свидетельствует уменьшение диастолического кровотока в маточных артериях, о

нарушении фетоплацентарного — снижение диастолического кровотока в артериях пуповины, нулевое или отрицательное его значения.

С физиологической точки зрения определение нулевого диастолического кровотока в артериях пуповины означает, что кровоток у плода в этих случаях приостанавливается или имеет очень низкую скорость в фазу диастолы. Наличие отрицательного (реверсионного) кровотока свидетельствует о том, что его движение осуществляется в обратном направлении, т.е. к сердцу плода. Вначале отсутствие конечного диастолического компонента кровотока в отдельных циклах имеет небольшую продолжительность. По мере прогрессирования патологического процесса эти изменения начинают регистрироваться во всех сердечных циклах с одновременным увеличением их продолжительности. В последующем это приводит к отсутствию положительного диастолического компонента кровотока на протяжении половины сердечного цикла. Для терминальных изменений характерно появление реверсионного диастолического кровотока. При этом реверсионный диастолический кровоток первоначально отмечают в отдельных сердечных циклах и имеет небольшую продолжительность. Затем его наблюдают во всех циклах, он занимает большую часть продолжительности диастолической фазы. Обычно проходит не более 48–72 ч до внутриутробной смерти плода с момента регистрации постоянного реверсионного кровотока в артерии пуповины в конце II и в III триместрах беременности.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что более чем в 90% случаев отсутствие конечной диастолической скорости кровотока в артерии пуповины сочетается с гипотрофией плода.

Имеются сообщения о том, что если при отсутствии гипотрофии плода нулевой или отрицательный кровоток сохраняется на протяжении 4 нед и более, то это в значительном числе наблюдений может указывать на хромосомную патологию и аномалии развития, чаще всего это трисомия 18 и 21.

Определенную дополнительную информацию может дать исследование мозгового кровотока. Патологические кривые скоростей кровотока в мозговых сосудах плода (в средней мозговой артерии), в отличие от аорты и артерии пуповины, характеризуются не снижением, а повышением диастолической скорости кровотока. Поэтому при страдании плода отмечают снижение индекса сосудистого сопротивления.

Увеличение мозгового кровотока свидетельствует о компенсаторной централизации плодового кровообращения при внутриутробной гипоксии и заключается в перераспределении крови с преимущественным кровоснабжением таких жизненно важных органов, как мозг, миокард, надпочечники.

В последующем при динамическом наблюдении могут отмечать «нормализацию» кровообращения (снижение диастолического кровотока на доплерограмме). Однако подобная «нормализация» в действительности



представляет собой псевдонормализацию и является следствием декомпенсации мозгового кровообращения.

Отмечено, что усиление мозгового кровотока характерно только для асимметричной гипотрофии плода, в то время как при симметричной форме этого не наблюдается.

Установлено, что индекс резистентности при определении маточно-плацентарного кровотока у здоровых плодов в III триместре беременности равен в среднем  $0,48 \pm 0,05$ ; при начальных его нарушениях —  $0,53 \pm 0,04$ ; при выраженных —  $0,66 \pm 0,05$ ; при резко выраженных —  $0,75 \pm 0,04$ . При исследовании фетоплацентарного кровотока индекс резистентности был равен в среднем  $0,57 \pm 0,06$ ,  $0,62 \pm 0,04$ ,  $0,73 \pm 0,05$ ,  $0,87 \pm 0,05$  соответственно.

В целом при применении доплерометрии точность диагностики здорового плода или нарушения его состояния составляет в среднем 73%. Отмечена довольно четкая корреляция между изменениями показателей доплерографии и гипотрофией плода. Так, при нарушении фетоплацентарного кровотока гипотрофия плода может быть установлена в 78% наблюдений. При снижении маточно-плацентарного кровотока, с одной стороны, гипотрофия развивается в 67%, а при билатеральном уменьшении кровотока — в 97%. При одновременном снижении маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока гипотрофия также возникает почти во всех наблюдениях.

Ценную информацию цветная доплерография может дать при диагностике обвития пуповиной вокруг шеи плода. Обвитие пуповиной — наиболее частое осложнение, с которым приходится встречаться акушерам (его наблюдают приблизительно у каждой 4-й роженицы). Острая гипоксия плода при патологии пуповины возникает в 4 раза чаще, чем при нормальных родах. Поэтому диагностика обвития пуповиной вокруг шеи плода имеет важное практическое значение. Для обнаружения обвития пуповиной используют цветную доплерографию. Первоначально датчик устанавливают вдоль шеи плода. В случае однократного обвития в данной плоскости сканирования обычно удается выявить три сосуда (две артерии и одну вену). При этом в связи с разной направленностью кровотока артерии и вены изображаются синим или красным цветом и наоборот. Использование данного способа сканирования в большинстве случаев позволяет установить также и кратность обвития. Для подтверждения диагноза следует применять и поперечное сканирование шеи плода. В плоскости этого сканирования сосуды пуповины будут изображаться как линейные трубчатые структуры красного и синего цвета. Однако недостаток данного способа сканирования заключается в невозможности установить кратность обвития.

Следует отметить, что в ряде случаев могут возникнуть определенные трудности при дифференциации двукратного обвития и расположения петли пуповины в области шеи плода. При этом необходимо иметь в виду, что если при обвитии пуповиной на сканограммах будут опре-

деляться два сосуда одного и четыре — другого цвета, то при наличии петли три сосуда будут изображаться одним и три — другим цветом.

Точность правильной диагностики наличия или отсутствия обвития пуповиной вокруг шеи плода за 2 сут до родов составляла 96%. За неделю до родов (6–7-й день) точность правильной диагностики снижалась до 81%. Последнее обстоятельство объясняют тем, что во время беременности может происходить как появление, так и исчезновение обвития пуповиной вследствие вращательных движений плода.

В заключение следует отметить, что доплерография — ценный метод, использование которого позволяет получить важную информацию о состоянии плода, а также диагностировать обвитие пуповиной и, основываясь на полученных данных, наметить наиболее рациональную тактику ведения беременности и родов.

### *Рекомендуемая литература*

Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода / Ромеро Р., Пилу Д., Дженти Ф. и др. — М. : Медицина, 1994.

Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. — М.: Видар, 1996.

Врожденные пороки развития. Пренатальная диагностика и тактика / под ред. Б.М. Петриковского, М.В. Медведева, Е.В. Юдиной. — М. : Реальное время, 1999.

Ультразвуковая фетометрия : справ. таблицы и нормативы / под. ред. М.В. Медведева. — М. : Реальное время, 2003.

Клиническая визуальная диагностика / под ред. В.Н. Демидова, Е.П. Затикян. — Вып. I–V. — М. : Триада-X, 2000–2004.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Функциональные методы исследования в акушерстве» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# САМОПРОИЗВОЛЬНЫЙ АБОРТ (ВЫКИДЫШ)

Самостоятельный выкидыш — самостоятельное прерывание беременности до достижения плодом жизнеспособного гестационного срока [22].

Согласно определению ВОЗ, аборт — самостоятельное изгнание или экстракция эмбриона или плода массой до 500 г, что соответствует гестационному возрасту до 22 нед беременности [9].

**МКБ-10:** • O03 Самостоятельный аборт • O02.1 Несостоявшийся выкидыш • O20.0 Угрожающий аборт.

## Эпидемиология

Самостоятельный выкидыш — самое частое осложнение беременности. Частота его составляет от 10 до 20% всех клинически диагностированных беременностей. Около 80% выкидышей происходит до 12 нед беременности. При учете беременностей по определению уровня хорионического гонадотропина количество выкидышей возрастает до 31%, причем в 70% из них беременность прерывается до того момента, когда она может быть распознана клинически. В структуре спорадических ранних выкидышей 1/3 беременностей прерывается до 8 нед по типу анэмбрионии [12, 25].

## Профилактика

Методы специфической профилактики спорадического выкидыша отсутствуют.

Для профилактики дефектов нервной трубки, которые могут быть причиной ранних самостоятельных выкидышей, рекомендован прием фолиевой кислоты за 2–3 менструальных цикла до зачатия и в первые 12 нед беременности в суточной дозе 0,4 мг [18]. Если в анамнезе у женщины в течение предыдущих беременностей отмечены дефекты нервной трубки плода, профилактическая доза должна быть увеличена до 4 мг/сут.

## Этиология

Около 50% спорадических ранних выкидышей обусловлено хромосомными дефектами, в сроках 8–11 нед доля хромосомной патологии составляет 41–50%, в сроках 16–19 нед она снижается до 30% [14].

Наиболее частыми типами хромосомной патологии при ранних самопроизвольных выкидышах являются аутосомные трисомии (52%), моносомии X (19%), полиплоидии (22%), другие формы составляют 7% [13].

В 80% случаев происходит вначале гибель, а затем экспульсия плодного яйца. Среди других причин спорадических ранних выкидышей выделяют анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунные факторы, которые в большей мере являются причинами привычных выкидышей.

### **Факторы риска**

- Возраст матери является одним из основных факторов риска самопроизвольного выкидыша у здоровых женщин. У женщин в возрасте 20–30 лет он составляет 9–17%, 35 лет — 20%, 40 лет — 40%, 45 лет — 80%. Указанные данные получены по результатам анализа исходов 1 млн беременностей [20].
- Паритет. У женщин с 2 и более беременностями в анамнезе риск выкидыша выше, чем у нерожавших женщин, причем этот риск не зависит от возраста [19].
- Наличие самопроизвольных выкидышей в анамнезе. Риск самопроизвольного выкидыша возрастает с увеличением числа неудач: у женщин с 1 самопроизвольным выкидышем в анамнезе риск составляет 18–20%, после 2 выкидышей он достигает 30%, после 3 выкидышей — 43%. Для сравнения: риск выкидыша у женщины, предыдущая беременность которых закончилась успешно, составляет 5% [23].
- Курение. Выкуривание более 10 сигарет в день увеличивает риск самопроизвольного выкидыша в I триместре. Эти данные наиболее показательны при анализе самопроизвольного прерывания беременности с нормальным хромосомным набором [1, 3, 16].
- Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в период, предшествующий зачатию. Получены данные о негативном влиянии угнетения синтеза простагландинов на успешность имплантации. При использовании нестероидных противовоспалительных средств в период, предшествовавший зачатию, и на ранних этапах беременности частота выкидышей составила 25% по сравнению с 15% у женщин, не получавших НПВС [17]. Данная тенденция не подтверждена в отношении к ацетаминофену.
- Лихорадка (гипертермия). Повышение температуры выше 37,7°C приводит к увеличению частоты ранних самопроизвольных выкидышей [15].
- Травма, включая инвазивные методики пренатальной диагностики (при хориоцентезе, амниоцентезе, кордоцентезе риск составляет 3–5%).
- Употребление кофеина. При суточном потреблении более 100 мг кофеина (4–5 чашек кофе) риск ранних выкидышей достоверно повышается, причем данная тенденция сохраняется для плодов с нормальным кариотипом [4].

### Другие факторы

- Воздействие тератогенов — инфекционных агентов, токсичных веществ, лекарственных препаратов с тератогенным эффектом.
- Дефицит фолиевой кислоты — при концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови менее 2,19 нг/мл (4,9 нмоль/л) достоверно повышается риск самопроизвольного выкидыша с 6 до 12 нед беременности, что связано с большей частотой формирования аномального кариотипа плода [8].
- Гормональные нарушения, тромбофилические состояния являются в большей мере причинами не спорадических, а привычных выкидышей. Согласно данным Американского общества предупреждения и лечения заболеваний, вспомогательные репродуктивные технологии не увеличивают риск самопроизвольных выкидышей [24].

## Диагностика

### Физикальное обследование

Пациентки предъявляют жалобы на кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота и в пояснице при наличии задержки менструации.

В зависимости от клинической симптоматики различают угрожающий самопроизвольный аборт, начавшийся аборт, аборт в ходу (неполный или полный), неразвивающуюся беременность, инфицированный аборт.

Угрожающий аборт проявляется тянущими болями внизу живота и в пояснице, иногда скудными кровянистыми выделениями из половых путей. Тонус матки повышен, шейка матки не укорочена, внутренний зев закрыт, тело матки соответствует сроку беременности. При УЗИ регистрируется сердцебиение плода.

При начавшемся аборте боли и кровянистые выделения из влагалища более выражены, цервикальный канал приоткрыт. Необходимо диагностировать следующие акушерские осложнения: отслойку хориона (плаценты) и ее размеры, предлежание или низкое расположение хориона (плаценты), кровотечение из второго рога матки при пороках ее развития, гибель одного плодного яйца при многоплодной беременности.

При аборте в ходу определяются регулярные схваткообразные сокращения миометрия, величина матки меньше предполагаемого срока беременности, в более поздние сроки беременности возможно подтекание околоплодных вод. Внутренний и наружный зев открыты, элементы плодного яйца в цервикальном канале или во влагалище. Кровянистые выделения могут быть различной интенсивности, чаще обильные.

Неполный аборт — состояние, сопряженное с задержкой в полости матки элементов плодного яйца. Отсутствие полноценного сокращения матки и смыкания ее полости приводит к продолжающемуся кровотечению, что в некоторых случаях может вести к большой кровопотере и гиповолемическому шоку. Чаще встречается после 12 нед беременности в случае, когда выкидыш начинается с излития околоплодных вод. При

бимануальном исследовании матка меньше предполагаемого срока беременности, кровянистые выделения из цервикального канала обильные, при УЗИ в полости матки определяются остатки плодного яйца, во II триместре — остатки плацентарной ткани.

Инфицированный аборт — состояние, сопровождающееся лихорадкой, ознобом, недомоганием, болями внизу живота, кровянистыми, иногда гноевидными выделениями из половых путей. При физикальном осмотре обнаруживаются тахикардия, тахипноэ, дефанс мышц передней брюшной стенки, при бимануальном исследовании — болезненная, мягкой консистенции матка, шейка матки расширена. Воспалительный процесс чаще всего вызван золотистым стафилококком, стрептококком, грамотрицательными микроорганизмами, грамположительными кокками. При отсутствии лечения возможна генерализация инфекции в виде сальпингита, локального или разлитого перитонита, септицемии.

Неразвивающаяся беременность (антенатальная гибель плода) — гибель эмбриона или плода в сроках до 20 нед беременности при отсутствии экспульсии элементов плодного яйца из полости матки.

Для уточнения диагноза необходимо провести осмотр шейки матки и влагалища в зеркалах (при подозрении на новообразования шейки матки производят кольпоскопию и биопсию), осторожное бимануальное исследование, определение уровня хорионического гонадотропина.

В выработке тактики ведения беременности при кровотечении в I триместре беременности решающая роль принадлежит УЗИ.

Неблагоприятные признаки в отношении развития плодного яйца при маточной беременности при УЗИ:

- отсутствие сердцебиения эмбриона с копчикотемненным размером более 5 мм [10];
- отсутствие эмбриона при размерах плодного яйца более 25 мм в 3 ортогональных плоскостях при трансабдоминальном сканировании и более 18 мм при трансвагинальном сканировании [6].

К дополнительным ультразвуковым признакам, свидетельствующим о неблагоприятном исходе беременности, относят:

- аномальный желточный мешок, который может быть больше гестационного срока, неправильной формы, смещен к периферии или кальцифицирован;
- частота сердечных сокращений эмбриона менее 100 ударов в минуту при гестационном сроке 5–7 нед беременности;
- большие размеры ретрохориальной гематомы — более 25% поверхности плодного яйца [21].

### *Дифференциальная диагностика*

Дифференциальную диагностику проводят с внематочной беременностью, пузырным заносом, нарушениями менструального цикла (олигоменореей), доброкачественными и злокачественными заболеваниями шейки, тела матки и влагалища (см. таблицу).

**Таблица.** Дифференциальная диагностика при угрожающем выкидыше

Заболевания и состояния	Жалобы	Осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование	Хорионический гонадотропин	УЗИ
1 Угрожающий выкидыш	2 Кровянистые выделения и тянущие боли внизу живота	3 Кровянистые выделения из цервикального канала, матка увеличена соответственно сроку беременности, ее тонус повышен	4 Соответствует сроку беременности или noticeably меньше нормативных значений	5 В полости матки определяется плодное яйцо, могут быть участки отслойки с образованием гематом
Внематочная беременность	Интенсивные боли внизу живота, могут быть колющие, поглаживаемые, возможны скудные кровянистые выделения из половых путей. При прогрессирующей трубной беременности боли внизу живота могут быть ноющими и неинтенсивными	Скудные кровянистые выделения из цервикального канала, увеличение матки меньше предполагаемого срока беременности, с одной стороны пальпируется болезненное образование. При наличии жидкости в позаднематочном пространстве задний свод влагалища провисает	Меньше нормы, принятой для данного срока беременности. В ряде случаев в ранние сроки при прогрессирующей внематочной беременности может быть в пределах нормы в данный срок беременности	В полости матки плодное яйцо не определяется. В области придатков матки определяется образование, в некоторых случаях при прогрессирующей беременности возможна визуализация эмбриона и его сердцебиения вне полости матки. Может определяться свободная жидкость в брюшной полости
Пузырный занос	Кровянистые выделения из половых путей, задержка менструации, могут быть тянущие боли внизу живота	Увеличение матки может быть больше предполагаемого срока беременности, матка тугоэластической консистенции, из цервикального канала кровянистые выделения, иногда отторгаются пузырьки — гидрорипически измененные ворсинки хориона	Превосходит нормативные значения для данного срока беременности	Характерная ультразвуковая картина, в матке определяется измененный хорион, состоящий из пузырьков, эмбриона нет

1	2	3	4	5
Нарушения менструально-го цикла	Жалобы на задержку менструаций, скудные кровянистые выделения, боли внизу живота (редко бывают интенсивными). Как правило, у пациентки это не первый эпизод подобных нарушений	Матка не увеличена	Тест отрицательный	В полости матки плодное яйцо не определяется. Ультразвуковая картина в области придатков матки может быть различной в зависимости от причины фактора нарушения менструального цикла
Заболевания шейки матки	Кровянистые выделения часто возникают контактно, после осмотра, полового акта, нет задержки менструации	Матка не увеличена. При осмотре шейки матки в зеркалах и кольпоскопии определяется патология шейки матки	Тест отрицательный	В полости матки плодное яйцо не определяется. Придатки матки могут быть нормальных размеров и структуры
Заболевания тела матки (опухоль, субмукозная миома матки)	Кровянистые выделения могут быть обильными, нет задержки менструации	Размеры тела матки могут быть увеличены, матка плотной консистенции, иногда ее поверхность неровная, бугристая	Тест отрицательный	В полости матки плодное яйцо не определяется. Удаётся обнаружить патологию эндометрия или узлы миомы



## Лечение

### Цели терапии

Расслабление матки, остановка кровотечения и сохранение беременности при наличии в матке жизнеспособного эмбриона или плода.

Согласно рекомендациям, принятым в нашей стране, угрожающий выкидыш — показание к госпитализации в стационар.

### Лекарственная терапия

При угрожающем выкидыше назначают постельный режим (физический и сексуальный покой), спазмолитические препараты (дротаверина гидрохлорид, ректальные свечи с папаверина гидрохлоридом, препараты магния), растительные седативные лекарственные средства (отвар пустырника, валерианы).

- Препарат фолиевой кислоты назначают по 0,4 мг/сут ежедневно до 16 нед беременности.
- Дротаверина гидрохлорид назначают при выраженных болевых ощущениях в/м по 40 мг (2 мл) 2–3 раза в сутки с последующим переходом на пероральный прием от 3 до 6 таблеток в день (40 мг в 1 таблетке).
- Свечи с папаверина гидрохлоридом применяют ректально по 20–40 мг 2 раза в сутки.
- Препараты магния (в 1 таблетке: магния лактат 470 мг + пиридоксина гидрохлорид 5 мг), обладающие спазмолитической и седативной активностью, назначают по 2 таблетки 2 раза в сутки или по 1 таблетке утром, 1 таблетке днем и 2 таблетки на ночь, длительность приема 2 нед и более (по показаниям).
- При выраженных кровянистых выделениях из половых путей с гемостатической целью применяют этамзилат по 250 мг в 1 мл — по 2 мл в/м 2 раза в сутки с переходом на пероральный прием по 1 таблетке (250 мг) 2–3 раза в сутки; длительность лечения устанавливается индивидуально в зависимости от интенсивности и длительности кровянистых выделений.

После уточнения причин угрозы прерывания беременности используются препараты, корригирующие выявленные нарушения.

### Лечение при неразвивающейся беременности

#### Хирургическое лечение

Выскабливание стенок полости матки или вакуум-аспирация — метод выбора при неполном выкидыше и обусловленном им кровотечении, а также инфицированном выкидыше. Хирургическое лечение позволяет удалить остатки хориальной или плацентарной ткани, остановить кровотечение, при инфицированном выкидыше — эвакуировать ткани, пораженные воспалительным процессом.

В случае неразвивающейся беременности в нашей стране также проводят хирургическое лечение, методом выбора является вакуум-аспирация.

### **Консервативное ведение больной**

Тактика, принятая в европейских странах при неразвивающейся беременности в I триместре, включает консервативный подход, заключающийся в ожидании самопроизвольной эвакуации содержимого полости матки при отсутствии интенсивного кровотечения и признаков инфекции [2, 26].

Наиболее часто самопроизвольный выкидыш происходит через 2 нед после остановки развития плодного яйца. При возникновении интенсивного кровотечения, неполного аборта, появлении признаков инфекции производят вакуум-аспирацию или выскабливание. Подобная выжидательная тактика продиктована повышенным риском травмы шейки матки, перфорации матки, образования синехий, развития воспалительных заболеваний органов малого таза, побочными эффектами от анестезии при проведении хирургического лечения [5].

В нашей стране при неразвивающейся беременности предпочтение отдают хирургическому методу.

Хирургическое лечение не проводится в случае полного самопроизвольного выкидыша. При полной эвакуации плодного яйца из полости матки шейка матки закрыта, нет кровотечения, кровянистые выделения скудные, матка сократилась хорошо, плотная. Обязателен ультразвуковой контроль для исключения задержки в полости матки элементов плодного яйца.

### **Лекарственная терапия**

В последние годы обсуждают альтернативный путь ведения при неразвивающейся беременности — введение аналогов простагландинов. При вагинальном использовании аналога простагландина E1 — мизопростола в дозе 80 мг однократно в 83% случаев происходил полный самопроизвольный выкидыш в течение 5 дней [5].

Мизопростол противопоказан при бронхиальной астме и глаукоме и не разрешен к применению в США.

В нашей стране медикаментозное лечение при неразвивающейся беременности не проводится, предпочтение отдают хирургическому методу.

### **Ведение послеоперационного периода**

Рекомендована профилактическая антибактериальная терапия 100 мг доксициклина перорально в день проведения вакуум-аспирации или выскабливания полости матки [7].

У пациенток с наличием в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза (эндометрита, сальпингита, оофорита, tuboовариального абсцесса, пельвиоперитонита) антибактериальное лечение должно быть продолжено в течение 5–7 дней.

У резус-отрицательных женщин (при беременности от резус-положительного партнера) в первые 72 ч после вакуум-аспирации или выскабливания в срок беременности более 7 нед при отсутствии резус-антител проводится профилактика резус-иммунизации путем введения анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулина в дозе 300 мкг в/м.

## Обучение больной

Пациентки должны быть проинформированы о необходимости обращения к врачу во время беременности при появлении болей внизу живота, в пояснице, при возникновении кровянистых выделений из половых путей.

## Дальнейшее ведение больной

После выскабливания стенок полости матки или вакуум-аспирации рекомендуется не пользоваться тампонами и воздерживаться от секса в течение 2 нед.

Наступление следующей беременности рекомендуется не ранее чем через 3 мес, в связи с чем даются рекомендации о контрацепции на протяжении 3 менструальных циклов [11].

## Прогноз

Как правило, благоприятный. После 1 самопроизвольного выкидыша риск последующего выкидыша возрастает незначительно и достигает 18–20% по сравнению с 15% при отсутствии выкидышей в анамнезе. При наличии 2 последовательных самопроизвольных прерываний беременности рекомендуется проведение обследования до наступления желанной беременности для выявления причин невынашивания у данной супружеской пары.

### Рекомендуемая литература

Кулаков В.И., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А. Профилактика, диагностика и лечение невынашивания беременности. Информационное письмо — М., 2003.

Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М. : Триада-Х, 2000. — 304 с.

Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. — М., 1999. — 138 с.

Полный список литературы к клинической рекомендации «Самопроизвольный аборт (выкидыш)» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).

# ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Согласно действующему в нашей стране определению, невынашиванием беременности называется ее прерывание от момента зачатия до 37 полных недель (259 дней от последней менструации). Этот большой временной промежуток подразделяют на периоды возникновения ранних выкидышей (до 12 нед беременности), поздних выкидышей (с 12 до 22 нед); период прерывания беременности в сроки с 22 до 27 нед, с 28 нед — период преждевременных родов [19]. В классификации, принятой ВОЗ, выделяют самопроизвольные выкидыши — потеря беременности до 22 нед и преждевременные роды с 22 до 37 полных недель беременности с массой плода от 500 г (22–27 нед — очень ранние, 28–33 нед — ранние преждевременные роды, 34–37 нед — преждевременные роды) [13, 18, 19, 69]. В нашей стране самопроизвольное прерывание беременности в сроки от 22 до 27 нед не относят к преждевременным родам, а родившегося ребенка в случае смерти не регистрируют и данные о нем не вносят в показатели перинатальной смертности, если он не прожил 7 дней после родов. При таких самопроизвольных прерываниях беременности в акушерских стационарах предпринимают меры к выхаживанию глубоконедоношенного ребенка [6, 13, 14].

Согласно определению ВОЗ, привычным выкидышем принято считать наличие в анамнезе у женщины подряд 3 и более самопроизвольных прерываний беременности в срок до 22 нед [13, 19].

**МКБ-10: • N96 Привычный выкидыш • 026.2** Медицинская помощь женщине с привычным невынашиванием беременности.

## Эпидемиология

При спорадическом выкидыше действие повреждающих факторов носит преходящий характер и не нарушает репродуктивную функцию женщины в последующем. Например, ошибка в процессе формирования гамет приводит к возникновению аномальных яйцеклетки и/или сперматозоида и, как следствие, к образованию генетически неполноценного нежизнеспособного эмбриона, что может быть причиной самопроизвольного выкидыша. Подобное явление в большинстве случаев носит эпизодический характер и не ведет к повторным потерям беременности [131, 132].

Вместе с тем в группе женщин, потерявших первую беременность, существует категория пациенток (1–5%), у которых присутствуют

эндогенные факторы, препятствующие нормальному развитию эмбриона/плода, в последующем приводящие к повторным прерываниям беременности, т.е. к симптомокомплексу привычного выкидыша [6, 30, 68, 69]. Привычный выкидыш составляет от 5 до 20% в структуре невынашивания беременности [14].

Установлено, что риск потери беременности после первого выкидыша составляет 13–17%, что соответствует частоте спорадического выкидыша в популяции, тогда как после 2 предшествующих самопроизвольных прерываний риск потери желанной беременности возрастает более чем в 2 раза и составляет 36–38% [37, 42].

По данным *B. Poland* и соавт., у женщин, страдающих первичным привычным невынашиванием беременности, вероятность 3-го самопроизвольного выкидыша составляет 40–45% [38].

В таблице представлена вероятность прерывания беременности с увеличением числа выкидышей у женщин, имеющих и не имеющих детей.

**Таблица.** Вероятность самопроизвольного прерывания беременности с увеличением числа выкидышей

Число самопроизвольных выкидышей	Риск потери последующей беременности, %	
	женщины, имеющие 1 ребенка	женщины, не имеющие детей
0	11–13	11–13
1	13–17	13–17
2	26	36–38
3–5	32	40–45
6 и более	53	53–56

Учитывая возрастающий с увеличением числа выкидышей риск потери желанной беременности, большинство специалистов, занимающихся проблемой невынашивания, считают, что достаточно 2 последовательных выкидышей, чтобы отнести супружескую пару к категории привычного выкидыша с последующим обязательным обследованием и проведением комплекса мер по подготовке к беременности [24, 26, 37, 41].

Установлено влияние возраста матери на риск ранних самопроизвольных выкидышей. Так, в возрастной группе 20–29 лет риск спонтанного выкидыша составляет 10%, тогда как в 45 лет и старше — 50%. Вероятно, возраст матери служит фактором, способствующим увеличению частоты хромосомных нарушений у плода [38].

## Профилактика

Женщинам, в анамнезе у которых было 2 и более выкидышей или преждевременных родов, необходимо рекомендовать обследование до наступления следующей беременности для установления причин, кор-

рекции нарушений и предупреждения последующих осложнений [9, 14]. Методы профилактики зависят от причин, лежащих в основе привычного невынашивания беременности.

## Классификация

В структуре привычных потерь беременности выделяют генетические, анатомические, эндокринные, иммунологические и инфекционные факторы [43, 69, 88, 108]. При исключении всех перечисленных выше причин остается группа больных, происхождение привычного выкидыша у которых представляется неясным (идиопатические выкидыши). По данным С. Coulam и соавт. (1996), в основе 80% идиопатических выкидышей лежат нераспознанные иммунные нарушения [44].

Не существует убедительных данных, указывающих на эндометриоз как на причину привычного выкидыша, а также на то, что медикаментозное или хирургическое лечение эндометриоза уменьшает частоту привычного невынашивания беременности<sup>А</sup>.

Согласно существующим в настоящее время представлениям, помимо генетических и частично инфекционных причин, ведущих к закладке аномального эмбриона, реализация повреждающего действия других факторов (анатомических, эндокринных, иммунологических) состоит в создании неблагоприятного фона для развития генетически полноценного плодного яйца, что ведет к истощению резервных возможностей хориона и остановке развития (эмбриогенеза). Критическими сроками в I триместре беременности признают 6–8 нед (гибель эмбриона) и 10–12 нед (экспульсия плодного яйца).

## Генетические причины привычного невынашивания беременности

Генетические факторы в структуре причин привычного невынашивания составляют 3–6%. При спорадическом прерывании беременности в I триместре около 50% абортусов имеют хромосомные аномалии. Большинство из них (95%) составляют изменения числа хромосом — моносомия (утрата одной хромосомы), трисомия (наличие добавочной хромосомы), являющиеся результатом ошибок при мейозе, а также полиплоидия (увеличение состава хромосом на полный гаплоидный набор), возникающая при оплодотворении яйцеклетки двумя и более сперматозоидами. При спорадических выкидышах наиболее часто встречаются трисомия — 60% всех мутаций (чаще всего по хромосоме 16, а также 13, 18, 21, 22), на втором месте по частоте стоит синдром Шерешевского–Тернера (хромосома 45 X0) — 20%, остальные 15% приходятся на долю полиплоидий (особенно триплоидии) [84].

В случае наличия у абортуса изменения числа хромосом при исследовании кариотипа родителей чаще всего патологию не выявляют и вероятность хромосомной болезни плода при последующей беременности составляет 1%. В противоположность этому при исследовании

абортусов у пар с привычным выкидышем в 3–6% случаев наблюдают структурные изменения хромосом (внутри- и межхромосомные). При изучении кариотипа родителей в 7% случаев обнаруживают сбалансированные хромосомные перестройки. Чаще всего это реципрокные транслокации, при которых сегмент одной хромосомы располагается на месте другого сегмента негомологичной хромосомы, а также мозаицизм половых хромосом, инверсия и обнаружение хромосом в виде кольца [38, 84, 130]. В случае наличия подобных перестроек у одного из супругов при мейозе затруднены процессы спаривания и разделения хромосом, результатом чего становится утрата (делеция) или удвоение (дупликация) участков хромосом в гаметах. В результате возникают так называемые несбалансированные хромосомные перестройки, при которых эмбрион либо нежизнеспособен, либо служит носителем тяжелой хромосомной патологии. Вероятность рождения ребенка с несбалансированными хромосомными аномалиями при наличии в кариотипе одного из родителей сбалансированных хромосомных перестроек составляет 1–15%. Различия данных связаны с характером перестроек, размером вовлеченных сегментов, полом носителя, семейным анамнезом.

## Диагностика

### Анамнез

- Наследственные заболевания у членов семьи.
- Наличие в семье врожденных аномалий.
- Рождение детей с задержкой умственного развития.
- Наличие у супружеской пары и родственников бесплодия и/или невынашивания беременности неясного происхождения.
- Наличие неясных случаев перинатальной смертности.

### Специальные методы исследования

- Исследование кариотипа родителей<sup>С</sup> особенно показано супружеским парам при рождении новорожденного с пороками развития в дополнение к анамнезу невынашивания, а также при привычном невынашивании беременности на ранних сроках.
- Цитогенетический анализ абортуса в случаях мертворождения или неонатальной смертности.

### Показания к консультации других специалистов

При выявлении у родителей изменений в кариотипе необходима консультация врача-генетика для оценки степени риска рождения ребенка с патологией или, при необходимости, для решения вопроса о донации яйцеклетки или сперматозоидов.

### Дальнейшее ведение больной

При наличии в супружеской паре патологического кариотипа даже у одного из родителей рекомендуют проводить пренатальную диагностику во время беременности — биопсию хориона или амниоцентез — ввиду высокого риска нарушений развития у плода.

## **Анатомические причины привычного невынашивания беременности**

К анатомическим причинам привычного невынашивания беременности относят:

- врожденные аномалии развития матки (полное удвоение матки; двурогая, седловидная, однорогая матка; частичная или полная внутриматочная перегородка);
- приобретенные анатомические дефекты;
- внутриматочные синехии (синдром Ашермана);
- субмукозную миому матки;
- ИЦН.

Частота анатомических аномалий у пациенток с привычным выкидышем колеблется в пределах 10–16%. Частота встречаемости пороков развития матки, при которых возможно невынашивание беременности (а не бесплодие), по отношению ко всем порокам развития матки следующая: двурогая матка — 37%, седловидная матка — 15%, внутриматочная перегородка — 22%, полное удвоение матки — 11%, однорогая матка — 4,4% [21].

### **Диагностика**

#### **Анамнез**

При анатомической патологии матки чаще отмечают поздние прерывания беременности и преждевременные роды, однако при имплантации на внутриматочной перегородке или вблизи миоматозного узла возможны и ранние прерывания беременности.

Для ИЦН патогномичным признаком служит самопроизвольное прерывание беременности во II триместре или ранние преждевременные роды, происходящие относительно быстро и малоболезненно.

При пороках развития матки необходимо обращать внимание на анамнестические указания на патологию мочевыводящих путей (часто сопутствующую врожденным аномалиям матки) и характер становления менструальной функции (указания на гематометру при функционирующем рудиментарном роге матки).

#### **Специальные методы обследования**

- В настоящее время для постановки диагноза проводят гистеросальпингографию (ГСГ), которая позволяет изучить форму полости матки, выявить наличие субмукозных узлов миомы, синехий, перегородки, а также определить проходимость маточных труб. С целью диагностики маточной патологии рационально проводить ГСГ в период между менструацией и овуляцией, т.е. в первой фазе менструального цикла после прекращения кровянистых выделений (7–9-й день цикла). Для диагностики ИЦН исследование проводят во второй фазе менструального цикла (18–20-й день) с целью определения состояния внутреннего зева шейки матки. Перед проведением ГСГ необходимо



исключить воспалительные заболевания органов малого таза или провести их лечение.

- Гистероскопия в последние годы получила широкое распространение и стала золотым стандартом диагностики внутриматочной патологии [74]. Однако в связи с более высокой стоимостью по сравнению с ГСГ метод применяют у женщин с указанием на наличие внутриматочной патологии по предварительным данным ультразвукового исследования (УЗИ). При гистероскопии можно осмотреть полость матки, определить характер внутриматочной патологии и при наличии необходимого оборудования (резектоскопа) провести малотравматичное хирургическое лечение — удаление синехий, субмукозного узла миомы, полипа эндометрия. При удалении внутриматочной перегородки предпочтение отдают гистерорезектоскопии с лапароскопическим контролем, что предотвращает возможность перфорации стенки матки.
  - УЗИ проводят в первой фазе менструального цикла, что позволяет предположительно поставить диагноз субмукозной миомы матки, внутриматочных синехий, а во второй фазе цикла — выявить внутриматочную перегородку и двурогую матку. Особое значение этот метод приобретает на ранних этапах беременности, когда его чувствительность при диагностике данных состояний составляет 100%, а специфичность — 80% [101]. Вне беременности диагноз требует дополнительного подтверждения другими методами.
  - Зарубежные авторы указывают на преимущество соногистерографии (УЗИ с помощью трансвагинального датчика с предварительным введением в полость матки 0,9% раствора натрия хлорида) перед ГСГ, так как она позволяет провести дифференциальную диагностику между внутриматочной перегородкой и двурогой маткой. При соногистерографии можно не только изучить форму полости матки, но и определить конфигурацию дна тела матки [76]. В нашей стране этот метод не получил широкого распространения.
  - В отдельных сложных случаях для верификации диагноза используют МРТ органов малого таза. Метод позволяет получить ценную информацию при аномалиях развития матки, сопровождающихся атипичным расположением органов в малом тазу. Проведение МРТ важно при наличии рудиментарного рога матки для решения вопроса о целесообразности его удаления. Необходимость удаления рудиментарного рога матки возникает в случае его сообщения с трубой и яичником для профилактики образования и развития в нем плодного яйца.
- Прерывание беременности при анатомических аномалиях матки может быть связано с неудачной имплантацией плодного яйца (на внутриматочной перегородке, вблизи субмукозного узла миомы), недостаточно развитой васкуляризацией и рещепцией эндометрия, тесными пространственными взаимоотношениями в полости матки (например, при деформации полости узлом миомы), часто сопутствующей ИЦН, и гормональными нарушениями.

## Лечение

### Хирургическое лечение

При наличии внутриматочной перегородки, субмукозных узлов миомы и синехий наиболее эффективно оперативное лечение путем гистерорезектоскопии [49]. Частота последующих выкидышей у данной группы женщин после лечения составляет 10% по сравнению с 90% до операции. При сопоставлении результатов метропластики, проведенной путем лапаротомии и трансцервикальной гистерорезектоскопии, P. Heinonen (1997) получил результаты, свидетельствующие о меньшей травматичности и большей эффективности гистерорезектоскопии; процент беременностей, завершившихся рождением жизнеспособных детей, составил соответственно 68 и 86%.

Хирургическое удаление внутриматочной перегородки, синехий, а также субмукозных узлов миомы приводит к устранению невынашивания в 70–80% случаев<sup>С</sup>. Однако оно не дает эффекта у женщин с пороком развития матки, имеющих в анамнезе нормальные роды с последующими повторными выкидышами. Вероятно, в подобных случаях анатомический фактор не является ведущей причиной и необходимо искать другие причины невынашивания беременности.

Доказано, что абдоминальная метропластика связана с существенным риском послеоперационного бесплодия<sup>В</sup> и не улучшает прогноз последующей беременности. Поэтому предпочтение лучше отдавать гистероскопии и лапароскопическим операциям.

### Медикаментозное лечение

Эффективность введения спирали, высоких доз эстрогенных препаратов, введения катетера Фолея в полость матки после проведения операций по удалению синехий, внутриматочной перегородки не доказана [126]. Рекомендуют планировать беременность не ранее, чем через 3 мес после проведения операции. Для улучшения роста эндометрия проводят циклическую гормональную терапию в течение 3 менструальных циклов [14]. В течение 3 мес в первые 14 дней цикла целесообразен прием препарата, содержащего 2 мг 17-β-эстрадиола, в последующие 14 дней — 2 мг 17-β-эстрадиола и 20 мг дидрогестерона (10 мг дидрогестерона в составе комбинированного препарата плюс 10 мг дидрогестерона в отдельной таблетированной форме) [14].

### Дальнейшее ведение больной

Особенности течения беременности при двурогой матке или удвоении матки (когда существуют 2 полости матки):

- на ранних сроках беременности часто возникает кровотечение из «пустующего» рога или полости матки в связи с выраженной децидуальной реакцией; тактика при этом должна быть консервативной и заключаться в использовании спазмолитических и гемостатических средств;

- угроза прерывания беременности на различных сроках;
- развитие ИЦН;
- задержка внутриутробного развития плода в связи с плацентарной недостаточностью.

На ранних сроках беременности при кровотечении целесообразны постельный и полупостельный режимы, назначение кровоостанавливающих, спазмолитических и седативных препаратов, терапия гестагенами (дидрогестерон в суточной дозе от 20 до 40 мг) до 16–18 нед гестации.

### *Истмико-цервикальная недостаточность*

К анатомическим причинам привычного невынашивания беременности относят и ИЦН, признанную наиболее частым этиологическим фактором прерывания беременности во II триместре.

Частота возникновения ИЦН у пациенток с привычным выкидышем составляет 13–20%. Патогномичными признаками ИЦН служат безболезненное укорочение и последующее открытие шейки матки во II триместре беременности, сопровождающееся пролабированием плодного пузыря и/или излитием околоплодных вод, заканчивающееся выкидышем или в III триместре рождением недоношенного ребенка.

#### Факторы риска ИЦН

- Травма шейки матки в анамнезе (посттравматическая ИЦН):
  - ◇ повреждение шейки матки в родах (разрывы, не восстановленные хирургически; оперативные роды через естественные родовые пути — акушерские щипцы, роды крупным плодом, плодом в тазовом предлежании, плодоразрушающие операции и т.д.);
  - ◇ инвазивные методы лечения патологии шейки матки (конизация, ампутация шейки матки);
  - ◇ искусственные аборт, прерывание беременности на поздних сроках.
- Врожденные аномалии развития матки (врожденная ИЦН).
- Функциональные нарушения (функциональная ИЦН) — гиперандрогения, дисплазия соединительной ткани, повышенное содержание релаксина в сыворотке крови (отмечено при многоплодной беременности, индукции овуляции гонадотропинами) [64].
- Повышенная нагрузка на шейку матки во время беременности — многоплодие, многоводие, крупный плод.
- Анамнестические указания на малоболезненные быстрые прерывания беременности во II триместре или ранние преждевременные роды.

Методы оценки состояния шейки матки вне беременности, как правило, не дают полноценной информации о вероятности развития ИЦН во время беременности. Подобная оценка возможна только при посттравматической ИЦН, сопровождающейся грубыми нарушениями анатомического строения шейки матки. В этой ситуации проводят ГСГ на 18–20-й день менструального цикла для определения состояния внутреннего зева. Если внутренний зев расширен более чем на 6–8 мм, это расценивают как неблагоприятный прогностический признак [14, 133].

Вопрос о целесообразности пластики шейки матки решают совместно с хирургом-гинекологом, при этом принимают во внимание особенности анамнеза пациентки (число поздних прерываний беременности, неэффективность терапии другими методами, в том числе зашиванием шейки матки во время беременности), состояние шейки матки, возможности хирургической коррекции в каждом конкретном случае. Наиболее часто пластику шейки матки вне беременности проводят по Ельцову–Стрелкову. Пластика, проведенная вне беременности, не исключает хирургическую коррекцию шейки матки во время беременности. При выполнении пластики вне беременности родоразрешение возможно только путем операции кесарева сечения ввиду опасности разрыва шейки матки с переходом на нижний маточный сегмент.

Подготовку к беременности пациенток с привычным невынашиванием беременности и ИЦН нужно начинать с лечения хронического эндометрита и нормализации микрофлоры влагалища. В связи с тем что запирающая функция шейки матки нарушена, происходит инфицирование полости матки условно-патогенной флорой и/или другими микроорганизмами (хламидийная, уреоплазменная, микоплазменная инфекции). Проводят индивидуальный подбор антибактериальных препаратов с последующей оценкой эффективности лечения по результатам бактериологического исследования, ПЦР, микроскопии влагалищного отделяемого.

### *Мониторинг состояния шейки матки во время беременности*

У пациенток высокого риска (страдающих привычным невынашиванием беременности во II триместре) мониторинг состояния шейки матки необходимо проводить с 12 нед беременности при подозрении на посттравматическую ИЦН, с 16 нед — при подозрении на функциональную ИЦН как минимум с двухнедельным интервалом, при необходимости — еженедельно. Мониторинг включает осмотр шейки матки в зеркалах, влагалищное исследование и, при необходимости, ультразвуковую оценку длины шейки матки и состояния внутреннего зева.

Клинические проявления ИЦН [93]:

- ощущение давления, распирания, колющие боли во влагалище;
- дискомфорт внизу живота и пояснице;
- слизистые выделения из влагалища, могут быть с прожилками крови;
- скудные кровянистые выделения из влагалища.

Необходимо помнить, что ИЦН может протекать бессимптомно.

В зарубежной литературе описывают ультразвуковые признаки ИЦН, полученные при обследовании трансвагинальным датчиком, в том числе с нагрузочными тестами (проба с давлением на дно матки, кашлевой тест, позиционный тест при вставании пациентки) [61, 119].

Измерение длины шейки матки по данным УЗИ позволяет выделить группу повышенного риска развития преждевременных родов.

До 20 нед беременности длина шейки матки очень вариабельна и не может служить критерием возникновения в дальнейшем преждевременных родов. Однако выраженная динамика состояния шейки матки у конкретной пациентки (укорочение, раскрытие внутреннего зева) указывает на ИЦН.

В срок 24–28 нед средняя длина шейки матки равна 45–35 мм, 32 нед и более — 35–30 мм. Укорочение шейки матки до 25 мм и менее в срок 20–30 нед служит фактором риска преждевременных родов [29, 60, 61].

Критерии диагностики ИЦН во время беременности

- Анамнестические данные (малоблезненный поздний выкидыш) или быстрые преждевременные роды, причем с каждой последующей беременностью на более раннем гестационном сроке [35].
- Пролабирование плодного пузыря в цервикальный канал в исходе предыдущей беременности [60, 61].
- Данные УЗИ — укорочение шейки матки менее 25–20 мм и раскрытие внутреннего зева или цервикального канала.
- Размягчение и укорочение влагалищной части шейки матки при ее осмотре в зеркалах и влагалищном исследовании [29].

Исследования последних лет показали, что зашивание шейки матки у женщин с ИЦН снижает частоту очень ранних и ранних преждевременных родов до 33 нед беременности [51]. Вместе с тем отмечено, что таким пациенткам требуются применение токолитических препаратов, госпитализация, антибактериальная терапия в отличие от пациенток, которым был предписан только постельный режим.

Другое исследование показало, что хирургическая коррекция во время беременности при развившейся ИЦН в сочетании с постельным режимом более эффективна, чем только постельный режим [22].

Наиболее распространенными методиками хирургической коррекции ИЦН стало наложение швов по *Shirodkar*, *McDonald* в модификациях, П-образный шов по Любимовой [14, 96].

Для хирургической коррекции ИЦН необходимы следующие условия:

- живой плод без пороков развития;
- срок беременности не более 25 нед;
- целый плодный пузырь;
- нормальный тонус матки;
- отсутствие признаков хориоамнионита;
- отсутствие вульвовагинита;
- отсутствие кровянистых выделений из половых путей.

Ведение послеоперационного периода включает назначение спазмолитических средств (дротаверина гидрохлорид в дозе 40 мг 2 раза в день в/м), антибактериальную терапию, при необходимости (при повышенном тонусе матки) — токолитическую терапию.

При ведении беременности после зашивания шейки матки необходимо проводить бактериоскопию вагинального отделяемого и осмотр состояния

швов на шейке матки каждые 2 нед, при появлении патологических выделений из половых путей осмотр проводят чаще, с учетом показаний.

Показания к снятию швов с шейки матки:

- срок беременности — 37 нед;
- на любом сроке беременности при подтекании или излитии околоплодных вод, кровянистых выделениях из полости матки, прерывании швов (формирование свища), начале регулярной родовой деятельности.

В сложных случаях, когда влагалищная порция шейки матки настолько мала, что нет возможности зашивания трансвагинальным путем (после ампутации шейки матки), производят наложение швов трансабдоминально лапароскопическим доступом (в мировой литературе описано проведение около 30 таких операций во время беременности) [86, 98, 120]. В нашей стране подобный метод не применяют.

## **Эндокринные причины привычного невынашивания беременности**

По данным разных авторов, эндокринные причины невынашивания беременности составляют от 8 до 20% [111, 123]. Наиболее значимыми из них признают недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), гиперсекрецию ЛГ, дисфункцию щитовидной железы, сахарный диабет.

Тяжелые заболевания щитовидной железы или сахарный диабет могут привести к повторным прерываниям беременности. Однако при компенсированном сахарном диабете риск привычных выкидышей не отличается от такового в популяции.

В то же время высокая частота гипотиреоза в популяции требует скрининга с измерением уровня ТТГ. У больных с привычным выкидышем недостаточность лютеиновой фазы наблюдают в 20–60% случаев [14], а ультразвуковые признаки поликистозных яичников — в 44–56%. По данным литературы, влияние отдельно взятых гормональных нарушений на формирование симптомокомплекса привычного выкидыша остается дискуссионным [46, 59]. Исследования *M. Ogasawara* и соавт. (1997) не выявили достоверных различий в частоте прерывания беременности при наличии НЛФ и без таковой у пациенток с двумя и более ранними выкидышами в анамнезе при исключении аутоиммунных, анатомических и инфекционных причин.

Недостаточность функции желтого тела может быть результатом действия целого ряда неблагоприятных факторов:

- нарушения секреции ФСГ и ЛГ в первой фазе менструального цикла;
- раннего или, наоборот, слишком позднего пика выброса ЛГ;
- гипозестрогении как следствия неполноценного фолликулогенеза.

Все эти состояния не подвергаются коррекции заместительной терапией гестагенными препаратами в постовуляторный период [99]. Проспективные исследования, проведенные *L. Regan* и соавт., показали достоверное увеличение частоты выкидышей у пациенток с гиперсекре-

цией ЛГ на 8-й день менструального цикла по сравнению с женщинами с нормальным уровнем ЛГ в крови (65% и 12% выкидышей соответственно) [111]. Повреждающее действие несвоевременного выброса ЛГ связывают с преждевременным возобновлением второго мейотического деления и овуляцией незрелой яйцеклетки, а также с индукцией продукции андрогенов клетками теки наряду с нарушением рецепции эндометрия под действием гестагенной недостаточности [111]. Однако предварительное снижение предовуляторного уровня ЛГ агонистами гонадолиберина без дополнительных мер, направленных на пролонгирование последующей беременности, не дает ожидаемого снижения частоты выкидышей.

Золотым стандартом диагностики НЛФ служит гистологическое исследование материала, полученного при биопсии эндометрия во второй фазе цикла в течение 2 менструальных циклов.

Диагностику других причин овуляторной дисфункции, например гиперпролактинемии, гипотиреоза, функционального избытка андрогенов (яичниковых или надпочечниковых), необходимо сопровождать назначением соответствующего лечения.

## Диагностика

### Анамнез и физикальное обследование

- Анамнез. Факторы, на которые необходимо обратить внимание: позднее менархе, нерегулярный менструальный цикл (олигоменорея, аменорея, резкая прибавка массы тела, потеря массы тела, бесплодие, привычные выкидыши на ранних сроках).
- Осмотр: особенности телосложения, рост, масса тела, гирсутизм, выраженность вторичных половых признаков, наличие стрий, осмотр молочных желез на предмет галактореи.
- Тесты функциональной диагностики: измерение ректальной температуры в течение 3 менструальных циклов.

### Специальные методы исследования

- Гормональное исследование:
  - ◇ в 1-й фазе менструального цикла (7–8-й день) — определение содержания ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ, тестостерона, 17-гидроксипрогестерона (17-ОП), ДГЭАС;
  - ◇ во 2-й фазе менструального цикла (21–22-й день) — определение содержания прогестерона (нормативные показатели уровня прогестерона очень вариабельны, метод нельзя применять без учета других факторов).
- УЗИ:
  - ◇ в 1-й фазе менструального цикла (5–7-й день) — диагностика патологии эндометрия, поликистозных яичников;
  - ◇ во 2-й фазе менструального цикла (20–21-й день) — измерение толщины эндометрия (норма 10–11 мм, коррелирует с содержанием прогестерона).

- Биопсию эндометрия для верификации НЛФ производят за 2 дня до предполагаемой менструации (на 26-й день при 28-дневном цикле). Подобный метод используют в случаях, когда диагноз представляется неясным. Для изучения изменений в эндометрии в так называемом периоде «окна имплантации» биопсию производят на 6-й день после овуляции.

## Лечение

При диагностике НЛФ (по графикам ректальной температуры продолжительность 2-й фазы составляет менее 11 дней, наблюдают ступенчатое повышение температуры, недостаточную секреторную трансформацию эндометрия по данным биопсии эндометрия, низкий уровень прогестерона в сыворотке крови) необходимо выявить причину подобных нарушений.

Если НЛФ сопровождается гиперпролактинемия, проводят МРТ головного мозга. Альтернативный метод — рентгенография черепа (область турецкого седла).

Первый этап при гиперпролактинемии — исключение аденомы гипофиза, требующей оперативного лечения. При отсутствии выраженных изменений гиперпролактинемии расценивают как функциональную, и назначают лечение бромокриптином с целью нормализации уровня пролактина. Начальная доза бромокриптина составляет 1,25 мг/сут в течение 2 нед, после контроля уровня пролактина при отсутствии нормализации показателей дозу увеличивают до 2,5 мг/сут. При выраженном повышении уровня пролактина начальная доза составляет 2,5 мг/сут. При наступлении беременности бромокриптин должен быть отменен [12].

При обнаружении гипотиреоза устанавливают характер патологии щитовидной железы совместно с эндокринологом. В любом случае показана терапия левотироксином натрия ежедневно, дозу подбирают индивидуально до нормализации уровня ТТГ. При наступлении беременности лечение левотироксином натрия необходимо продолжить<sup>A</sup>. Вопрос о целесообразности увеличения дозы в I триместре беременности решают совместно с эндокринологом после получения результатов гормонального обследования (уровень ТТГ, свободного тироксина).

Собственно коррекцию НЛФ осуществляют одним из двух способов. Первый путь — стимуляция овуляции, второй путь — заместительная терапия препаратами прогестерона [12].

Первый вариант лечения: стимуляция овуляции кломифена цитратом. Данный метод лечения основан на том, что большинство нарушений лютеиновой фазы закладывается в фолликулярную фазу цикла. Постоянно сниженный уровень прогестерона во 2-й фазе становится следствием нарушенного фолликулогенеза в 1-й фазе цикла. Это нарушение с большим успехом будет скорректировано низкими дозами кломифена цитрата в ранней фолликулярной фазе, чем назначение прогестерона во 2-й фазе цикла.



В 1-м цикле доза кломифена цитрата составляет 50 мг/сут с 5-го по 9-й день менструального цикла. Эффективность контролируют по графикам ректальной температуры, измерению уровня прогестерона во 2-й фазе цикла или при динамическом УЗИ. При отсутствии достаточного эффекта во 2-м цикле стимуляции овуляции доза кломифена цитрата должна быть увеличена до 100 мг/сут с 5-го по 9-й день цикла. Максимально возможная доза в 3-м цикле стимуляции овуляции — 150 мг/сут. Подобное увеличение дозы возможно лишь при нормальной переносимости препарата (отсутствии интенсивных болей внизу живота и пояснице и других признаков гиперстимуляции яичников).

Второй вариант лечения: заместительная терапия препаратами прогестерона, которые способствуют полноценной секреторной трансформации эндометрия, что дает необходимый эффект у больных с привычным невынашиванием беременности при сохранной овуляции. Кроме того, в последние годы установлено, что назначение препаратов прогестерона оказывает не только гормональное, но и иммуномодулирующее воздействие, подавляя реакции отторжения со стороны иммунокомпетентных клеток в эндометрии. В частности, подобный эффект описан для дидрогестерона в дозе 20 мг/сут [124]. С целью заместительной терапии используют дидрогестерон в дозе 20 мг/сут внутрь или микронизированный прогестерон вагинально в дозе 200 мг/сут. Лечение проводят на 2-й день после овуляции (на следующий день после повышения ректальной температуры) и продолжают 10 дней. При наступлении беременности лечение препаратами прогестерона должно быть продолжено [14].

Современные исследования не подтвердили эффективность применения хорионического гонадотропина человека в лечении привычного невынашивания беременности<sup>B</sup> [67, 117].

При гиперандрогении (яичникового или надпочечникового генеза) у пациенток с привычным невынашиванием беременности показано медикаментозное лечение ввиду воздействия андрогенов на полноценность овуляции и состояние эндометрия. При нарушении биосинтеза надпочечниковых андрогенов возможно их вирилизующее влияние на плод женского пола, поэтому стероидную терапию проводят в интересах плода [12, 34, 102].

### **Гиперандрогения яичникового генеза (поликистозные яичники)**

#### **Анамнез, результаты физикального и специального обследования**

- Анамнез: позднее менархе, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (чаще первичной, реже вторичной). Беременности наступают редко, как правило самопроизвольно прерываются в I триместре, между беременностями длительные периоды бесплодия.
- Осмотр: гирсутизм, акне, стрии, высокий индекс массы тела (не обязательно).
- Графики ректальной температуры: ановуляторные циклы чередуются с циклами с овуляцией и НЛФ.

- Гормональное исследование: высокий уровень тестостерона, может быть повышен уровень ФСГ и ЛГ, соотношение ЛГ/ФСГ больше 3.
- УЗИ: поликистозные яичники.

### **Лечение**

Немедикаментозное лечение

Снижение массы тела — диетотерапия, физическая нагрузка.

Медикаментозное лечение

- Орлистат в дозе 120 мг с каждым основным приемом пищи. Продолжительность курса определяют с учетом эффекта и переносимости.
- Предварительное снижение уровня тестостерона препаратами, содержащими ципротерона ацетат (2 мг) и ЭЭ (35 мкг), в течение 3 менструальных циклов [125].
- Отмена контрацептива, гормональная поддержка второй фазы цикла (терапия гестагенами) — дидрогестерон в дозе 20 мг/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла. При отсутствии самостоятельной овуляции переходят к следующему этапу.
- Стимуляция овуляции кломифена цитратом в начальной дозе 50 мг/сут с 5-го по 9-й день менструального цикла с одновременной терапией гестагенами (дидрогестерон в дозе 20 мг/сут с 16-го по 25-й день цикла) и дексаметазоном (0,5 мг).
- При отсутствии беременности дозу кломифена цитрата увеличивают до 100–150 мг/сут с назначением гестагенов во второй фазе цикла и дексаметазона (0,5 мг). Было установлено, что, хотя дексаметазон снижает только уровень надпочечниковых андрогенов, овуляция и зачатие наступают достоверно чаще при лечении кломифеном цитрата и дексаметазоном, чем при использовании только кломифена цитрата [12].
- Проводят 3 цикла стимуляции овуляции, после чего рекомендуют перерыв в течение 3 менструальных циклов с гестагенной поддержкой и решением вопроса об оперативном лечении лапароскопическим доступом (клиновидная резекция яичников, лазерная вапоризация) [25].

### **Дальнейшее ведение больной**

Ведение беременности необходимо сопровождать гестагенной поддержкой до 16 нед беременности (дидрогестерон в дозе 20 мг/сут или микронизированный прогестерон в дозе 200 мг/сут), дексаметазон назначают только в I триместре беременности. Обязателен мониторинг для своевременной диагностики ИЦН и при необходимости ее хирургическая коррекция.

### ***Надпочечниковая гиперандрогения (пубертатный и постпубертатный адреногенитальный синдром)***

**Адреногенитальный синдром (АГС)** — наследственное заболевание, связанное с нарушением синтеза гормонов коры надпочечников вследствие поражения генов, отвечающих за синтез ряда ферментных систем. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно с передачей мутантных генов от обоих родителей, которые являются здоровыми носителями.

В 90% случаев АГС обусловлен мутациями в гене CYP21B, приводящими к нарушению синтеза 21-гидроксилазы.

#### **Анамнез, результаты физикального и специального обследования**

- Анамнез: позднее менархе, менструальный цикл несколько удлинен, возможна олигоменорея, самопроизвольные прерывания беременности в I триместре, может быть бесплодие.
- Осмотр: акне, гирсутизм, андронидный тип телосложения (широкие плечи, узкий таз), гипертрофия клитора.
- Графики ректальной температуры: ановуляторные циклы чередуются с циклами с овуляцией и НЛФ.
- Гормональное исследование: высокий уровень 17-ОП, ДГЭАС.
- УЗИ: яичники не изменены.

Патогномичным признаком вне беременности служит увеличение концентрации в плазме крови 17-ОП.

В настоящее время для диагностики скрытой, неклассической формы надпочечниковой гиперандрогении проводят пробу с АКТГ. Для этой пробы применяют синактен — синтетический полипептид, обладающий свойствами эндогенного АКТГ, т.е. стимулирующий в надпочечниках начальные фазы синтеза стероидных гормонов из холестерина.

Проба с синактеном (аналогом АКТГ): п/к вводят в плечо 1 мл (0,5 мг) синактена, предварительно определяют исходное содержание 17-ОП и кортизола в утреннем 9-часовом образце плазмы крови. Контрольный забор крови производят через 9 ч после инъекции для определения уровня 17-ОП и кортизола. В дальнейшем проводят подсчет индекса детерминации ( $D$ ) по формуле:

$$D = 0,052 \times 17\text{-ОП} + 0,005 \times \frac{\text{Кортизол}}{17\text{-ОП}} - 0,018 \times \frac{\text{Кортизол}}{17\text{-ОП}}$$

(через 9 ч после инъекции)	(исходный уровень)	(через 9 ч после инъекции)
-------------------------------	-----------------------	-------------------------------

Если коэффициент  $D$  меньше или равен 0,069, это свидетельствует об отсутствии надпочечниковой гиперандрогении. При коэффициенте  $D$  более 0,069 следует считать, что гиперандрогения обусловлена нарушением функции надпочечников.

#### **Медикаментозное лечение**

Основу лечения гиперандрогении, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, составляют глюкокортикоиды, которые применяют с целью подавления избыточной секреции андрогенов.

#### **Дальнейшее ведение больной**

В связи с вирулизирующим воздействием андрогенов матери на плод при установленном диагнозе надпочечниковой гиперандрогении лечение дексаметазоном в начальной дозе 0,25 мг назначают до наступления беременности и продолжают в индивидуально подобранной дозе (от 0,5 до 1 мг) в течение всей беременности. У женщины с привычным невы-

нашиванием беременности, страдающей надпочечниковой гиперандрогенией, отменять лечение нецелесообразно, так как частота выкидышей при отсутствии лечения достигает 14%, при продолжении — 9% [53].

Учитывая тот факт, что пациентки с адреногенитальным синдромом могут передать этот ген плоду, необходимо проводить пренатальную диагностику: в 17–18 нед беременности назначают исследование крови матери для определения содержания 17-ОП. При повышенном уровне гормона в крови определяют концентрацию его в амниотической жидкости. Если содержание 17-ОП в амниотической жидкости повышено, диагностируют адреногенитальный синдром у плода. К сожалению, по уровню 17-ОП в околоплодных водах невозможно определить степень тяжести адреногенитального синдрома (легкая или сольтеряющая тяжелая форма) [5]. Вопрос о сохранении беременности в данной ситуации решают родители.

Если отец ребенка — носитель гена адреногенитального синдрома и в семье были случаи рождения детей с этим синдромом, то пациентка даже без надпочечниковой гиперандрогении получает дексаметазон в интересах плода (для предотвращения вирилизации плода женского пола) в дозе 20 мкг/кг массы, максимум 1,5 мг/сут в 2–3 приема после еды [47, 52, 62]. В 17–18 нед после решения вопроса о половой принадлежности плода и экспрессии гена адреногенитального синдрома (по результатам амниоцентеза) лечение продолжают до конца беременности, если плод — девочка с адреногенитальным синдромом. Если плод — мальчик или девочка, не являющиеся носителем гена адреногенитального синдрома, прием дексаметазона можно отменить.

Если женщина с привычным невынашиванием беременности страдает надпочечниковой гиперандрогенией, то лечение дексаметазоном проводят в течение всей беременности и отменяют только после родов. На 3-й день после родов дозу дексаметазона постепенно снижают (на 0,125 мг каждые 3 дня) до полной отмены в послеродовом периоде [14].

### **Гиперандрогения смешанного генеза (яичниковая и надпочечниковая)**

#### **Анамнез, результаты физикального и специального обследования**

- Анамнез: позднее менархе, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (чаще первичной, реже вторичной), аменорея, возможны травмы, сотрясения мозга. Беременности наступают редко, как правило, самопроизвольно прерываются в I триместре, между беременностями длительные периоды бесплодия.
- Физикальное обследование: гирсутизм, акне, стрии, *acanthosis nigricans*, высокий индекс массы тела, АГ.
- Графики ректальной температуры: ановуляторные циклы чередуются с циклами с овуляцией и НЛФ.
- Гормональное исследование: высокий уровень тестостерона, может быть повышен уровень ФСГ и ЛГ, соотношение ЛГ/ФСГ больше 3, высокий уровень ДГЭАС, 17-ОП, может быть гиперпролактинемия.

- УЗИ: поликистозные яичники.
- Электроэнцефалография: изменения биоэлектрической активности мозга.
- Гиперинсулинемия, нарушение липидного обмена (высокий уровень холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности), сниженная толерантность к глюкозе или повышенный уровень глюкозы в крови.

### **Лечение**

Немедикаментозное лечение

Снижение массы тела (низкокалорийная диета, физическая активность).

Медикаментозное лечение

Первый этап — при наличии инсулинорезистентности рекомендуют назначение метформина в суточной дозе 1000–1500 мг для повышения чувствительности к инсулину [20].

Второй этап — при выраженных нарушениях менструального цикла и высоком уровне тестостерона показано назначение препаратов с антиандрогенным эффектом, содержащих ципротерона ацетат (2 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), на 3 мес.

Третий этап — стимуляция овуляции с последующей гестагенной поддержкой (схема описана выше) и приемом дексаметазона в суточной дозе 0,25–0,5 мг.

При гиперпролактинемии и гипотиреозе должна быть проведена соответствующая медикаментозная коррекция в циклах стимуляции овуляции. При наступлении беременности бромкриптин должен быть отменен, прием левотироксина продолжен.

При неэффективной стимуляции овуляции должен быть решен вопрос о назначении прямых индукторов овуляции, целесообразности хирургического лечения поликистозных яичников или экстракорпорального оплодотворения.

### **Дальнейшее ведение больной**

У пациенток с метаболическим синдромом беременность нередко осложняют АГ, нефропатия, гиперкоагуляция, в связи с чем обязательны контроль АД, гемостазиограммы с ранних сроков беременности и коррекция возникающих нарушений (при необходимости) гипотензивными препаратами, антиагрегантами и антикоагулянтами. Гестагенные препараты назначают до 16 нед беременности — дидрогестерон в дозе 20 мг/сут или микронизированный прогестерон в дозе 200 мг/сут в 2 приема.

Все женщины с гиперандрогенией представляют группу риска развития ИЦН. Мониторинг за состоянием шейки матки необходимо осуществлять с 16 нед беременности, при необходимости — хирургическая коррекция ИЦН.

## Иммунологические причины привычного невынашивания беременности

В настоящее время известно, что около 80% всех ранее необъяснимых случаев повторных потерь беременности (после исключения генетических, анатомических, гормональных причин) связано с иммунными нарушениями [36, 39, 40, 42]. Выделяют аутоиммунные и аллоиммунные нарушения, ведущие к привычному невынашиванию беременности.

При аутоиммунных процессах предметом агрессии иммунной системы становятся собственные ткани материнского организма, т.е. имеет место направленность иммунного ответа против собственных антигенов. В этой ситуации плод страдает вторично в результате повреждения материнских тканей.

При аллоиммунных нарушениях иммунный ответ женщины направлен против антигенов эмбриона/плода, полученных от отца и являющихся потенциально чужеродными для организма матери.

К аутоиммунным нарушениям, наиболее часто встречающимся у больных с привычным выкидышем, относят наличие в сыворотке антифосфолипидных, анти tireоидных, анти нуклеарных аутоантител. Так, установлено, что у 31% женщин с привычным невынашиванием вне беременности обнаруживают аутоантитела к тироглобулину, пероксидазе щитовидной железы (*thyroid microsomal [thyroid peroxidase] autoantibodies*); в этих случаях риск самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности возрастает до 20% [42, 105]. При привычном невынашивании беременности наличие анти нуклеарных и анти tireоидных антител указывает на необходимость дальнейшего обследования для выявления аутоиммунного процесса и верификации диагноза.

Общепризнанным аутоиммунным состоянием, ведущим к гибели эмбриона/плода, в настоящее время остается антифосфолипидный синдром (АФС) [1, 10, 30, 31, 75].

### Антифосфолипидный синдром

#### Эпидемиология

По данным американских авторов, частота АФС в популяции достигает 5%. Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности АФС составляет 27–42%, по данным других исследователей — 30–35%, причем без проведения лечения гибель эмбриона/плода наблюдают у 85–90% женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам [1, 2, 14]. Частота встречаемости вторичного АФС у женщин в 7–9 раз выше, чем у мужчин, что, вероятно, объясняется большей предрасположенностью женщин к системным заболеваниям соединительной ткани.

Исключительная важность терапии АФС заключается в том, что основным осложнением заболевания становятся тромбозы [11, 73, 87, 92, 106]. Особенно важно, что:

- 22% женщин с АФС имеют в анамнезе тромбоз, 6,9% — тромбоз мозговых сосудов;

- 24% всех тромботических осложнений приходится на период беременности и послеродовой период.

Опасность тромботических осложнений возрастает в течение беременности и в послеродовом периоде, так как возникает физиологическое повышение коагуляционного потенциала крови на фоне гиперволемии.

### **Классификация**

Выделяют первичный и вторичный АФС. Развитие вторичного АФС связано с аутоиммунными, онкологическими, инфекционными заболеваниями, а также с воздействием некоторых лекарственных препаратов и токсичных веществ.

О первичном АФС можно говорить при отсутствии перечисленных выше заболеваний и состояний.

Ряд авторов выделяют так называемый катастрофический АФС, характеризующийся внезапно возникающей и быстро развивающейся полиорганной недостаточностью, чаще всего в ответ на провоцирующие факторы (инфекционные заболевания или оперативные вмешательства). Для катастрофического АФС характерны: острый респираторный дистресс-синдром, нарушение мозгового и коронарного кровообращения; ступор, дезориентация; возможно развитие острой почечной и надпочечниковой недостаточности, тромбозов крупных сосудистых магистралей. Без своевременного проведенного лечения смертность достигает 60%.

*Классификация АФС* (Алекберова З.С., Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., 2000)

Клинические варианты

- Первичный АФС.
- Вторичный АФС при:
  - ◇ ревматических и аутоиммунных заболеваниях;
  - ◇ злокачественных новообразованиях;
  - ◇ применении лекарственных препаратов;
  - ◇ инфекционных заболеваниях;
  - ◇ наличии иных причин.
- Другие варианты:
  - ◇ катастрофический АФС;
  - ◇ ряд микроангиопатических синдромов (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, *HELLP*-синдром);
  - ◇ синдром гипотромбинемии;
  - ◇ диссеминированная внутрисосудистая коагуляция;
  - ◇ АФС в сочетании с васкулитом.
- Серологические варианты
- Серопозитивный АФС с наличием антикардиолипидных антител и/или волчаночного антикоагулянта.
- Серонегативный АФС:
  - ◇ с наличием антифосфолипидных антител, реагирующих с фосфатидилхолином;

- ◇ с наличием антифосфолипидных антител, реагирующих с фосфатидилэтаноламином;
- ◇ с наличием  $\beta_2$ -гликопротеин-1-кофакторзависимых антифосфолипидных антител.

### **Диагностика**

В настоящее время широко распространены критерии диагностики АФС, принятые на 8-м съезде, посвященном антифосфолипидным антителам в Саппоро (Япония) в 1998 г. [129].

Они включают клинические и лабораторные критерии.

#### **Клинические критерии АФС**

- Сосудистые тромбозы: один или несколько клинических эпизодов венозных, артериальных тромбозов или тромбозов мелких сосудов любой локализации, подтвержденные данными доплерометрии или гистологическим исследованием, причем при гистологическом исследовании тромбоз не должен сопровождаться признаками воспаления сосудистой стенки (васкулитом).
- Патология беременности:
  - ◇ одна и более необъяснимая антенатальная гибель морфологически нормального плода (подтвержденная ультразвуковым или патоморфологическим исследованием) в сроках более 10 нед беременности;
  - ◇ одни и более преждевременные роды морфологически нормальным плодом до 34 нед беременности в связи с тяжелым течением преэклампсии или выраженной плацентарной недостаточностью;
  - ◇ три и более необъяснимые самопроизвольные выкидыша до 10 нед беременности после исключения анатомических аномалий, гормональных нарушений у матери, хромосомной патологии родителей.

#### **Лабораторные критерии АФС**

- Выявление в крови антикардиолипидных антител иммуноглобулинов класса G (IgG) и/или иммуноглобулинов класса M (IgM) в среднем или высоком титре (повышение как минимум двукратное) с интервалом в 6 нед стандартизированным методом иммуноферментного анализа для измерения  $\beta_2$ -гликопротеинзависимых антител к кардиолипину (АКЛ).
- Определение волчаночного антикоагулянта в плазме (повышение как минимум двукратное) с интервалом минимум в 6 нед по методикам, согласно рекомендациям Международного общества тромбоза и гемостаза, включающим следующие этапы:
  - ◇ установление факта удлинения фосфолипидзависимой фазы свертывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), каолиновое время, тест Рассела с разведением, протромбиновое время с разведением;
  - ◇ невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной безтромбоцитарной плазмой;



- ◇ укорочение времени скрининговых тестов или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов и исключение других коагулопатий, например наличие ингибитора фактора VIII или гепарина.

Диагноз АФС достоверен при наличии по крайней мере 1 клинического и 1 лабораторного критерия.

Предположить АФС можно при наличии аутоиммунных заболеваний, привычного невынашивания беременности, при раннем развитии гестоза, особенно тяжелых его форм, плацентарной недостаточности, гипотрофии плода в течении предыдущих беременностей, тромбоцитопении неясной этиологии, ложноположительных реакций Вассермана [11, 58].

К другим клиническим проявлениям АФС относят:

- кожные проявления (сетчатое ливедо, акроцианоз, хронические язвы голеней, фотосенсибилизация, дискоидная сыпь, капилляриты);
- неврологические проявления (мигрень, хорея, эпилепсия);
- эндокардит;
- серозиты (плеврит, перикардит);
- асептический некроз головки бедренной кости;
- нарушения функции почек (протеинурия, цилиндрурия);
- аутоиммунная тромбоцитопения (петехиальная сыпь) [1, 32, 50].

### Лечение

В мировой литературе описаны следующие основные направления медикаментозной терапии больных с АФС:

- глюкокортикоиды в сочетании с антикоагулянтами и антиагрегантами;
- назначение глюкокортикоидов совместно с ацетилсалициловой кислотой [45, 66, 85, 89];
- коррекция системы гемостаза антикоагулянтами и антиагрегантами [32, 80, 90, 109];
- монотерапия ацетилсалициловой кислотой;
- монотерапия гепарином натрия [95];
- высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов [33].

По данным одних исследователей, использование преднизолона совместно с ацетилсалициловой кислотой улучшает исход беременности у больных с АФС [32]. Другие авторы указывают на большое число осложнений от глюкокортикоидной терапии — стероидные язвы, гестационный сахарный диабет, остеопороз и т.д. [66, 85, 89]. Необходимо отметить, что указанные выше побочные эффекты наблюдают при использовании высоких доз преднизолона — до 60 мг/сут.

В исследовании, проведенном *F. Cowchock* (1992), была показана эффективность терапии низкими дозами ацетилсалициловой кислоты в сочетании в одной группе с гепарином натрия, в другой группе с преднизолоном (40 мг/сут). Процент рождения жизнеспособных детей был примерно одинаковым — около 75%, но в группе, принимавшей преднизолон, было отмечено больше осложнений [45].

Установлено, что терапия антикоагулянтами и антиагрегантами совместно (гепарин натрия в дозе 10 000 МЕ/сут + ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут) более эффективна, чем монотерапия ацетилсалициловой кислотой, — 71 и 42% рождений жизнеспособных детей соответственно [48, 109].

Без проведения терапии рождение жизнеспособных детей наблюдают лишь в 6% случаев [97].

В последние годы зарубежными авторами предприняты попытки разделения больных с АФС на группы на основании анамнестических данных с последующим назначением схем лечения [97].

Так, у женщин с классическим АФС с тромбозами в анамнезе обязательно назначение гепаринотерапии [82, 122, 128] с ранних сроков беременности (с момента визуализации плодного яйца) под контролем коагуляционных тестов, а также ацетилсалициловой кислоты (81–100 мг/сут), комбинированного препарата, содержащего кальций и колекальциферол [23].

При наличии в анамнезе преэклампсии в дополнение к антикоагулянтной, антиагрегантной терапии используют внутривенные иммуноглобулины в дозе 400 мг/кг в течение 5 дней каждого месяца (метод в нашей стране не применяют).

При потере плода без сосудистых тромбозов в анамнезе используют антикоагулянтную и антиагрегантную терапию в низких, поддерживающих дозах (ацетилсалициловая кислота до 100 мг/сут, гепарин натрия в дозе 10 000 МЕ/сут, низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах).

Циркуляция АКЛ даже в высоких титрах без тромбозов в анамнезе и невынашивания беременности не требует медикаментозной терапии, показано только наблюдение.

В отделении профилактики и терапии невынашивания беременности Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН разработана и применяется схема ведения больных с АФС [1, 14].

- Терапия глюкокортикоидами в низких дозах — 5–15 мг/сут в пересчете на преднизолон.
- Коррекция гемостазиологических нарушений антиагрегантами и антикоагулянтами.
- Профилактика плацентарной недостаточности.
- Профилактика реактивации вирусной инфекции при носительстве вируса простого герпеса II типа и цитомегаловируса.
- Лечение плацентарной недостаточности.
- Лечебный плазмаферез по показаниям.

В настоящее время использование больших доз глюкокортикоидов (40–60 мг/сут) признано неоправданным в связи с высоким риском развития побочных эффектов. Мы применяем глюкокортикоидную терапию в низких и средних дозах (5–15 мг в пересчете на преднизолон) на протяжении всей беременности и 10–15 дней послеродового периода с последующей постепенной отменой.

Особое внимание необходимо уделять коррекции гемостазиологических сосудисто-тромбоцитарных, микроциркуляторных нарушений. При гиперфункции тромбоцитов наиболее патогенетически обосновано применение дипиридамола (75–150 мг ежедневно). Препарат улучшает маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровоток, рецидивирует морфофункциональные нарушения в плаценте. Кроме того, дипиридамола является одним из немногих антиагрегантов, допустимых к использованию на ранних сроках беременности. Контроль гемостазиологических показателей проводим 1 раз в 2 нед, во время подбора терапии — по показаниям.

В качестве альтернативы допустимо применение ацетилсалициловой кислоты (81–100 мг/сут).

В случаях, когда патологическая активность тромбоцитов сочетается с гиперкоагуляцией в плазменном звене и появлением маркеров внутрисосудистого свертывания крови, патогенетически обосновано раннее применение малых доз гепарина натрия (по 5000 ЕД 2–3 раза в сутки подкожно). Длительность гепаринотерапии определяет степень выраженности гемостазиологических нарушений. Назначение малых доз ацетилсалициловой кислоты (81–100 мг/сут) способствует потенцированию действия гепарина, предотвращает развитие гиперкоагуляции. Применение низкомолекулярных гепаринов остается одним из главных методов патогенетической терапии АФС [3, 56, 81].

При применении низкомолекулярных гепаринов значительно реже развивается такое грозное осложнение, как гепарининдуцированная тромбоцитопения, связанная с иммунным ответом на образование комплекса гепарин–антигепариновый фактор тромбоцитов.

Низкомолекулярные гепарины в меньшей степени способствуют остеопорозу даже при длительном использовании, что делает более безопасным и обоснованным их применение во время беременности.

В целях предотвращения остеопороза назначают препараты кальция — 1500 мг/сут кальция карбоната в сочетании с колекальциферолом.

Низкомолекулярные гепарины реже, по сравнению с гепарином натрия, вызывают геморрагические осложнения, и эти осложнения менее опасны. Инфильтрация и болезненность, гематомы, обычные при инъекциях гепарина натрия, значительно менее выражены при использовании низкомолекулярных гепаринов, поэтому больные переносят их легче, что делает возможным длительное применение препаратов [3].

В отличие от обычного гепарина натрия низкомолекулярные гепарины, как правило, не стимулируют и не усиливают агрегацию тромбоцитов, а наоборот, ослабляют ее, что делает предпочтительным их применение с целью профилактики тромбозов.

Низкомолекулярные гепарины сохранили положительные качества гепарина натрия. Крайне важно, что они не проникают через плацентарный барьер и их можно применять для профилактики и лечения у

беременных без каких-либо отрицательных последствий для плода и новорожденного [56, 103].

Основные препараты, используемые в акушерской практике, — эноксапарин натрия, далтепарин натрия, надропарин кальция. В терапевтических целях оправдано применение препаратов 2 раза в сутки, так как период их полувыведения составляет до 4 ч, однако эффект препаратов сохраняется до суток. Применение низкомолекулярных гепаринов в низких дозах не требует такого строгого гемостазиологического контроля, как при использовании гепарина натрия. Дозы препаратов:

- эноксапарин натрия — профилактическая доза 20–40 мг 1 раз в сутки, лечебная — 1 мг/кг массы (распределение суточной дозы на 1 или 2 подкожных введения);
- далтепарин натрия — по 2500–5000 МЕ 1–2 раза в сутки или 50 МЕ/кг массы;
- надропарин кальция — по 0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1–2 раза в сутки, лечебная доза — 0,01 мл (95 МЕ)/кг 2 раза в сутки.

Однако комплексная терапия глюкокортикоидами, иммуноглобулинами, антикоагулянтами и антиагрегантами не всегда приводит к желаемому результату из-за возможного развития непереносимости лекарственных средств, недостаточной эффективности используемых доз, а также вследствие возникновения побочных эффектов. Кроме того, существует категория больных, резистентных к лекарственной терапии.

Плазмаферез обладает рядом специфических эффектов. Он способствует детоксикации, коррекции реологических свойств крови, иммунокоррекции, повышению чувствительности к эндогенным и медикаментозным веществам. Это создает предпосылки для его использования у больных с АФС [1, 54].

Применение плазмафереза вне беременности позволяет снизить активность аутоиммунного процесса, нормализовать гемостазиологические нарушения перед периодом гестации, так как беременность становится критическим моментом для течения АФС в связи с развитием у этих больных гиперкоагуляции.

Показания к проведению плазмафереза во время беременности:

- высокая активность аутоиммунного процесса;
- гиперкоагуляция как проявление хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, не соответствующая сроку беременности и не поддающаяся коррекции медикаментозными средствами;
- аллергические реакции на введение антикоагулянтов и антиагрегантов;
- активация бактериально-вирусной инфекции (хориоамнионит) во время беременности в ответ на используемые глюкокортикоиды;
- обострение хронического гастрита и/или язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, требующее снижения доз глюкокортикоидов или прекращения иммуносупрессивной терапии.

Методика проведения плазмафереза включает эксфузию за 1 сеанс 30% объема циркулирующей плазмы, что составляет 600–900 мл. Плазмозамещение проводят коллоидными и кристаллоидными растворами. Соотношение объема удаляемой плазмы и объема плазмозамещающих растворов составляет вне беременности 1:1, а во время беременности 1:1,2 с использованием 10% раствора альбумина в количестве 100 мл. Плазмаферез стал эффективным методом лечения больных с АФС и может быть использован в комплексе с другими медикаментозными средствами.

В ряде случаев, особенно у вирусоносителей, длительный прием глюкокортикоидов может вызывать хориоамнионит, что неблагоприятно сказывается на течении беременности и ведет к инфицированию плода. В целях профилактики активации хронической инфекции используют внутривенное капельное введение нормального человеческого иммуноглобулина в дозе 25 мл через день трехкратно в каждом триместре беременности или 10% раствора иммуноглобулина ( $\gamma$ -глобулина) в дозе 5 г с интервалом в 1–2 дня, на курс 2 введения.

Обследование и медикаментозная подготовка больных АФС должны быть проведены до наступления беременности [6, 127]. Обследование начинают со сбора анамнеза, обращая внимание на потери беременности на разных сроках гестации, развитие гестоза, гипотрофии плода, плацентарной недостаточности, тромбозов различной локализации. Следующий этап — определение наличия волчаночного антикоагулянта, АКЛ и гемостазиологический контроль. При положительной пробе на волчаночный антикоагулянт и наличии АКЛ исследование необходимо повторить с интервалом в 6–8 нед. В течение этого времени следует провести обследование и лечение инфекций, передающихся половым путем, а также комплексное обследование, включающее гормональный профиль, ГСГ, УЗИ, генетическое консультирование. При повторных положительных тестах на волчаночный антикоагулянт и наличии изменений в параметрах гемостазиограммы лечение необходимо начинать вне беременности. Терапию подбирают индивидуально в зависимости от активности аутоиммунного процесса, и она включает антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикоиды, при необходимости лечебный плазмаферез вне беременности.

Ведение беременности [1, 14, 23]

- С ранних сроков гестации проводят контроль за активностью аутоиммунного процесса, включающий определение волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидных антител, антикардиолипиновых антител, гемостазиологический контроль с индивидуальным подбором доз антикоагулянтных, антиагрегантных и глюкокортикоидных препаратов.
- При проведении антикоагулянтной терапии в первые 3 нед необходим еженедельный клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов для своевременной диагностики тромбоцитопении, в дальнейшем — не реже 1 раза в 2 нед.

- Ультразвуковую фетометрию проводят для контроля темпов роста и развития плода, с 16 нед беременности фетометрию проводят с 3–4-недельным интервалом для контроля темпов роста плода и количества околоплодных вод.
- Во II триместре беременности проводят обследование и лечение инфекций, передающихся половым путем, контролируют состояние шейки матки.
- Во II и III триместрах обследуют функции печени и почек: оценка наличия протеинурии, уровня креатинина, мочевины, ферментов — аламинотрансферазы, аспартатаминотрансферазы.
- Ультразвуковую доплерометрию применяют для своевременной диагностики и лечения проявлений плацентарной недостаточности, а также для оценки эффективности проводимой терапии.
- КТГ с 33–34-й недели беременности служит для оценки состояния плода и выбора сроков и метода родоразрешения.
- В родах необходим тщательный кардиомониторный контроль в связи с хронической внутриутробной гипоксией плода той или иной степени выраженности и возможностью развития острой внутриутробной гипоксии плода на ее фоне, а также из-за повышенного риска отслойки нормально расположенной плаценты.
- Осуществляют наблюдение за состоянием родильниц, так как именно в послеродовом периоде возрастает риск тромбоэмболических осложнений. Глюкокортикоидную терапию продолжают в течение 2 нед после родоразрешения с постепенной ее отменой.
- Контроль системы гемостаза проводят непосредственно перед родами, в родах и на 3–5-е сутки после родов. При выраженной гиперкоагуляции необходимо назначение гепарина натрия 10–15 тыс. ЕД/сут п/к в течение 10 дней, ацетилсалициловой кислоты до 100 мг/сут в течение 1 мес. У пациенток, получающих антиагреганты и антикоагулянты, лактацию подавляют. При кратковременных изменениях в системе гемостаза, поддающихся медикаментозной терапии, кормление грудью может быть отсрочено на время лечения при сохранении лактации.

### **Хирургическое лечение**

Необходимость в хирургическом лечении возникает при тромбозах во время беременности и в послеродовом периоде. Вопрос о необходимости хирургического лечения, в том числе о постановке кава-фильтра для профилактики тромбозов легочной артерии, решают совместно с сосудистыми хирургами.

### **Обучение пациентки**

Если у пациентки установлен диагноз АФС, она должна быть проинформирована о необходимости лечения во время беременности и мониторинга за состоянием плода. При появлении признаков венозного тромбоза сосудов ног — покраснения, отека, болезненности по ходу вен — нужно срочно обратиться к врачу.

### **Показания к консультации других специалистов**

Больных с тромбозами в анамнезе акушеры-гинекологи ведут совместно с сосудистыми хирургами. При возникновении венозных тромбозов в послеродовом периоде вопрос о замене прямых антикоагулянтов (гепарин натрия) непрямыми (антагонист витамина К — варфарин) и продолжительности антитромботического лечения решают совместно с сосудистым хирургом. В случае возникновения тромбоза мозговых сосудов, печеночной недостаточности (тромбоз печеночных вен — синдром Бадда–Киари), тромбоза мезентериальных сосудов (некроз кишечника, перитонит), нефротического синдрома, почечной недостаточности, тромбоза артерий сетчатки необходимы консультации невропатолога, гепатолога, нефролога, хирурга, ревматолога, окулиста и др.

### **Дальнейшее ведение больной**

Больным АФС с сосудистыми тромбозами нужен гемостазиологический контроль и наблюдение сосудистого хирурга и ревматолога и после завершения беременности. Вопрос о целесообразности и длительности терапии антикоагулянтами и антиагрегантами (включая ацетилсалициловую кислоту и варфарин) решают индивидуально.

### **Сенсибилизация к хорионическому гонадотропину**

К аутоиммунным факторам привычного выкидыша относят наличие антител к хорионическому гонадотропину человека (ХГ). По данным И.В. Пономаревой и соавт. (1996), в сыворотке 26,7% женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, выявляют антитела к ХГ, которые, обладая высокой аффинностью, блокируют биологический эффект и в некоторых случаях понижают концентрацию ХГ. Механизм действия антител, вероятно, состоит не только в предупреждении связывания ХГ с рецепторами желтого тела яичников, но и в прямом повреждающем влиянии на клетки эмбриональной трофобласты [7, 16, 100]. У 95% женщин с высокими титрами антител к ХГ наблюдали угрозу прерывания беременности в I триместре. Антитела к ХГ при проведении иммуноферментного анализа перекрестно реагируют с ЛГ и ФСГ, что связано с наличием общих антигенных детерминант. Подобные гормональные и аллоиммунные нарушения ведут к раннему развитию ДВС-синдрома (с 3–8 нед беременности) и, как следствие, к угнетению гормонпродуцирующей и трофической функций трофобласта.

### **Лечение**

Лечение пациенток с сенсибилизацией к ХГ состоит в коррекции тромбофилии низкомолекулярными гепаринами под контролем гемостазиограммы и назначении глюкокортикоидов в дозе 5–15 мг/сут в пересчете на преднизолон. Лечение нужно начинать в I триместре беременности, так как пик выработки ХГ и антител приходится на первые недели беременности [8, 14, 15].

## Аллоиммунные нарушения

В настоящее время к аллоиммунным процессам, ведущим к отторжению плода, относят наличие у супругов повышенного (более 3) количества общих антигенов системы главного комплекса гистосовместимости (часто наблюдают при родственных браках); низкий уровень блокирующих факторов в сыворотке матери; повышенное содержание естественных клеток-киллеров (NK-клеток CD56, CD16) в эндометрии и периферической крови матери как вне, так и во время беременности [27, 28, 36, 71, 77, 116]; высокие уровни концентрации ряда цитокинов в эндометрии и сыворотке крови, в частности  $\gamma$ -интерферона, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов-1 и 2 [17, 121].

В настоящее время аллоиммунные факторы, ведущие к ранним потерям беременности, и пути коррекции указанных выше состояний находятся в стадии изучения. Нет единого мнения о методах терапии. По данным одного исследователя [118], активная иммунизация лимфоцитами донора не дает значимого эффекта, другие авторы [14, 83, 114] описывают значимый положительный эффект при такой иммунизации и лечении иммуноглобулинами.

В настоящее время одним из иммуномодулирующих средств в ранние сроки беременности является прогестерон. В частности, в исследованиях доказана роль дидрогестерона в суточной дозе 20 мг у женщин с привычным выкидышем в I триместре беременности при повышенном уровне CD56-клеток в эндометрии [124].

## Генетически обусловленные тромбофилии

К тромбофилическим состояниям во время беременности, приводящим к привычному невынашиванию, относят следующие формы генетически обусловленных тромбофилий [15, 113].

- Дефицит антитромбина III.
- Мутация фактора V (лейденская мутация).
- Дефицит протеина C.
- Дефицит протеина S.
- Мутация гена протромбина G20210A.
- Гипергомоцистеинемия.

Обследование для выявления редких причин тромбофилии необходимо в случаях, если были:

- в семейном анамнезе — тромбоэмболии в возрасте до 40 лет у родственников;
- достоверные эпизоды венозных и/или артериальных тромбозов в возрасте до 40 лет;
- рецидивирующие тромбозы у больной и ближайших родственников;
- тромбоэмболические осложнения при беременности и после родов при использовании гормональной контрацепции;
- повторные потери беременности, мертворождения, задержка внутриутробного развития плода, отслойки плаценты;
- раннее начало преэклампсии, HELLP-синдром.



## Дефицит антитромбина III

Антитромбин III — естественный антикоагулянт, на долю которого приходится 75% всей антикоагулянтной активности плазмы, гликопротеин с молекулярной массой 58 200 и содержанием в плазме 125–150 мг/мл. Первичная структура антитромбина III состоит из 432 аминокислот. Он блокирует протромбиназу — инактивирует факторы XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIIa, калликреин и тромбин.

В присутствии гепарина активность антитромбина III увеличивается более чем в 2000 раз. Дефицит антитромбина III наследуется аутосомно-доминантно. Большинство носителей этой патологии гетерозиготы, гомозиготы погибают очень рано от тромбоэмболических осложнений.

В настоящее время описано до 80 мутаций гена, расположенного на длинном плече хромосомы 1. Встречаемость этой патологии сильно варьирует у разных этнических групп.

### Эпидемиология

У европейского населения частота дефицита антитромбина III составляет 1:2000–1:5000. По некоторым данным — 0,3% в популяции. Среди больных с тромбоэмболическими осложнениями частота дефицита антитромбина III составляет 3–8%.

Наследственный дефицит антитромбина III может быть 2 типов:

- I тип — снижение синтеза антитромбина III как следствие мутации гена;
- II тип — снижение функциональной активности антитромбина III при его нормальной продукции.

Клинические проявления наследственного дефицита антитромбина III:

- тромбозы глубоких вен ног, илеофemorальные тромбозы (артериальные тромбозы не характерны для этой патологии);
- привычное невынашивание беременности;
- антенатальная гибель плода;
- тромбофилические осложнения после приема оральных контрацептивов.

Функциональную активность антитромбина III определяют по способности образца плазмы ингибировать известное количество тромбина или фактора Xa, добавленного к образцу в присутствии или отсутствие гепарина.

При низкой активности антитромбина III основные тесты коагуляции не изменены, тесты на фибринолиз и время кровотечения нормальные, агрегация тромбоцитов в пределах нормы. При гепаринотерапии нет характерного адекватного увеличения АЧТВ.

### Лечение

В норме уровень антитромбина составляет 85–110%. При беременности он несколько снижен и составляет 75–100%. Нижняя граница концентрации антитромбина III изменчива, поэтому необходимо учитывать не только уровень, но и клиническую ситуацию. Однако при

снижении уровня антитромбина III ниже 30% пациенток погибают от тромбозов.

Основу лечения дефицита антитромбина III составляют противотромботические средства. При наличии симптомов тромбофилии лечение проводить необходимо, и это не дискутируется. Для этих целей используют свежемороженную плазму (как источник антитромбина III), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия).

При низком уровне антитромбина III гепарин натрия не применяют, так как возможны гепаринорезистентность и гепарининдуцированные тромбозы.

При беременности препаратами выбора служат низкомолекулярные гепарины, дозы их подбирают индивидуально под контролем гемостазиограммы. Критическими признают II и III триместры беременности, когда растет коагуляционный потенциал крови, а уровень антитромбина III снижается.

Вне беременности пациенткам может быть рекомендован длительный прием антагонистов витамина К (варфарин).

### *Дефицит протеина С*

Протеин С — естественный антикоагулянт, зависимый от витамина К гликопротеин, синтезируется в печени в неактивной форме.

Активированный протеин С — сериновая протеаза, функция которой направлена на инактивацию факторов Va и VIIIa, важный регулятор активности тромбина на поверхности эндотелия. Протеин С активируется при взаимодействии тромбина с тромбомодулином. Эта связь ускоряет образование тромбина в форму активированного протеина С. Активность протеина С усиливается его кофактором — протеином S. Активированный протеин С протеолитически инактивирует факторы Va и VIIIa в присутствии протеина S, фосфолипида (поверхность эндотелия) и кальция, ингибируя дальнейшую активацию тромбина.

В норме уровень протеина С составляет 65–145%. При беременности он несколько повышается и составляет 70–150%, еще больше он повышается в послеродовом периоде.

Врожденный дефицит протеина С обусловлен мутацией гена. Ген протеина С расположен на хромосоме 2. Известно более 150 мутаций гена. Очень часто дефицит протеина С сочетается с мутацией фактора V.

Дефицит протеина С встречаются несколько чаще, чем дефицит антитромбина III, среди больных с тромбозами и тромбоемболиями эту патологию отмечают примерно у 10% больных.

Дефицит протеина С наследуется аутосомно-доминантно. Уровень протеина С у гетерозиготных носителей равен 30–60% от нормы, гомозиготные практически не имеют протеина С и погибают внутриутробно или сразу после рождения.

Наследственный дефицит протеина С может быть 2 типов:

- I тип — снижение количества протеина С;
- II тип — снижение активности протеина С при его нормальном уровне. Клинические проявления дефицита протеина С:
- привычная потеря беременности, мертворождения, плодовые потери (до 27,9%) [115];
- венозные тромбозы и тромбоэмболии в возрасте 20–30 лет любых локализаций;
- некрозы кожи, подкожной клетчатки (особенно при лечении непрямыми антикоагулянтами);
- повышение риска тромбозов при применении оральных контрацептивов;
- практическое отсутствие артериальных тромбозов.

### Дефицит протеина S

Протеин S — неэнзиматический кофактор протеина С в инаktivации факторов Va и VIIIa, обладает своей независимой от протеина С антикоагулянтной активностью.

Протеин S, так же, как и протеин С, зависит от витамина К и синтезируется в печени. В кровообращении он существует в 2 формах — свободного протеина S и связанного с C4-компонентом комплемента. В норме 60–70% протеина S связано с C4-компонентом комплемента — регулятором классического пути системы комплемента. Уровень связывания протеина S с C4-компонентом комплемента определяет содержание свободного протеина S. Только свободная форма протеина S служит кофактором активированного протеина С (APC).

В норме уровень протеина S в плазме составляет 80–120%. При беременности уровень и свободного, и связанного протеина S снижен и составляет 60–80% и ниже в послеоперационном периоде.

Дефицит протеина S наследуется аутосомно-доминантно. Носители мутации гена чаще гетерозиготны, носителей-гомозигот встречают редко. Обнаружено, что ген протеина S расположен на хромосоме 3. В настоящее время известно до 70 мутаций гена протеина S. Наследственный дефицит протеина S может быть 2 типов:

- I тип — снижение уровня свободного протеина S, связанного с C4-компонентом комплемента, в пределах нормы;
- II тип — снижение уровня свободного и связанного протеина S.

По данным исследователей, частота потери беременности составляет 16,5%. Чаще наблюдают мертворождения, чем ранние потери беременности [107, 115].

#### Лечение

Пациенты с дефицитом протеина С и S рефрактерны к гепарину натрия и антиагрегантам. Однако при острых тромботических осложнениях обосновано применение гепарина натрия и затем низкомолекулярных

гепаринов. Как источник протеинов С и S используют свежемороженую плазму в сочетании с гепарином натрия. Вне беременности при тромбофилии длительное время применяют варфарин.

### *Мутация фактора V (лейденовская мутация, резистентность к протеину С)*

Мутация фактора V стала наиболее частой генетической причиной тромбофилии у европейского населения.

Ген фактора V находится в хромосоме 1, рядом с геном антитромбина. Мутация гена ведет к тому, что в факторе V происходит замена аминокислоты аргинина глутамином в позиции 506. Именно эта точка служит местом действия активированного протеина С на фактор V. Вследствие замены аминокислот фактор V не активирует протеин С и в результате этого не происходит деградация факторов Va и VIIIa, а это в свою очередь ведет к тромбозам.

При мутации фактора V возникает пожизненный риск тромбозов, но в более старшем возрасте, чем при дефиците антитромбина III и протеина С и S. Риск тромбозов при резистентности к протеину С чрезвычайно велик. Среди больных с этим осложнением лейденовская мутация составляет 25–40%. При этой мутации риск тромбозов почти в 8 раз выше, чем без мутации, а при гомозиготном носительстве — почти в 90 раз.

Тромбозы чаще возникают в ответ на провоцирующие факторы, одним из которых служит беременность.

По данным М. Kupferminc и соавт. (1999), 25–50% пациенток с отслойкой плаценты носят ген лейденовской мутации [79]. Диагностику лейденовской мутации фактора V чаще проводят путем определения АЧТВ без активированного протеина С и с ним. Если АЧТВ изменяется незначительно при добавлении активированного протеина С, то мы имеем дело с резистентностью к активированному протеину С. Однако у пациенток с подобными акушерскими осложнениями АЧТВ может быть изменено в связи с наличием АФС. Поэтому более рационально определять мутацию гена методом ПЦР.

#### **Лечение**

До настоящего времени нет контролируемых, рандомизированных исследований эффективности лечения носителей этой мутации.

- Острые тромбозы при беременности — гепарин натрия в/в в дозе 10 000–15 000 ЕД каждые 8–12 ч под контролем АЧТВ, курс 5–10 дней с учетом тяжести состояния, затем переходят на низкомолекулярный гепарин — далтепарин натрия в дозе 5000–10 000 МЕ 2 раза в сутки, надропарин кальция в дозе 0,4–0,6 мл 2 раза в сутки; эноксапарин натрия в дозе 40–60 мг 2 раза в сутки [70].
- Осложненное тромбофилией течение беременности и тромбоэмболические осложнения в анамнезе — гепарин натрия в/в или низкомолекулярный гепарин в меньших дозах, чем при наличии тромбоэмболических осложнений [91, 105].

- При отсутствии тромбоэмболических осложнений, но при наличии мутации и тромбофилии — низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах в течение всей беременности [72].
- После родов — гепарин натрия, затем варфарин в течение 2–3 мес после родов, так как это время наибольшего риска тромбоэмболии [110].

### *Мутация гена протромбина q20210A*

Протромбин, или фактор II, под действием факторов X и Xa переходит в активную форму, которая активирует образование фибрина из фибриногена. Полагают, что эта мутация среди наследственных тромбофилий составляет 10–15%, но встречается примерно в 1–9% мутаций без тромбофилии. Среди пациенток с глубокими тромбозами мутацию протромбина обнаруживают у 6–7% [63]. Подобно другим наследственным тромбофилиям, для этой мутации характерны венозные тромбозы различной локализации, риск которых увеличивается в сотни раз при беременности.

Диагностику мутации гена протромбина проводят методом ПЦР. Совсем недавно были опубликованы данные о частом сочетании мутации гена протромбина и фактора V. Для сочетания этих факторов характерны очень ранние тромбозы — в возрасте 20–25 лет — с увеличением тромбоэмболических осложнений при беременности и после родов [55].

Ведение и лечение пациенток с дефектом протромбина такое же, как и пациенток с мутацией фактора V.

### *Гипергомоцистеинемия*

Гипергомоцистеинемия — мультифакторный процесс с вовлечением генетических и негенетических механизмов. Причины гипергомоцистеинемии могут быть наследственными и приобретенными. Наследственные факторы можно разделить на дефицит ферментов и дефицит транспорта.

Гомоцистеин образуется из метионина путем трансметиленовых реакций. Ключевыми в метаболическом пути превращения гомоцистеина служат ферменты цистотионин-*p*-синтетаза и метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) в присутствии кофакторов — пиридоксина и цианкобаламина и, как субстрата, фолиевой кислоты. В результате мутации генов активность этих ферментов снижается и нарушается метаболический путь превращения гомоцистеина, а его содержание в плазме увеличивается.

Снижение в пище содержания пиридоксина, цианкобаламина и фолиевой кислоты вызывает гипергомоцистеинемию не только у гомозиготных носителей, но и у людей без мутации гена MTHFR.

Нормальное содержание гомоцистеина в плазме равно 5–16 мкмоль/л. Повышение уровня гомоцистеина до 100 мкмоль/л сопровождается гомоцистеинурией.

Гипергомоцистеинемия и дефекты развития центральной нервной системы эмбриона хорошо изучены и объясняют, как и почему лечение фолиевой кислотой позволяет снизить их возникновение [57]. Гипергомоцистеинемия связана с такой акушерской патологией, как привычные ранние потери беременности, раннее начало гестоза, отслойка плаценты, задержка внутриутробного развития [79,104]. В то же время I. Martinelli и соавт. (2000) не нашли связи поздней гибели плода с гипергомоцистеинемией [94].

Полагают, что гипергомоцистеинемия может вызвать поражение эндотелия из-за нарушения окислительно-восстановительных реакций, повышения уровня свободных радикалов и снижения уровня оксида азота за счет влияния на активацию коагуляционных факторов (тканевого фактора и фактора XII) и/или ингибиторов свертывания крови.

#### **Лечение**

Достаточно насыщение фолиевой кислотой (не менее 4 мг/сут), цианкобаламином и пиридоксином.

### **Инфекционные причины привычного невынашивания беременности**

Роль инфекционного фактора как причины привычного выкидыша в настоящее время широко дискутируется. Известно, что при первичном инфицировании на ранних сроках беременности возможны несовместимые с жизнью повреждения эмбриона, что ведет к спорадическому самопроизвольному выкидышу. Однако вероятность реактивации инфекции в тот же срок с исходом в повторные потери беременности ничтожно мала. Кроме того, в настоящее время не найдены микроорганизмы, провоцирующие привычный выкидыш. Исследования последних лет показали, что у большинства женщин с привычным выкидышем и наличием хронического эндометрита отмечают превалирование в эндометрии 2–3 и более видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов [4].

По данным В.М. Сидельниковой и соавт., у женщин, страдающих привычным невынашиванием, вне беременности диагноз хронического эндометрита гистологически верифицирован в 73,1% случаев и в 86,7% наблюдали персистенцию условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии, что, безусловно, может служить причиной активации иммуннопатологических процессов [4]. Смешанную персистентную вирусную инфекцию (вирус простого герпеса, Коксаки А, Коксаки В, энтеровирусы 68–71, цитомегаловирус) встречают у больных с привычным выкидышем достоверно чаще, чем у женщин с нормальным акушерским анамнезом. К. Kohut и соавт. (1997) показали, что процент воспалительных изменений в эндометрии и децидуальной ткани у больных с первичным привычным невынашиванием беременности достоверно выше, чем у женщин после выкидыша с наличием в анамнезе как минимум одних своевременных родов [78].

Бактериально-вирусная колонизация эндометрия становится, как правило, следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (системы комплемента, фагоцитоза) полностью элиминировать инфекционный агент, и в то же время возникает ограничение его распространения за счет активации Т-лимфоцитов (Т-хелперов, естественных киллеров) и макрофагов. Во всех перечисленных выше случаях возникает персистенция микроорганизмов, характеризующаяся привлечением в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих различные цитокины. По-видимому, подобное состояние эндометрия препятствует созданию локальной иммуносупрессии в преимплантационный период, необходимой для формирования защитного барьера и предотвращения отторжения наполовину чужеродного плода [14, 17, 77].

В этой связи до беременности у женщин с привычным невынашиванием должен быть исключен диагноз хронического эндометрита. Для постановки или исключения этого диагноза используют биопсию эндометрия на 7–8-й день менструального цикла с проведением гистологического исследования, ПЦР и бактериологического исследования материала из полости матки. При верификации диагноза проводят лечение хронического эндометрита согласно стандартам лечения воспалительных заболеваний органов малого таза.

### **Лечение угрозы прерывания беременности у пациенток с привычным невынашиванием беременности (симптоматическая терапия)**

На ранних сроках беременности при возникновении тянущих, ноющих болей внизу живота и пояснице у женщин с привычным невынашиванием беременности наряду с патогенетической терапией должно быть проведено лечение, направленное на нормализацию тонуса матки. До 12 нед беременности терапия включает:

- полупостельный режим;
- физический и сексуальный покой;
- спазмолитические препараты:
  - ◇ дротаверина гидрохлорид в дозе 40 мг 2–3 раза в сутки в/м или 40 мг 3 раза в сутки внутрь;
  - ◇ папаверина гидрохлорид в дозе 20–40 мг 2 раза в сутки ректально или 40 мг 2–3 раза в сутки внутрь;
  - ◇ препарат магния — в 1 таблетке содержится магния лактат 500 мг (в том числе магний 48 мг) в сочетании с пиридоксином 125 мг; средняя суточная доза 4 таблетки — по 1 таблетке утром и днем и 2 таблетки вечером.

Длительность лечения устанавливают индивидуально в зависимости от симптомов угрозы прерывания беременности.

При наличии частичной отслойки хориона или плаценты (до 20 нед беременности) наряду со спазмолитической проводят гемостатическую

терапию препаратами кальция в дозе 1000 мг/сут, этамзилатом натрия в дозе 250 мг 3 раза в сутки внутрь или, при выраженном кровотечении, по 250 мг 3 раза в сутки в/м.

При обильных кровянистых выделениях с гемостатической целью применяют транексамовую кислоту в/в капельно по 5–10 мл/сут на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида с последующим переходом на таблетки в дозе 250 мг 3 раза в сутки до прекращения кровянистых выделений.

При образовании ретрохориальных и ретроплацентарных гематом в стадии организации используют комплексный препарат, содержащий бромелайн 45 мг, папаин 60 мг, панктеатин 100 мг, химотрипсин 1 мг, трипсин 24 мг, альфа-амилазу 10 мг, липазу 10 мг, аскорбиновую кислоту + рутозид 50 мг по 3 таблетки 3 раза в сутки за 30 мин до еды, курс 14 дней.

При возникновении выраженных тонических сокращений матки в срок 16–20 нед беременности при неэффективности спазмолитических препаратов применяют индометацин ректально или перорально в дозе не более 200 мг/сут, на курс не более 1000 мг: 1-й день — 200 мг (по 50 мг 4 раза в сутки в таблетках или по 1 свече 2 раза в сутки), 2–3-й день по 50 мг 3 раза в сутки, 4–6-й день по 50 мг 2 раза в сутки, 7–8-й день — 50 мг на ночь.

## Прогноз

По данным отделения профилактики и терапии невынашивания беременности Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, при выявлении причины, коррекции нарушений вне беременности, мониторинге во время беременности рождение жизнеспособных детей у пар с привычным невынашиванием достигает 95–97%. По данным мировой литературы, положительные результаты составляют около 70%.

### Рекомендуемая литература

Кулаков В.И., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А. Профилактика, диагностика и лечение невынашивания беременности. Информационное письмо. — М., 2003.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Гениевская М.Г., Долгушина Н.В., Мищенко А.Л. Антифолиевый синдром в акушерской практике. — М. : РУССО, 2000.

Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М. : Триада-Х, 2000.

Сидельникова В.М., Агаджанова А.А. Профилактика и терапия аутоиммунных нарушений у женщин с привычным невынашиванием беременности: пособие для врачей. — М., 2002.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Привычное невынашивание беременности» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**



# РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИЯ

Резус-иммунизация во время беременности — появление у беременной женщины резус-антител в ответ на попадание в кровотоки фетальных эритроцитарных резус-антигенов.

**МКБ-10:** • **O36.0** Резус-иммунизация, требующая предоставления медицинской помощи матери • **P55** Гемолитическая болезнь плода и новорожденного • **P55.0** Резус-изоиммунизация плода и новорожденного.

## Профилактика

Состоит в использовании анти-Rh0(D)-иммуноглобулина во время беременности в срок 28, 34 нед и в первые 72 ч после родов, а также после абортов, амниоцентеза, операции при внематочной беременности с целью блокирования иммунного ответа у несенсибилизированных резус-отрицательных женщин (подробнее о профилактике см. ниже).

## Эпидемиология

95% всех клинически значимых случаев гемолитической болезни плода обусловлены несовместимостью именно по резус (Rh)-фактору, 5% — по системе АВ0. Известна сенсибилизация и по другим эритроцитарным антигенам (описано более 10 изосерологических систем) — Kell, Kidd, Duffy, Лютеран, Льюис, MNSs, Pp и др., однако сенсибилизация по описанным антигенам встречается крайне редко.

Резус-фактор — система аллогенных эритроцитарных антигенов человека, не зависящая от факторов, обуславливающих группу крови (системы АВ0), и других генетических маркеров.

Выделяют 6 основных антигенов Rh. Для обозначения этой системы антигенов в равной мере используют 2 номенклатуры: номенклатуру Винера и номенклатуру Фишера–Рейса.

Согласно номенклатуре Винера, антигены Rh обозначают символами Rh<sub>0</sub>, rh<sup>I</sup>, rh<sup>II</sup>, Hr<sub>0</sub>, hr<sup>I</sup>, hr<sup>II</sup>.

Классификация Фишера–Рейса основана на предположении о наличии в Rh-хромосоме 3 мест для 3 генов, определяющих резус-фактор. В настоящее время обозначение антигенов по Фишеру–Рейсу рекомендовано экспертным комитетом по биологическим стандартам ВОЗ. Каждый генный комплекс состоит из 3 антигенных детерминант: D или отсутствие D, C или c, E или e в различных комбинациях. Существование антигена d до настоящего времени не подтверждено, так как не

имеется гена, отвечающего за синтез указанного антигена. Несмотря на это, символ  $d$  применяется в иммуногематологии для обозначения факта отсутствия антигена  $D$  на эритроцитах при описании фенотипов.

Нередко используются две номенклатуры одновременно. В этом случае символы одного из обозначений помещают в скобки, например  $Rh_0(D)$  [6, 7].

Таким образом, известно 6 генов, контролирующих синтез резус-фактора, и существуют, по крайней мере, 36 возможных генотипов системы резус. Однако фенотипически может обнаруживаться меньшее число антигенов (5, 4, 3), что зависит от числа гомозиготных локусов у индивидуума. Антиген  $Rh_0(D)$  — основной антиген системы резус, имеющий наибольшее практическое значение. Он содержится на эритроцитах 85% людей, проживающих в Европе. Именно на основании наличия на эритроцитах антигена  $Rh_0(D)$  выделяют резус-положительный тип крови. Кровь людей, эритроциты которых лишены этого антигена, относят к резус-отрицательному типу. Антиген  $Rh_0(D)$  в 1,5% случаев встречается в слабо выраженном генетически обусловленном варианте — разновидности  $D_u$ .

Лица с резус-положительной кровью могут быть гомозиготными ( $DD$ ) и гетерозиготными ( $Dd$ ), что имеет следующее практическое значение [2]:

- Если отец гомозиготен ( $DD$ ), что отмечается у 40–45% всех резус-положительных мужчин, то доминантный ген  $D$  всегда передается плоду. Следовательно, у резус-отрицательной женщины ( $dd$ ) плод будет  $Rh$ -положительным в 100% случаев.
- Если отец гетерозиготен ( $Dd$ ), что отмечается у 55–60% всех резус-положительных мужчин, то плод может быть резус-положительным в 50% случаев, так как возможно наследование и доминантного, и рецессивного гена.

Таким образом, у женщины с резус-отрицательной кровью при беременности от мужчины с резус-положительной кровью в 55–60% случаев плод будет иметь резус-положительную кровь. Определение гетерозиготности отца представляет определенные трудности и не может быть внедрено в рутинную практику. Поэтому беременность у женщины с резус-отрицательной кровью от мужчины с резус-положительной кровью следует вести как беременность плодом с резус-положительной кровью.

Приблизительно 1–1,5% от всех беременностей у женщин с резус-отрицательной кровью первая беременность осложняется эритроцитарной сенсibilизацией в процессе гестации [2, 6], после родов этот процент возрастает до 10%. Эта частота существенно снижается при использовании анти- $Rh_0(D)$ -иммуноглобулина.

### **Механизм резус-иммунизации**

Иммунные антирезус-антитела появляются в организме в ответ на попадание резус-антигена либо после переливания резус-несовместимой крови, либо после родоразрешения резус-положительным плодом. Наличие в крови резус-отрицательных лиц антирезус-антител указывает на сенсibilизацию организма к резус-фактору.

Первичным ответом матери на попадание в кровоток резус-антигенов является выработка IgM-антител, которые не проникают через плацентарный барьер к плоду из-за большой молекулярной массы. Первичный иммунный ответ после попадания D-антигена в кровотоки матери проявляется через определенное время, которое составляет от 6 нед до 12 мес. При повторном попадании резус-антигенов в сенсibilизированный организм матери происходит быстрая и массивная продукция IgG, которые вследствие низкой молекулярной массы способны проникать через плацентарный барьер. В половине случаев для развития первичного иммунного ответа достаточно попадания 50–75 мл эритроцитов, а для вторичного — 0,1 мл [5–7].

Сенсibilизация организма матери усиливается по мере продолжающегося действия антигена.

Проходя через плацентарный барьер, резус-антитела разрушают эритроциты плода, вызывая гемолитическую анемию и образование в большом количестве непрямого билирубина (желтуха). В результате возникает компенсаторное экстрамедуллярное кроветворение, очаги которого локализуются преимущественно в печени плода и неизбежно приводят к нарушению ее функций. Развиваются портальная гипертензия, гипопроотеинемия, водянка плода, т.е. комплекс нарушений, называемый эритробластозом плода.

При гемолизе в организме у плода повышается концентрация билирубина. Развивается гемолитическая анемия и, как результат, стимулируется синтез эритропоэтина. Когда образование в костном мозге эритроцитов не может компенсировать их разрушение, возникает экстрамедуллярное кроветворение в печени, селезенке, надпочечниках, почках, плаценте и слизистой оболочке кишечника плода. Это приводит к обструкции портальной и пуповинной вен, портальной гипертензии, нарушению белковосинтезирующей функции печени. Снижается коллоидно-осмотическое давление крови, результатом чего является отек.

Тяжесть анемии плода зависит от количества циркулирующих IgG, сродства материнских IgG к плодовым эритроцитам, плодовой компенсации анемии.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (синоним — эритробластоз плода) классифицируется по 3 степеням в зависимости от тяжести гемолиза и способности плода компенсировать гемолитическую анемию без развивающихся гепатоцеллюлярных поражений, портальной обструкции и генерализованного отека [34].

Выделяют гемолитическую болезнь легкой степени (половина всех больших плодов), средней степени (25–30%) и тяжелой степени (20–25%).

При легкой степени заболевания концентрация гемоглобина в пуповинной крови 120 г/л и выше (норма к родам 160–180 г/л), при гемолитической болезни средней степени — 70–120 г/л, при тяжелой — ниже 70 г/л.

В отечественной практике используют систему оценки тяжести гемолитической болезни новорожденного, представленную в табл. 1 [7].

**Таблица 1.** Система оценки тяжести гемолитической болезни новорожденного

Клинические признаки	Степень тяжести гемолитической болезни		
	I	II	III
Анемия (Hb в пуповинной крови)	150 г/л (> 15 г%)	149–100 г/л (15,1–10,0 г%)	100 г/л (10 г%)
Желтуха (билирубин в пуповинной крови)	85,5 мкмоль/л (< 5,0 мг%)	85,6–136,8 мкмоль/л (5,1–8,0 мг%)	136,9 мкмоль/л (8,1 мг%)
Отечный синдром	Пастозность подкожной клетчатки	Пастозность и асцит	Универсальный отек

### Резус-иммунизация во время первой беременности

- До родов резус-иммунизация во время первой беременности имеет место у 1% резус-отрицательных женщин, беременных резус-положительным плодом.
- Риск возрастает с увеличением срока беременности.
- Эритроциты проникают через плацентарный барьер в 5% случаев в течение I триместра, в 15% — в течение II триместра и в 30% — в конце III триместра. Однако в подавляющем большинстве случаев количество попадающих в кровь матери клеток плода невелико и недостаточно для развития иммунного ответа.
- Риск возрастает при использовании инвазивных процедур и при прерывании беременности.
- Плодово-материнское кровотечение при амниоцентезе во II и III триместрах отмечают у 20% беременных, а при самопроизвольных или искусственных абортах — у 15%.

### Резус-иммунизация во время родов

Резус-иммунизация матери — следствие попадания эритроцитов плода в кровотоки матери во время родов. Однако и после родов изоиммунизация наблюдается лишь у 10–15% резус-отрицательных женщин, рожающих резус-положительных детей.

Факторы, влияющие на возникновение резус-иммунизации при первой беременности и первых родах:

- объём плодово-материнской трансфузии: чем больше антигенов попадает в кровотоки, тем выше вероятность иммунизации. При плодово-материнском кровотечении менее 0,1 мл вероятность иммунизации составляет менее 3%, от 0,1 до 0,25 мл — 9,4%, 0,25–3,0 мл — 20%, более 3 мл — до 50%;
- несовпадение матери и плода по системе АВ0. Если беременная имеет группу крови 0, а отец — А, В или АВ, то частота резус-изоиммунизации снижается на 50–75%;

- наличие в течение данной беременности травматизации плаценты при амниоцентезе, а также кровотечений при нормальном и низком расположении плаценты, ручном отделении плаценты и выделении последа, кесаревом сечении;
- генетические особенности иммунного ответа: около 1/3 женщин не иммунизируются резус-антигеном во время беременности.

Если у женщины беременность не первая, на повышение риска резус-иммунизации, помимо указанных выше факторов, влияют самопроизвольный и/или искусственный аборт, операции по удалению плодного яйца при внематочной беременности.

К факторам риска резус-иммунизации, не связанным с беременностью, относятся переливание резус-несовместимой крови (по ошибке или без определения резус-фактора), использование одного шприца наркоманами.

## Скрининг

Состоит из определения группы крови и резус-фактора [37]. Его следует проводить всем женщинам, планирующим беременность. У женщины с резус-отрицательной кровью проводят исследование группы крови и резус-фактора партнера.

## Диагностика

### *Тщательный сбор и анализ анамнеза*

I. Определение группы крови, резус-фактора супругов, резус-антител.

II. Оценка анамнестических факторов риска резус-иммунизации (табл. 2).

1. Факторы, связанные с предыдущими беременностями:

- ✦ внематочная беременность;
- ✦ прерывания беременностей (самопроизвольный выкидыш, искусственный аборт, антенатальная гибель плода);

**Таблица 2.** Факторы риска резус-иммунизации

Факторы риска иммунизации	Риск иммунизации, %
Самопроизвольный аборт	3–4
Искусственный аборт	2–5
Внематочная беременность	< 1
Беременность доношенного срока до родоразрешения	1–2
Роды (при совместимости по АВ0-системе)	16
Роды (при АВ0-несовместимости)	2–3,5
Амниоцентез	1–3
Переливание резус-положительной крови	90–95

- ❖ инвазивные процедуры в течение предыдущих беременностей (амниоцентез, кордоцентез);
- ❖ кровотечения в течение предыдущих беременностей (отслойка нормальной и низко расположенной плаценты, травмы живота, таза);
- ❖ особенности родоразрешения (кесарево сечение, ручное обследование послеродовой матки, ручное отделение плаценты и выделение последа);
- ❖ проведение профилактики резус-иммунизации в течение предыдущих беременностей или в послеродовом периоде (каким препаратом, в каких дозах).

## 2. Факторы, не связанные с беременностью:

- ❖ Гемотрансфузии без учета резус-фактора, использование одного шприца наркоманами.

III. Информация о предыдущих детях или исходах предыдущих беременностей, особый акцент ставится на тяжести гемолитической болезни у предыдущего ребенка.

- В связи с возрастающим риском для плода при последующей беременности важно выяснить, на каком гестационном сроке проявились признаки гемолитической болезни у предыдущего ребенка и тяжесть гемолитической болезни новорожденного.
- Особенности терапии предыдущего ребенка, в частности, проводилось ли заменное переливание крови (сколько раз) или фототерапия, косвенно указывают на степень гипербилирубинемии и анемии.

## Оценка резус-иммунизации беременной

- Если мать и отец имеют резус-отрицательную кровь, нет необходимости в дальнейшем динамическом определении уровней антител.
- В случае, когда беременная с резус-отрицательной кровью имеет партнера с резус-положительной кровью, следующим этапом должно стать определение титра антител в динамике.
- Наличие информации о предыдущих титрах антител необходимо для решения вопроса о том, имелась ли иммунизация до настоящего момента или она развилась при данной беременности.
- Редкая причина сенсibilизации (около 2% от всех случаев), называемая «бабушкиной теорией», — сенсibilизация женщины с резус-отрицательной кровью при рождении, обусловленная контактом с резус-положительными эритроцитами ее матери.
- Определение класса антител: IgM (полные антитела) не представляют при беременности риска для плода, IgG (неполные антитела) могут вызывать гемолитическую болезнь плода, поэтому при их обнаружении необходимо определение титра антител.

При наличии предшествующей иммунизации гемолитическая болезнь плода может развиваться и при первой беременности.

## Специальные методы исследования

Наиболее распространенным методом выявления антител — прямая и непрямая пробы Кумбса с применением антиглобулиновой сыворотки. Об активности антител принято судить по их титру, однако титр и активность не всегда совпадают.

По серологическим свойствам антитела делят на полные, или солевые, агглютинины и неполные. Полные антитела характеризуются способностью агглютинировать эритроциты, находящиеся в солевой среде. Они обычно выявляются на ранних стадиях иммунного ответа и относятся к фракции IgM. Молекулы полных антител имеют большой размер. Относительная молекулярная масса полных антител равна 1 000 000, что препятствует их прохождению через плацентарный барьер. Поэтому они не играют существенной роли в развитии гемолитической болезни у плода. Неполные антитела (блокирующие и агглютинирующие) реагируют с эритроцитами в коллоидной среде, сыворотке, альбумине. Они относятся к фракциям IgG и IgA. Блокирующие антитела сенсibiliзируют эритроциты без их агглютинации.

Резус-сенсibiliзация определяется при титре 1:4 и более. При беременности, осложнившейся резус-сенсibiliзацией, титр антител используется для оценки риска гемолитической болезни плода [39].

Риск для плода является значимым при титре антител 1:16 и более и указывает на необходимость амниоцентеза, в связи с тем что однажды обнаруженный титр материнских антител 1:16 определяет риск внутриутробной смерти плода в 10% случаев [6,7].

Титр непрямой пробы Кумбса 1:32 и более является значимым. Определение уровня антител необходимо проводить в одной и той же лаборатории.

Критический уровень титра должен быть определен для каждой лаборатории (он означает, что в результате гемолитической болезни не произошла гибель плода за 1 нед до родов, если титр не превышал критический уровень). По данным разных авторов, критический уровень антител колеблется в пределах 1:16 — 1:32 и выше.

Титр материнских антител в совокупности с данными акушерского анамнеза позволяет прогнозировать тяжесть гемолитической болезни плода во время беременности приблизительно в 62% случаев.

При использовании амниоцентеза и ультразвуковой диагностики точность прогнозирования повышается до 89%.

В стадии разработки находятся методики определения резус-фактора плода антенатально (во время беременности) по циркуляции в крови матери плодового резус D-гена методом полимеразной цепной реакции [15, 20, 30]. При успешном внедрении методики появится возможность не проводить диагностических, профилактических и лечебных мероприятий у матерей, плоды которых резус-отрицательны.

## **Ведение беременных (общие положения)**

### **Ведение неиммунизированных беременных**

- Титр антител должен определяться ежемесячно.
- В случае обнаружения на любом сроке беременности резус-анти-D-антител беременную следует вести как беременную с резус-иммунизацией.
- При отсутствии изоиммунизации беременной вводят анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулин на 28-й неделе беременности.
- Если в 28 нед проводилась профилактика анти-D-иммуноглобулином, то определение антител в крови беременной не имеет клинического значения.

### **Ведение резус-иммунизированных (сенсibilизированных) беременных** **Неинвазивные методы оценки тяжести состояния плода**

#### **Ультразвуковая диагностика**

Наиболее точно при УЗИ ставится диагноз отечной формы гемолитической болезни плода [3, 8]. При отсутствии водянки нет достоверных критериев, которые позволили бы обнаружить признаки тяжелой анемии у плода.

При выраженной водянке плода отмечают:

- гидроперикард (один из ранних признаков);
- асцит и гидроторакс в сочетании с многоводием — очень неблагоприятный прогностический признак;
- кардиомегалия;
- отек кожи головы (особенно выражен) и кожи конечностей;
- плохая сократимость и утолщенные стенки желудочков сердца;
- увеличение эхогенности кишечника из-за отека его стенок;
- гипертрофированная и утолщенная от отека плацента, структура плаценты гомогенная;
- необычная поза плода, известная как «поза Будды», при которой позвоночник и конечности плода отведены от раздутого живота;
- общее снижение двигательной активности, которое характерно для плода, страдающего тяжелой гемолитической болезнью.

На тяжесть гемолитической болезни плода указывают следующие ультразвуковые признаки [2, 8]:

- расширение вены пуповины (более 10 мм), в том числе увеличение диаметра ее внутрипеченочного отдела;
- увеличение вертикального размера печени (по сравнению с гестационной нормой);
- утолщение плаценты (на 0,5–1,0 см и более);
- увеличение скорости кровотока в нисходящей части аорты плода (скорость изменяется обратно пропорционально уровню фетального гемоглобина) [45];
- увеличение максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода.



При анемии отмечается значительное повышение скорости кровотока в средней мозговой артерии, которое коррелирует с тяжестью анемии [44], чувствительность метода 100%, ложноположительные результаты 12% в прогнозировании анемии плода средней и тяжелой степени. Скорость кровотока 1,69 МоМ указывает на тяжелую анемию у плода, 1,32 МоМ — на анемию средней степени, не требующую переливания крови [31]. По данным других исследователей, диагностическая ценность этого параметра нуждается в дальнейшем изучении [19].

С целью определения первых признаков гемолитической болезни плода ультразвуковое исследование целесообразно производить, начиная с 18–20-й нед. До этого срока ультразвуковые признаки ГБП, как правило, не определяются. Повторное УЗИ производится в 24–26 нед, 30–32 нед, 34–36 нед и непосредственно перед родоразрешением. У каждой беременной сроки повторных исследований вырабатываются индивидуально. При необходимости интервал между исследованиями сокращается до 1–2 нед, а при тяжелых формах ГБП УЗИ проводятся каждые 1–3 дня.

В некоторых ситуациях ультразвуковой метод является единственно возможным для наблюдения за состоянием плода; в частности, при подтекании околоплодных вод, отсутствии технических возможностей для проведения амниоцентеза и кордоцентеза, при загрязнении околоплодных вод кровью или меконием, при отказе пациентки от инвазивных процедур [3].

Функциональное состояние плода у беременных с резус-сенсбилизацией оценивают, используя кардиотокографию и биофизический профиль плода, которые целесообразно проводить в амбулаторных условиях, начиная с 30–32 нед беременности до родоразрешения. При наличии признаков хронической гипоксии мониторинг необходимо проводить ежедневно с целью раннего выявления ухудшения состояния плода.

При КТГ отмечаются характерные для гипоксии плода изменения, степень выраженности которых увеличивается по мере нарастания тяжести гемолитической болезни плода. Регистрация при КТГ кривой «синусоидального» типа свидетельствует о наличии отечной формы гемолитической болезни и крайне тяжелом состоянии плода.

■ При выявлении иммунизации в значимых титрах у ранее не иммунизированной беременной следующим этапом диагностики является амниоцентез. Амниоцентез позволяет диагностировать тяжесть гемолитической анемии у плода, так как концентрация билирубина в околоплодных водах отражает интенсивность происходящего гемолиза.

#### **Показания к проведению амниоцентеза**

- отягощенный акушерский анамнез (анте-, интра- или постнатальная гибель детей от тяжелых форм ГБ);
- наличие детей, перенесших заменное переливание крови (ЗПК) в связи с ГБ;
- обнаружение УЗ маркеров ГБП;
- уровень титра антител 1:16 и выше [1, 7].

Учитывая, что гемолитическая болезнь плода редко развивается до 22–24 нед беременности, проведение амниоцентеза до этого срока нецелесообразно.

Методом выбора является проведение амниоцентеза под ультразвуковым контролем для предотвращения травматизации плаценты или пуповины [4]. При травме возникает кровотечение у плода и матери, что увеличивает степень иммунизации.

Полученную амниотическую жидкость (10–20 мл) быстро переносят в темный сосуд и после центрифугирования и фильтрования подвергают спектрофотометрическому анализу.

### **Спектрофотометрия**

Метод, используемый для идентификации и количественного анализа веществ. В основе метода лежит зависимость оптической плотности (ОП) раствора вещества от длины волны проходящего через него света.

В норме изменение ОП амниотической жидкости в зависимости от длины волны проходящего света представляет собой плавную кривую с максимальным поглощением на короткой волне. Если содержание билирубина в амниотической жидкости повышено, показатели ОП дают пик поглощения на длине волны 450 нм, причем размер пика пропорционален содержанию пигмента. Величина отклонения – дельта ОП (дельта ОП-450) — разница между полученным показателем и величиной ОП на графике поглощения нормальной амниотической жидкости на той же длине волны (450 нм). Дельта ОП-450 прямо пропорциональна повышению концентрации производных билирубина в околоплодных водах.

Примеси, которые являются причиной низкого пика и могут исказить вид кривой: кровь дает острые пики при 415, 540 и 580 нм, меконий дает пик поглощения при 412 нм.

Предложены и используются различные системы для оценки спектрофотограмм – шкала Лили [29], шкала Фреда и др. Они позволяют определить тяжесть заболевания у плода и выбрать правильную тактику ведения пациентки — консервативный метод, досрочное родоразрешение или внутриутробные трансфузии. Однако по шкале Лили можно прогнозировать тяжесть гемолитической болезни в III триместре беременности, во II триместре чувствительность низкая. Кроме того, можно диагностировать либо очень тяжелые поражения плода, либо слабые, начальные признаки.

Выделяют 3 прогностические зоны (по шкале Лили) [29].

- Зона I (нижняя). Плод обычно не имеет повреждений и рождается с содержанием гемоглобина в пуповинной крови выше 120 г/л (норма 165 г/л). Подобная ситуация не требует досрочного родоразрешения.
- Зона II (средняя). Досрочное родоразрешение не проводят, пока уровень билирубина не повысится до границы опасной III зоны либо плод не достигнет 32 нед беременности. Уровень гемоглобина

в пуповинной крови обычно составляет 80–120 г/л. Досрочное родоразрешение показано в следующих случаях:

- ◇ легкие плода зрелые;
  - ◇ предыдущая внутриутробная смерть плода произошла в те же сроки;
  - ◇ резкое повышение дельта ОП-450 до 0,15 и выше.
- Зона III (верхняя). Возможна антенатальная гибель плода в течение 7–10 дней. Следует провести трансфузию крови, а при отсутствии такой возможности — родоразрешение. Уровень гемоглобина пуповинной крови обычно ниже 90 г/л. Опускающаяся кривая ОП-450 нм после 2-го или 3-го исследований — хороший прогностический признак. Если показатели дельта ОП-450 нм попадают в зону I, дальнейшие вмешательства не требуются.

Величину ОПБ можно также определять, используя фотоэлектроколориметр (ФЭК). Применяя ФЭК с длиной волны 450 нм, околоплодные воды можно исследовать начиная с 34–35 нед гестации. Уровень оптической плотности билирубина менее 0,1 отн.ед. свидетельствует об отсутствии заболевания плода. Повышение ОПБ происходит при развитии ГБ: значения 0,1–0,15 указывают на легкую степень заболевания, 0,15–0,2 — среднюю, ОПБ более 0,2 с большой вероятностью позволяет предположить наличие тяжелой формы ГБП, что указывает на необходимость родоразрешения.

Концентрация билирубина — не прямой показатель гемолиза и анемии у плода. Более точную информацию можно получить при исследовании непосредственно крови плода, полученной при кордоцентезе.

Кровь из пуповины берут аспирационной иглой, вводимой трансабдоминально под ультразвуковым контролем.

Метод позволяет определить следующие показатели у плода [1]:

- группу крови и резус-фактор;
- гемоглобин и гематокрит;
- антитела, связанные с фетальными эритроцитами (прямая реакция Кумбса);
- билирубин;
- количество ретикулоцитов;
- уровень сывороточного белка;
- КОС.

Если у плода резус-отрицательная кровь, дальнейшее исследование на протяжении беременности не проводят. Кордоцентез особенно важен у женщин с предшествующей резус-иммунизацией, когда уровень антител не может служить критерием оценки тяжести гемолитической болезни плода (при высоких титрах антител плод, тем не менее, может быть резус-отрицательным).

В большинстве случаев ультразвуковая диагностика, оценка скорости кровотока в средней мозговой артерии, результаты амниоцентеза и кордоцентеза позволяют выработать правильную тактику ведения пациентки. План ведения зависит от срока беременности, состояния

плода и уровня перинатальной службы в данном учреждении (возможность проведения внутриматочных гемотрансфузий и выхаживания недоношенных детей).

### **Тактика ведения беременности в зависимости от полученных результатов обследования**

- В срок беременности более 34 нед при наличии у пациентки дельта ОП-450 нм в зоне III или уровня фетального гематокрита ниже 30%, а также при ультразвуковых признаках водянки плода должно быть предпринято родоразрешение.
- В гестационный срок менее 34 нед при аналогичных показателях требуется либо внутриматочная гемотрансфузия, либо родоразрешение.

Окончательное решение должно быть принято на основании оценки зрелости легких плода, данных акушерского анамнеза и нарастания уровня билирубина в амниотической жидкости и возможностей перинатальной службы. Если нет условий для проведения внутриматочных гемотрансфузий, следует провести профилактику респираторного дистресс-синдрома кортикостероидами в течение 48 ч. Родоразрешение может быть предпринято спустя 48 ч после введения первой дозы кортикостероидов. Необходимо помнить, что после введения кортикостероидов снижаются показатели дельты 459 нм, при этом врач не должен считать это признаком улучшения течения заболевания.

Если срок гестации менее 34 нед, легкие плода незрелые и есть возможность для проведения внутриматочных гемотрансфузий, то приступают к их проведению.

### **Методы проведения внутриматочных гемотрансфузий**

Существуют 2 метода проведения внутриматочных гемотрансфузий: внутрибрюшинная — введение эритроцитной массы непосредственно в брюшную полость плода (метод в настоящее время практически не используется); внутрисосудистая — введение эритроцитной массы в вену пуповины [9, 23, 32, 33, 36, 43].

Внутрисосудистая гемотрансфузия является методом выбора в связи с меньшим риском осложнений и возможностью контроля за тяжестью анемии и эффективностью лечения. Кроме того, при внутрисосудистой гемотрансфузии возможен больший интервал между трансфузиями и роды могут быть отсрочены до достижения плодом более зрелого гестационного возраста [38].

#### **Внутрисосудистая гемотрансфузия**

**Техника.** Под контролем УЗИ определяют положение плода и место пункции вены пуповины. Иглой 20-го или 22-го калибра трансабдоминально под контролем УЗИ пунктируют пупочную вену недалеко от места отхождения ее от плаценты. С целью обездвиживания плода внутрисосудисто (через пупочную вену) или внутримышечно плоду вводят миорелаксанты [13, 28].

Гемотрансфузию проводят с начальной скоростью 1–2 мл/мин, постепенно доводя скорость до 10 мл/мин. До и после гемотрансфузии эритроцитной массы определяют гематокрит плода. Конечный гематокрит определяет адекватность гемотрансфузии. Желательный конечный гематокрит (после трансфузии) — 45%. При тяжелой анемии плода с гематокритом ниже 30% трансфузии позволяют поддерживать гематокрит на уровне, близком к нормальному для данного гестационного возраста (45–50%).

Требования к эритроцитной массе [22]: группа крови 0, резус-отрицательная, тестированная и негативная на вирус гепатита В, С, цитомегаловирус и ВИЧ, совместимая с матерью и плодом, отмытая в физиологическом растворе для сведения к минимуму риска вирусного заражения.

Интервал между трансфузиями зависит от посттрансфузионного гематокрита и составляет в среднем 2–3 нед [38].

Внутрисудистая гемотрансфузия обеспечивает:

- подавление продукции фетальных эритроцитов (в ответ на меньшее количество резус-положительных клеток снижается стимуляция материнской иммунной системы);
- пролонгировать беременность до более зрелого гестационного возраста плода и предотвратить осложнения, связанные с глубокой недоношенностью.

Осложнения [12, 18, 35]:

- гибель плода (в отсутствие водянки плода в 0–2% случаев, при водянке плода в 10–15% случаев);
- брадикардия у плода в 8% случаев;
- амнионит в 0,5% случаев;
- кровотечение из места пункции в 1% случаев;
- преждевременный разрыв плодных оболочек в 0,5% случаев.

Оценить осложнения непросто в связи с тем, что лечению подвергаются тяжело больные плоды.

Прогрессирование или регресс водянки плода может быть прослежен при УЗИ, позволяющем определить показания для повторной трансфузии. В 60–70% случаев через 2–3 нед требуется повторная трансфузия [45]. Амниоцентез имеет малую ценность после проведения внутриматочной гемотрансфузии, когда околоплодные воды обычно загрязнены кровью. При этом возможно ложное повышение уровня билирубина в амниотической жидкости.

Роды должны быть предприняты только тогда, когда риск, связанный с преждевременными родами, меньше риска, связанного с внутриматочной трансфузией. В типичных случаях это происходит к 34-й неделе гестации [11, 35]. Кесарево сечение является оптимальным методом родоразрешения при водянке и тяжелой анемии у плода, когда имеется высокий риск нарушения его состояния в родах. Во время родов должна присутствовать неонатальная бригада, имеющая в своем распоряжении кровь для заменного переливания.

## Профилактика резус-иммунизации

Внедрение в практику анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулина явилось одним из самых крупных достижений в акушерстве за несколько последних десятилетий [10, 16, 17].

**Механизм действия.** Доказано, что если антиген и его антитело инъектировать вместе, то не отмечается иммунного ответа при условии адекватной дозы антител. По тому же принципу анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулин (антитело) защищает от иммунной реакции, когда резус-отрицательная женщина подвергается действию Rh(+) [D(+)] клеток плода (антиген). Анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулин не оказывает отрицательного действия на плод и новорожденного. Анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулин не защищает от сенсибилизации другими антигенами системы резус (помимо кодируемых генами D, C и E), но риск гемолитической болезни плода, вызванный антителами к антигенам системы Kell, Duffy, Kidd и др., значительно ниже.

Доза, равная 300 мкг анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулина, введенного в 28 нед беременности, позволяет уменьшить риск изоиммунизации в течение первой беременности с 1,5 до 0,2% [14]. Поэтому в 28 гестации все резус-отрицательные неиммунизированные беременные (отсутствуют антитела), когда отец плода резус-положительный, должны получать профилактически 300 мкг анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулина [16, 27].

Если профилактика во время беременности в сроке 28 нед не была проведена, то каждой неиммунизированной женщине с резус-отрицательной кровью в пределах 72 ч после родов при рождении ребенка с резус-положительной кровью вводится 300 мкг (1500 МЕ) анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулина [17]. Такой же тактики придерживаются, если по тем или иным причинам резус-принадлежность ребенка не может быть определена.

Назначение анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулина резус-отрицательным неиммунизированным женщинам во время беременности необходимо после проведения процедур, сопровождающихся опасностью плодово-материнской трансфузии [14, 41]:

- искусственного прерывания беременности или самопроизвольного аборта;
- эктопической беременности;
- эвакуации пузырного заноса;
- амниоцентеза (особенно трансплацентарного), биопсии хориона, кордоцентеза;
- кровотечения во время беременности, обусловленного преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты или предлежанием плаценты;
- закрытой травмы брюшины матери (автокатастрофа);
- наружного поворота при тазовом предлежании;
- внутриутробной гибели плода;

- случайного переливания резус-положительной крови резус-отрицательной женщине;
- трансфузии тромбоцитов.

При сроке беременности до 13 нед доза анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулина составляет 50–75 мкг, при сроке более 13 нед — 300 мкг.

#### **Введение анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулина**

Анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулин вводят внутримышечно в дельтовидную или ягодичную мышцу, строго, в противном случае при попадании в подкожную жировую клетчатку всасывание будет отсроченным. Стандартная доза 300 мкг (1500 МЕ) анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулина перекрывает плодово-материнское кровотечение в объеме 30 мл цельной резус-положительной крови или 15 мл эритроцитов плода [42].

#### **Коррекция дозы анти-Rh<sub>0</sub>-иммуноглобулина**

Требуется при подозрении на значительное плодово-материнское кровотечение.

С помощью теста Клейхауэра–Бетке (Kleihauer–Betke) устанавливают количество фетальных эритроцитов в материнской циркуляции. Если объем плодово-материнского кровотечения не превышает 25 мл, вводят 300 мкг анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулина (стандартная доза), при объеме 25–50 мл — 600 мкг [26].

Непрямой тест Кумбса позволяет определить свободно циркулирующие анти-D-антитела или Rh-иммуноглобулин. Если введено необходимое количество анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулина, то на следующий день определяется положительный непрямой тест Кумбса (избыток свободных антител).

Необходимо увеличить дозу анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулина при [24, 25]:

- кесаревом сечении;
  - предлежании плаценты;
  - преждевременной отслойке плаценты;
  - ручном отделении плаценты и выделении последа.
- Профилактика может быть неэффективной в следующих ситуациях:
- введенная доза слишком мала и не соответствует объему плодово-материнского кровотечения;
  - доза введена слишком поздно. Анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулин эффективен, если используется в пределах 72 ч после родов или воздействия резус-положительных клеток на организм матери;
  - пациентка уже была иммунизирована, но уровень антител при этом меньше, чем это необходимо для лабораторного определения;
  - введен нестандартный анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулин (недостаточной активности) для нейтрализации фетальных эритроцитов, проникших в организм матери.

### **Обучение пациента**

Каждая женщина должна знать свою группу крови и резус-фактор, а также группу крови и резус-фактор партнера до наступления беременности.

Все женщины с резус-отрицательной кровью должны быть проинформированы о необходимости профилактического использования в первые 72 ч антирезус-иммуноглобулина после родов, аборт, выкидышей, внематочной беременности от резус-положительного партнера. Несмотря на положительный эффект профилактики антирезус-иммуноглобулином, нежелательным является искусственное прерывание беременности (аборт) ввиду риска иммунизации у женщины с резус-отрицательной кровью от партнера с резус-положительной кровью, особенно в сроках более 7 нед беременности.

### **Рекомендуемая литература**

*Акушерство и гинекология: Пер. с англ., доп. / под ред. Г.М. Савельевой. — М. : ГЭОТАР-Медицина, 1997.*

*Руководство к практическим занятиям по акушерству: Уч. пос. / под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Медицинское информационное агентство, 2004. — 576 с.*

*Савельева Г.М., Клименко П.А., Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Шалина Р.И. и др. Современные методы диагностики и лечения гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-сенсibilизации // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 4.*

*Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. — М. : Триада-Х, 2004. — 192 с.*

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Резус-иммунизация» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**



# ГЕСТОЗ

Гестоз — осложнение беременности, характеризующееся генерализованным сосудистым спазмом с нарушением перфузии, расстройством функции жизненно важных органов и систем (центральная нервная система, почки, печень и фетоплацентарный комплекс) и развитием полиорганной недостаточности.

**МКБ-10: • O10—O16** Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

## Эпидемиология

За последние годы частота гестоза увеличилась и колеблется от 7 до 22% [2, 3, 12, 13, 24, 29, 33, 36, 44, 56, 59]. Гестоз остается в числе трех главных причин материнской смертности в развитых и развивающихся странах. В США гестозы занимают 2-е место среди причин материнской смертности после различных экстрагенитальных заболеваний и по числу погибших опережают смертность от акушерских кровотечений, инфекций и других осложнений беременности [2]. В структуре причин материнской смертности в РФ гестоз стабильно занимает 3-е место и составляет от 11,8 до 14,8%. Он остается основной причиной заболеваемости новорожденных (640–780‰) и смертности (18–30‰) [33, 36, 40]. По данным ВОЗ, у каждого 5-го ребенка, родившегося у матери с гестозом, в той или иной степени нарушено физическое и психоэмоциональное развитие, значительно выше уровень заболеваемости в младенческом и раннем детском возрасте [21, 48, 56]. Расплата как в социальном, так и в финансовом плане очень велика [46, 74, 104, 107, 109].

## Классификация

О сложности проблемы гестоза свидетельствует отсутствие единой классификации во всем мире. Существует много различных рекомендаций относительно терминологии для обозначения гипертензивных состояний, выявленных во время беременности. Наряду с термином «гестоз» за рубежом используют следующие: преэклампсия и эклампсия, гипертензия, индуцированная беременностью, и ОПГ-гестоз (О — отеки, П — протеинурия, Г — гипертония).

В настоящее время в мире приняты следующие классификации:

- Международного общества по изучению гипертензии при беременности [2, 4];

- Организации гестозов [21];
- Американской ассоциации акушеров-гинекологов [29];
- Японского общества по изучению «токсемии беременных» [17].

В Российской Федерации используют клиническую классификацию гестоза [34].

1. Отеки.
2. Гестоз:
  - а) легкая степень;
  - б) средняя степень;
  - в) тяжелая степень.
3. Преэклампсия.
4. Эклампсия.

Гестоз также делят на чистый и сочетанный, т.е. возникающий на фоне существовавших до беременности хронических заболеваний. Частота сочетанного гестоза, течение которого зависит от предшествующих заболеваний, составляет около 70%. Для сочетанного гестоза характерно раннее клиническое проявление и более тяжелое течение, обычно с преобладанием симптомов заболевания, на фоне которого развился гестоз.

В настоящее время диагноз гестоза в России верифицируют на основании Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (1998), принятой 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения [15]. В блок раздела акушерства носит название «Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде».

Использование статистической и клинической классификаций гестоза для оценки заболеваемости приводит к различной трактовке статистических показателей и оценке тяжести этого заболевания.

В связи с существующими отчетными статистическими формами Министерства здравоохранения и социального развития и до принятия единой классификации гестоза Российским обществом акушеров-гинекологов предложено использовать следующую таблицу соответствия двух вышеперечисленных классификаций, предложенную учеными Российского государственного медицинского университета МЗ РФ (проф., акад. РАМН Г.М. Савельева, проф. Р.И. Шалина), ГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН» (проф. Л.Е. Мурашко) и Университета дружбы народов (проф. В.Е. Радзинский) (табл. 1).

## Этиология

Причины развития гестоза зависят от многих факторов, сложны и до конца не изучены. Несмотря на многочисленные исследования, во всем мире до сих пор нет единого мнения о причинах возникновения гестоза. Несомненно, что заболевание непосредственно связано с беременностью, так как прекращение последней до развития тяжелых осложнений всегда способствует выздоровлению.

**Таблица 1.** Соответствия классификаций гестоза

<b>МКБ-10</b> <b>Класс XV (блок 010–016). Беременность, роды и послеродовый период</b>	<b>Классификация гестоза</b>
(O10–O16) Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде	Гестоз
O10 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
O10.0 Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
O10.1 Существовавшая ранее периваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	Существовавшая ранее периваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
O10.2 Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
O10.3 Существовавшая ранее кардиоваскулярная и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	Существовавшая ранее кардиоваскулярная и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
O10.4 Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
O10.9 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточненная	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточненная
O11 Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией	Гестоз*
O12.2. Вызванные беременностью отеки с протеинурией	Гестоз*
O13 Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии	Гестоз*
O14.0 Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести	Гестоз средней тяжести*

О14.1 Тяжелая преэклампсия	Гестоз тяжелой степени*
О14.9 Преэклампсия (нефропатия) неуточненная	Преэклампсия
О15 Эклампсия Включены: судороги, вызванные состояниями, классифицированными в рубриках О10–О14 и О16	Эклампсия Включены: судороги, вызванные состояниями, классифицированными в рубриках О10–О14 и О16
О15.0 Эклампсия во время беременности	Эклампсия во время беременности
О15.1 Эклампсия в родах	Эклампсия в родах
О15.2 Эклампсия в послеродовом периоде	Эклампсия в послеродовом периоде
О15.3 Эклампсия неуточненная по срокам Эклампсия БДУ	Эклампсия неуточненная по срокам Эклампсия БДУ
О16 Гипертензия у матери неуточненная Преходящая гипертензия во время беременности	Гипертензия у матери неуточненная Преходящая гипертензия во время беременности

\* Здесь и далее степень тяжести гестоза определяют по балльной системе акад. РАМН Г.М. Савельевой.

Гестоз называют болезнью теорий, так как для его объяснения привлекались различные факторы [29]. Существует несколько взаимодополняющих теорий гестоза, в том числе неврогенная, почечная, плацентарная, иммунологическая, генетическая. В настоящее время наиболее приоритетной считают роль дисфункции эндотелия в генезе гестоза. Деадаптация функции эндотелиальных клеток выступает в качестве триггера внутрисосудистой гиперкоагуляции тромбоцитов, присущей всем формам гестоза [16, 25, 44, 46, 50, 56, 58, 62, 64, 81].

Каждая отдельно взятая теория не может объяснить многообразие клинических проявлений, но многие элементы объективно регистрируемых отклонений находят подтверждение в патогенезе происходящих при гестозе изменений.

Среди факторов риска возникновения гестоза ведущее место принадлежит экстрагенитальной патологии (64%). При этом наибольшее значение имеют:

- гипертензия вне беременности (25%);
- патология почек (80% первобеременных с гестозом страдают заболеваниями почек, подтвержденными биопсией почек);

- сосудистые заболевания (50%), в том числе у 10% отмечают хроническую венозную недостаточность;
- эндокринная патология (диабет — 22%, дислипидемия — 17%, ожирение — 17%);
- аутоиммунные заболевания (67%).

К другим факторам риска развития гестоза относят:

- возраст беременных моложе 17 и старше 30 лет;
- частые инфекции верхних дыхательных путей;
- многоплодие;
- генетический фактор (повышенная частота мутантной формы метилентетрагидрофолатредуктазы, замена 677 С–Т);
- профессиональные вредности;
- неблагоприятные социальные и бытовые условия;
- наличие гестоза, перинатальной заболеваемости и смертности во время предыдущей беременности [16, 22, 37, 53, 84, 92].

## Патогенез

В генезе гестоза принимают участие множество факторов, но до сих пор не известен пусковой механизм данного заболевания.

Гестоз — это болезнь, связанная с имплантацией плодного яйца, и доказано, что основы заболевания закладываются в ранние сроки гестации.

За счет иммунологических и генетических особенностей у беременных в момент имплантации наблюдают торможение миграции трофобласта и отсутствие трансформации мышечного слоя в спиральных артериях, сохраняющих морфологию небеременных, что предрасполагает их к спазму, снижению межворсинчатого кровотока и гипоксии [10, 16, 47, 66, 77, 90–92].

Гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарного комплекса, вызывает поражение эндотелия с нарушением его тромборезистентных и вазоактивных свойств, выделением медиаторов (эндотелин, серотонин, тромбоксан), играющих ключевую роль в регуляции гемостаза и сосудистого тонуса. Одной из причин, способных вызывать дисфункцию эндотелия, может быть недостаточное высвобождение эндотелиального расслабляющего фактора, отождествляемого с оксидом азота, самым мощным дилататором, синтезируемым эндотелиальными клетками, уровень которого при гестозе резко снижен. Параллельно с этими изменениями возникают нарушение синтеза и дисбаланс простаноидов материнского и плодового происхождения (простагландины классов Е и F, простациклин, тромбоксан и др.), которые обеспечивают динамическое равновесие в системе гомеостаза, а также вызывают необходимые изменения в организме женщины при беременности [64, 66, 67].

Недостаточная продукция простациклина и простагландина Е или гиперпродукция простагландина F и тромбоксана приводит к генерализованному сосудистому спазму и повышению общего периферического

сосудистого сопротивления (ОПСС), уменьшению сердечного выброса, снижению кровотока и клубочковой фильтрации почек, нарушению микроциркуляции в плаценте [47, 74, 82, 87].

Возникают тромбофилические нарушения, обусловленные наличием у женщин генетических изменений ряда факторов свертывания крови: резистентность к протеину С, врожденный дефицит протеина S и антитромбина, а также другие генетические нарушения в системе свертываемости крови [22, 37, 97, 98].

Кроме того, одним из основных патогенетических звеньев в развитии гестоза выступает отложение циркулирующих иммунных комплексов в жизненно важных органах и их повреждение. У 93% беременных, перенесших гестоз, даже при отсутствии патоморфологических изменений в почках обнаружены отложения иммуноглобулинов классов G, M и A [18, 72].

Главные звенья патогенеза гестоза:

- генерализованный спазм сосудов;
- гиповолемия;
- нарушение реологических и коагуляционных свойств крови;
- эндотоксемия;
- гипоперфузия тканей;
- нарушение структурно-функциональных свойств клеточных мембран с изменением жизнедеятельности клеток;
- ишемические и некротические изменения в тканях жизненно важных органов с нарушением их функции.

### *Профилактика*

Профилактические мероприятия проводят с целью исключить развитие тяжелых форм гестоза у беременных группы высокого риска и в период ремиссии после выписки их из стационара.

К группе высокого риска развития гестоза относят:

- экстрагенитальную патологию;
- многоплодие;
- наличие гестоза в предыдущие беременности;
- возраст моложе 17 лет и старше 30 лет.

Профилактический комплекс включает диету, режим «Bed rest», витамины, фитосборы с седативным эффектом и механизмом, улучшающим функцию почек, спазмолитики, препараты, влияющие на метаболизм, дезагреганты и антикоагулянты, антиоксиданты, мембраностабилизаторы, а также лечение экстрагенитальной патологии по показаниям [85].

- Диета калорийностью 3500 ккал должна содержать достаточное количество белка (до 110–120 г/сут), жиров (75–80 г), углеводов (350–400 г), витаминов, минеральных веществ. Используют умеренно подсолненные продукты, исключают острые и жирные блюда, вызывающие жажду. Беременной с экстрагенитальной патологией необходима диета с учетом стола, рекомендуемого для каждой патологии. Целесообразно использовать продукт лечебного питания «Эколакт» (до 200 мл/сут).

Напиток приготовлен на основе моркови, белокочанной капусты, столовой свеклы. Он содержит углеводы, витамины, аминокислоты, живые лактобациллы штамма *J. plantarum* 8РА — 3,0 и обладает антиоксидантным свойством, воздействуя на различные обменные процессы. Напиток применяют курсами (3–4 курса) по 14 дней. Количество жидкости у беременных группы риска ограничивают до 1300–1500 мл, соли — до 6–8 г/сут.

- Дозированный постельный режима «Bed rest» способствует снижению ОПСС, увеличению ударного объема сердца и почечного кровотока, нормализации маточно-плацентарного кровообращения; это важное немедикаментозное мероприятие. Метод состоит в пребывании беременных в положении преимущественно на левом боку с 10 до 13 и с 14 до 17 ч, в часы, соответствующие повышенным пикам АД.
- Все беременные должны получать витамины. Назначают витаминные фитосборы или витамины в таблетках.
- Необходим прием препаратов кальция в суточной дозе до 2000 мг [лучше всасывается сочетание карбоната кальция (кальция 500 мг) и витамин D<sub>3</sub> (200 МЕ)].
- В профилактический комплекс вводят фитосборы:
  - ◇ седативные (валерианы корневищ настой по 30 мл 3 раза в день или таблетки по 1–2 таблетки 3 раза в день, пустырника траву настоя по 30 мл 3–4 раза в день), сборы успокоительные по 1/2 столовой ложки 3 раза в день;
  - ◇ улучшающие функцию почек («Почечный чай», березы почки, толокнянки листья, брусники листья, кукурузных рылец экстракт, хвоща полевого трава, цветки василька синего), «Фитолизин»;
  - ◇ нормализующие сосудистый тонус (боярышника цветки, плоды, экстракт).
- Учитывая, что на ранних этапах развития гестоза важное значение имеет повышение тонуса сосудов, в профилактический комплекс включают спазмолитики (аминофиллин по 1 таблетке 2 раза в сутки, папаверин по 1 таблетке 2 раза в сутки, дротаверин по 1 таблетке 3 раза в сутки и т.д.).
- Для нормализации клеточного метаболизма микроэлементов используют калия и магния аспарагинат по 1 таблетке 3 раза в сутки и другие препараты, содержащие микроэлементы.
- Для стабилизации микроциркуляции в профилактический комплекс включают один из дезагрегантов (пентоксифиллин по 1 таблетке 3 раза в сутки, дипиридамол по 2 таблетки 3 раза в сутки) или ацетилсалициловую кислоту по 60 мг/сут ежедневно в 1-й половине дня после еды. Дипиридамол разрешен к применению на всех сроках беременности, в том числе на самых ранних. Противопоказания к применению ацетилсалициловой кислоты — повышенная чувствительность к салицилатам, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения свертывающей системы крови, кровотечения в анамнезе.

- С учетом важности перекисного окисления липидов в инициации гестоза для его нормализации в профилактический комплекс вводят один из антиоксидантов: витамин Е (300 мг/сут), аскорбиновую кислоту (100 мг/сут), глутаминовую кислоту (3 г/сут), фолиевую кислоту.
- Для восстановления структурно-функциональных свойств клеточных мембран применяют мембраностабилизаторы, препараты, содержащие полиненасыщенные незаменимые жирные кислоты: фосфолипиды по 2 капсулы 3 раза в сутки и пищевую добавку омега-3 триглицериды [20%] по 1 капсуле 1–2 раза в сутки.
- Для нормализации гемостатических свойств крови применяют низкомолекулярный гепарин — надропарин кальция, который назначают ежедневно однократно по 0,3 мл (280 МЕ). Показания к применению низкомолекулярного гепарина: наличие растворимых комплексов фибриногена, снижение АЧТВ менее 20 с, гиперфибриногенемия, снижение эндогенного гепарина ниже 0,07 ЕД/мл, антитромбина III ниже 75%. Надропарин кальция применяют с 16-й нед гестации. Лечение проводят курсами, длительность его составляет 3–4 нед. Надропарин кальция применяют под контролем времени свертывания крови, которое не должно повышаться более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным. Противопоказания к применению надропарина кальция во время беременности те же, что и в общей патологии.
- Профилактические мероприятия проводят на фоне лечения экстрагенитальной патологии по показаниям.

Профилактику тяжелых форм гестоза начинают с 8–9-й нед гестации. Профилактические мероприятия проводят поэтапно с учетом фоновой патологии:

- с 8–9-й нед всем беременным, входящим в группу риска, назначают соответствующую диету, режим «Bed rest», комплекс витаминов, лечение экстрагенитальной патологии;
- с 16–17-й нед пациенткам с хроническим холециститом, холангитом, нарушением жирового обмена I–II степени дополнительно в профилактический комплекс добавляют фитосборы: растительные сборы с седативным и улучшающим функцию печени и почек механизмом;
- с 16–17-й нед пациенткам с гипертонической болезнью, хроническим пиелонефритом, гломерулонефритом, нарушением жирового обмена II–III степени, эндокринопатиями, сочетанной экстрагенитальной патологией дополнительно к предыдущим мероприятиям включают дезагреганты или антикоагулянты, антиоксиданты, мембраностабилизаторы.

У беременных группы риска профилактические мероприятия необходимо проводить постоянно. Фитосборы и метаболические препараты, чередуя, назначают постоянно. На их фоне дезагреганты или антикоагулянты, мембраностабилизаторы совместно с антиоксидантами применяют курсами по 30 дней с перерывом в 7–10 дней.



Аналогичные мероприятия проводят одновременно с целью профилактики рецидива гестоза у беременных после выписки из родильного дома.

При появлении начальных клинических симптомов гестоза необходима госпитализация и лечение в стационарных условиях.

Несмотря на интенсивное изучение патофизиологии гестоза, до настоящего времени нет научно обоснованных данных об этиологии заболевания, что не позволяет разработать эффективные методы профилактики и лечения гестоза. Однако динамическое наблюдение, последовательная комплексная терапия и своевременное родоразрешение позволяют получить положительные результаты.

### *Основные клинические признаки гестоза*

Несмотря на многообразие клинических проявлений, гестоз не имеет ни одного патогномоничного симптома.

Классическая триада симптомов гестоза вызвана рядом патогенетических факторов, тесно связанных между собой.

- Отеки — общее и чрезмерное накопление жидкости в тканях после 12-часового отдыха в постели. Возникают в результате снижения онкотического давления (на фоне альбуминурии), повышения проницаемости капилляров и выхода жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство.
- АГ — симптом, развивающийся во время беременности или в первые 24 ч после родов у женщин с ранее нормальным АД. Возникает вследствие спазма сосудов и гипердинамической систолической функции сердца.
- Протеинурия — симптом, возникающий во время беременности при отсутствии АГ, отеков и предшествующего инфекционного или системного заболевания почек. Развивается в результате поражения почечных клубочков с повышением проницаемости базальной мембраны их капилляров.

Преэклампсию характеризуют следующими симптомами:

- головной болью различной локализации;
- ухудшением зрения;
- тошнотой и рвотой;
- болями в правом подреберье или эпигастрии;
- снижением слуха;
- речевыми затруднениями;
- чувством жара, гиперемией лица, гипертермией;
- затрудненным носовым дыханием, заложенностью носа;
- кожным зудом;
- сонливостью либо состоянием возбуждения;
- покашливанием, осиплостью голоса, тахипноэ;
- плаксивостью, неадекватностью поведения, двигательным возбуждением.

Наличие хотя бы одного из этих симптомов свидетельствует о тяжелом состоянии беременной и нередко предшествует эклампсии.

Эклампсия представляет собой наиболее тяжелую стадию гестоза, характеризуется судорожными припадками во время беременности, родов или спустя 7 сут после родов, не вызванными эпилепсией или другими судорожными расстройствами и/или комой у беременных с преэклампсией в отсутствие других неврологических состояний [28].

Клиническое течение гестоза варьирует от легких до тяжелых форм. У большинства беременных прогрессирование заболевания медленное и нарушение не выходит за рамки легкой формы. У других заболевание прогрессирует быстрее — со сменой от легкой до тяжелой формы в течение дней или недель. В самых неблагоприятных случаях имеется флуктуантное течение с прогрессированием от легкой до тяжелой преэклампсии или эклампсии в течение нескольких дней или даже часов.

## **Диагностика**

Диагноз может быть поставлен на основании совокупности клинических и лабораторных критериев.

Критериями гестоза считают протеинурию более 0,3 г/л, гипертензию — при АД выше 135/85 мм рт. ст., а при гипотензии — повышение систолического АД более 30 мм рт. ст. от исходного, а диастолического — 15 мм рт. ст.; отеки следует учитывать лишь в том случае, если они не исчезают после ночного сна.

## **Специальные методы исследования**

Обязательные методы обследования включают измерение массы тела, АД на обеих руках, пульса, диуреза, клинический анализ крови и мочи, анализ суточной мочи на белок, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, глюкоза, электролиты, креатинин, остаточный азот, холестерин, прямой и непрямой билирубин, аланин аминотрансфераза (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ), щелочную фосфатазу, триглицериды).

В качестве дополнительных методов обследования применяют:

- суточное мониторирование АД, ЭКГ, КТГ;
- доплерометрию материнской и плодовой гемодинамики;
- исследование глазного дна;
- анализ мочи по Нечипоренко, анализ мочи по Зимницкому, пробу Реберга, бактериальный посев мочи;
- УЗИ жизненно важных органов матери и плода;
- гемостазиограмму [тромбоэластография, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), число и агрегация тромбоцитов, фибриноген, продукты его деградации, концентрация эндогенного гепарина, антитромбин III];
- определение волчаночного антикоагулянта;
- определение антител к хорионическому гонадотропину;
- измерение центрального венозного давления (ЦВД).

Диагностику гестоза в I и II триместрах до проявления клинических признаков осуществляют на основании следующих изменений:

- прогрессирующее по мере развития беременности снижение числа тромбоцитов (до  $160 \times 10^9/\text{л}$  и менее);
- гиперкоагуляция в клеточном и плазменном звеньях гемостаза:
  - а) повышение агрегации тромбоцитов до 76%;
  - б) снижение АЧТВ менее 20 с;
  - в) гиперфибриногенемия до 4,5 г/л;
- снижение уровня антикоагулянтов:
  - а) эндогенного гепарина до 0,07 ЕД/мл;
  - б) антитромбина III до 63%;
- лимфопения (18% и менее);
- активация перекисного окисления липидов (выше нормы, зависящей от метода определения);
- снижение уровня антиоксидантной активности крови (ниже нормы, зависящей от метода определения);
- нарушение кровотока в сосудах маточно-плацентарного русла.

Наличие 2–3 перечисленных выше признаков свидетельствует о высокой вероятности развития гестоза после 20 нед беременности.

Гестоз может проявляться повышением АД в виде моносимптома, а также в сочетании с протеинурией и/или отеками, возникающими после 20 нед гестации.

Стойкие отеки — ранний симптом гестоза. Различают следующие виды отеков.

- Скрытые отеки (патологическая прибавка массы тела на 500 г и более за 1 нед, положительный симптом кольца, никтурия, снижение диуреза ниже 900–1000 мл при водной нагрузке в количестве 1400–1500 мл).
- Явные (видимые) отеки:
  - ◇ I степень — отеки нижних и верхних конечностей;
  - ◇ II степень — отеки нижних и верхних конечностей, стенки живота;
  - ◇ III степень — отеки нижних и верхних конечностей, стенки живота и лица;
  - ◇ IV степень — анасарка.

В 88–90% случаев отеки беременных переходят в гестоз.

Организация гестоза оценивает степень тяжести гестоза аналогично шкале, представленной в табл. 2 [21, 76].

Для оценки степени тяжести гестоза в России применяют шкалу Гоеске в модификации Г.М. Савельевой и соавт. (табл. 3) [33].

По степени тяжести гестоз разделяют на легкий (до 7 баллов), средний (8–11 баллов) и тяжелый (12 баллов и более).

Балльная шкала оценки тяжести нефропатии достаточно удобна. Однако она не учитывает АД до беременности, что очень важно для диагностики гипертензивных состояний. Поэтому выделение 3 степеней тяжести АГ основано на уровне повышения АД во время беременности по сравнению с таковым до беременности (табл. 4) [30].

**Таблица 2.** Шкала тяжести гестоза Организации гестозов

Симптомы	0	1	2	3
Отеки после ночного сна	Нет	Отеки голени	Генерализованные отеки	
Протеинурия, ‰ Эсбаха	0,5	0,5–2	2–5	5
Систолическое АД, мм рт. ст.	140	140–160	160–180	180
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90	90–100	100–110	110

**Таблица 3.** Шкала тяжести гестоза Гоекке в модификации акад. Г.М. Савельевой

Симптомы	0	1	2	
Отеки	Нет	На голених, патологическая прибавка массы тела	На голених, передней брюшной стенке	Генерализованные
Протеинурия (белок, г/л)	Нет	0,033–0,132	0,132–1,0	1,0 и более
Систолическое АД, мм рт. ст.	Ниже 130	130–150	150–170	170 и выше
Диастолическое АД, мм рт. ст.	Ниже 85	85–90	90–110	110 и выше
Срок появления гестоза, нед	Нет	36–40	35–30	24–30
Гипотрофия плода	Нет	–	Отставание на 1–2 нед	Отставание на 3 нед и более
Фоновые заболевания	Нет	Проявление заболевания до беременности	Проявление заболевания во время беременности	Проявление заболевания до и во время беременности

**Таблица 4.** Оценка степени повышения АД при гестозе

	I степень	II степень	III степень
АД, мм рт. ст.	25–30% (150/90)	40% (170/100)	40% (170/100)

Объективными критериями тяжести гестоза считают следующие признаки:

- систолическое АД 160 мм рт. ст. и выше, диастолическое 110 мм рт. ст. и выше;
- протеинурия до 5 г/сут и более;
- олигурия (объем мочи в сутки <400 мл);
- гипокINETический тип центральной маточной гемодинамики (ЦМГ) с повышенным ОПСС, выраженные нарушения почечного кровотока, двустороннее нарушение кровотока в маточных артериях, повышение пульсационного индекса во внутренней сонной артерии >2,0, ретроградный ток крови в надлобковых артериях;
- отсутствие нормализации либо ухудшение гемодинамических показателей на фоне интенсивной терапии гестоза;
- тромбоцитопения ( $100 \times 10^9 / \text{л}$ );
- гипокоагуляция;
- повышение активности печеночных ферментов;
- гипербилирубинемия.

Учитывая тяжесть осложнений, которые влечет за собой АГ при беременности, крайне важно использование суточного мониторирования АД для своевременной и правильной диагностики АГ у беременных и прогнозирования гестоза, а также определения показаний и препаратов к проведению гипотензивной терапии. Достаточно полно воспроизводит суточную динамику АД 24-часовое мониторирование с 20–30-минутными интервалами между измерениями. Кроме того, суточное мониторирование АД позволяет выявить случаи гипердиагностики, что крайне важно, поскольку назначение гипотензивной терапии может вызвать ятрогенные осложнения.

При исследовании материнской гемодинамики выделяют четыре основных патогенетических варианта нарушений системного кровообращения [6, 35, 85].

- Гиперкинетический тип ЦМГ независимо от значений ОПСС и эукинетический тип с нормальными значениями ОПСС. При данном типе регистрируют умеренные нарушения церебрального (в 9%), почечного (в 9%), маточно-плацентарно-плодового (в 7,2%) и внутриплацентарного (в 69,4%) кровообращения. В 11% отмечают внутриутробную задержку развития плода. В 91% клинически выявляют легкую степень тяжести гестоза. Проводимая терапия гестоза эффективна в большинстве наблюдений. Прогноз для матери и плода благоприятный.
- Эукинетический тип ЦМГ с повышенными значениями ОПСС и гипокINETический тип ЦМГ с нормальными значениями ОПСС. При данном типе регистрируют нарушения кровотока преимущественно II степени в системе почечных артерий, маточно-плацентарно-плодового и внутриплацентарного кровотока. Превалируют среднетяжелые формы гестоза. Внутриутробную задержку развития плода выявляют в

30%, декомпенсированную плацентарную недостаточность — в 4,3%, преэклампсию — в 1,8%. Проводимая терапия гестоза эффективна в 36%.

- Гипокинетический тип ЦМГ с повышением ОПСС. Нарушения почечного, маточно-плацентарного и внутривнутриплацентарного кровотока преимущественно II и III степени выявляют в 100%. В 42% определяют двустороннее нарушение кровотока в маточных артериях. Для данного типа характерны среднетяжелые и тяжелые формы гестоза, внутриутробная задержка развития плода в 56%, декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность в 7%, преэклампсия в 9,4%. Улучшения гемодинамических и клинических показателей на фоне проводимой терапии не отмечают, а у половины беременных наблюдают ухудшение. Прогноз для матери и плода неблагоприятный, так как при данном типе гемодинамики отмечают наибольшее количество тяжелых форм гестоза, декомпенсированной плацентарной недостаточности, а также досрочного родоразрешения и перинатальных потерь.
- Выраженные нарушения мозговой гемодинамики (повышение пульсационного индекса во внутренней сонной артерии более 2,0 и/или ретроградный кровоток в надлобковых артериях). При данном типе выявляют формы гестоза с быстрым нарастанием клинической картины (в течение 2–3 сут). Независимо от показателей центральной, почечной, маточно-плацентарной и внутривнутриплацентарной гемодинамики при данном типе в 100% развивается преэклампсия. Максимальный срок от регистрации патологических значений кровотока во внутренних сонных артериях до развития клинической картины преэклампсии не превышает 48 ч.

### *Дифференциальная диагностика*

Повышение АД во время беременности может быть обусловлено АГ, предшествовавшей беременности (обычно это гипертоническая болезнь), сахарным диабетом, заболеваниями почек, гипотиреозом, ожирением, АГ, возникающей во время беременности (АГ беременных), и преэклампсией. Несмотря на общность проявлений, это разные заболевания. Их патогенез, лечение и прогноз для матери и плода различаются. Однако важно помнить, что эти заболевания могут сочетаться [23, 52, 63, 75, 79].

Классические осложнения гестоза:

- острая почечная недостаточность;
- сердечно-легочная недостаточность;
- HELLP-синдром и острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ);
- отек мозга и кровоизлияние в него;
- мозговая кома.
- отслойка сетчатки;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

В настоящее время все большее значение приобретают HELLP-синдром и ОЖГБ [4, 5, 19, 23, 38, 40].

Вопрос о том, нужно ли HELLP-синдром рассматривать как самостоятельное заболевание или как одно из осложнений беременности, долгое время оставался спорным. Впервые HELLP-синдром был описан J.A. Pritchard в 1954 г. В 1982 г. Weinstein предложил термин «HELLP-синдром» для определения особой группы беременных с преэклампсией, у которых отмечали гемолиз, гиперферментемию и снижение уровня тромбоцитов. Многие клиницисты рассматривают HELLP-синдром как осложнение гестоза.

HELLP-синдром: гемолиз H (Hemolysis), повышение активности ферментов печени EL (elevated liver enzymes), низкое число тромбоцитов LP (low platelet count). При тяжелом гестозе и эклампсии он развивается в 4–12% и характеризуется высокой материнской (до 75%) и перинатальной смертностью. HELLP-синдром развивается в III триместре беременности с 33-й по 39-ю нед, чаще при сроке 35 нед. HELLP-синдром в 30% случаев обнаруживают в послеродовом периоде. Клиническая картина характеризуется агрессивным течением и стремительным нарастанием симптомов. Первоначальные проявления неспецифичны и включают головную боль, утомление, рвоту, боли в животе, чаще локализующиеся в правом подреберье или диффузные. Затем появляются рвота, окрашенная кровью, кровоизлияния в местах инъекций, нарастающие желтуха и печеночная недостаточность, судороги, выраженная кома. Нередко наблюдают разрыв печени с кровотечением в брюшную полость. В послеродовом периоде из-за нарушения свертывающей системы могут быть профузные маточные кровотечения. HELLP-синдром может проявляться клиникой тотальной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, сопровождающейся массивным коагулопатическим кровотечением и быстрым формированием печеночно-почечной недостаточности.

Лабораторными признаками HELLP-синдрома являются:

- повышение уровня трансаминаз (АСТ >200 ЕД/л, АЛТ >70 ЕД/л, ЛДГ >600 ЕД/л);
- тромбоцитопения (<100×10<sup>9</sup>/л); снижение уровня антитромбина III ниже 70%;
- внутрисосудистый гемолиз и повышение уровня билирубина, увеличение протромбинового времени и АЧТВ;
- снижение уровня фибриногена — он становится ниже необходимого во время беременности;
- увеличение содержания азотистых шлаков в крови;
- снижение уровня сахара крови вплоть до гипогликемии.

Не всегда могут наблюдаться все признаки HELLP-синдрома. При отсутствии гемолитического синдрома симптомокомплекс обозначают как HELLP-синдром. Если отсутствует или незначительно выражена тромбоцитопения, то заболевание называют HEL-синдром.

Острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ) — редкое, встречающееся с частотой 1 на 13 тыс. родов, но опасное осложнение беременности,

чаще развивается у первобеременных. Материнская смертность при нем составляет 60–85%, плод погибает еще чаще. В клиническом течении заболевания различают 3 стадии.

- Первая — дожелтушная, начинается, как правило, на 30–34-й нед беременности. Появляются нерезко выраженные признаки гестоза. Типичны жалобы на тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, боли в животе, слабость, вялость, кожный зуд, изжогу, которая вначале кратковременная, перемежающаяся, а потом становится мучительной, не поддающейся лечению и заканчивающейся рвотой «кофейной гущей». Патоморфологической основой этого симптома является эрозирование или изъязвление слизистой оболочки пищевода при развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома).
- Вторая (спустя 1–2 нед от начала болезни) — желтушная. Желтуха обычно интенсивная, но может быть умеренно выраженной. К этому времени нарастает слабость, усиливаются изжога, тошнота и рвота (чаще кровавая), тахикардия 120–140 в минуту, жжение за грудиной, боли в животе, лихорадка, олигоанурия, периферические отеки, скопление жидкости в серозных полостях, нарастают симптомы печеночной недостаточности. Развивается почечная недостаточность той или иной степени выраженности в результате поражения почек. Клинические признаки сочетаются с быстрым уменьшением печени.
- Третья (спустя 1–2 нед после возникновения желтухи) характеризуется тяжелой фульминантной печеночной недостаточностью и острой почечной недостаточностью. Сознание больных сохраняется долго, вплоть до терминальной стадии болезни. Развивается тяжелый ДВС-синдром с сильнейшим кровотечением из матки, других органов и тканей. Часто ОЖГБ осложняется изъязвлением слизистых оболочек пищевода, желудка, кишечника. Возникают массивные кровоизлияния в головной мозг, поджелудочную железу, что ускоряет летальный исход заболевания. При ОЖГБ часто развивается печеночная кома с нарушением функции головного мозга от незначительных нарушений сознания до его глубокой потери с угнетением рефлексов. В противоположность обычной печеночной коме при данной патологии развивается не алкалоз, а метаболический ацидоз.

Продолжительность заболевания составляет от нескольких дней до 7–8 нед.

При биохимическом исследовании крови выявляют:

- гипербилирубинемию за счет прямой фракции;
- гипопроteinемию (<60 г/л); гипофибриногемию (<2 г/л);
- невыраженную тромбоцитопению; незначительное увеличение уровня трансаминаз, резкое снижение уровня антитромбина III;
- повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, лейкоцитоз (до 20 000–30 000), метаболический ацидоз.



При УЗИ печени выявляют повышенную эхогенность, а при компьютерной томографии — снижение рентгенологической плотности.

Морфологические признаки при ОЖГБ весьма специфичны и характерны тем, что в центрoлoбулярнoй части органа обнаруживают резко выраженную жировую дистрофию гепатоцитов при отсутствии некроза. Печеночные клетки в центральных долях органа выглядят набухшими и имеют пенистый вид вследствие накопления в цитоплазме мельчайших капелек жира.

Биопсия печени, как правило, невозможна из-за выраженных нарушений свертываемости крови.

## Лечение

При отеках лечение можно проводить в условиях женских консультаций [24, 29, 33]. Беременных с гестозом, преэклампсией и эклампсией целесообразно госпитализировать в акушерские стационары, расположенные в многопрофильных больницах, имеющих реанимационное отделение и отделение для выхаживания недоношенных детей [33, 40], или в перинатальные центры.

Терапию беременных базируют на лечении симптомов и признаков вторичных проявлений гестоза, при этом преследуют цель снижения частоты осложнений со стороны матери и плода [8, 10, 16, 24, 32, 33, 41].

Принципы терапии гестоза состоят в создании лечебно-охранительного режима; восстановлении функции жизненно важных органов; быстром и бережном родоразрешении.

Создание лечебно-охранительного режима осуществляют за счет нормализации функции центральной нервной системы.

Восстановление функции жизненно важных органов наряду с гипотензивной, инфузионно-трансфузионной (ИТТ) и дезинтоксикационной терапией, нормализацией водно-солевого обмена, реологических и коагуляционных свойств крови, улучшением маточно-плацентарного кровотока включает нормализацию структурно-функциональных свойств клеточных мембран.

Терапию гестоза в настоящее время необходимо проводить под контролем:

- ЦВД (в пределах 3–4 см вод. ст.);
- диуреза (не менее 35 мл/ч);
- концентрационных показателей крови (гемоглобин не менее 70 г/л, гематокрит не менее 0,25 л/л, количество эритроцитов не менее  $2,5 \times 10^{12}/л$  и тромбоцитов не менее  $100 \times 10^9/л$ );
- биохимических показателей крови (общий белок не менее 60 г/л, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, общий билирубин, креатинин в пределах физиологической нормы в зависимости от методики определения);
- электролитов ( $K^+$  не более 5,5 ммоль/л,  $Na^+$  не более 130–159 ммоль/л).

Нормализацию функции центральной нервной системы осуществляют путем проведения седативной и психотропной терапии.

- У пациенток с легкой и средней степенью гестоза без экстрагенитальной патологии предпочтение отдают седативным средствам растительного происхождения (валерианы корневища с корнями или валерианы корневищ настойка 3 раза в день; пустырника трава — жидкий экстракт — по 20 капель 3–4 раза; пиона укореняющегося трава, корневища и корни — настойка — по 1 чайной ложке 3 раза) в сочетании со снотворными средствами (нитразепам по 1 таблетке на ночь) или транквилизаторами (диазепам, оксазепам) в дозах, зависящих от состояния.
- При среднетяжелом гестозе и преэклампсии все первоначальные манипуляции проводят на фоне нейролептоаналгезии с использованием транквилизаторов бензодиазепинового ряда, нейролептиков, анальгетиков, антигистаминных препаратов, барбитуратов по показаниям.
- Интубация и искусственная вентиляция легких показаны при эклампсии и ее осложнениях. В послеоперационном или послеродовом периодах перевод родильницы на самостоятельное дыхание возможен не ранее чем через 2 ч после родоразрешения и только при стабилизации систолического АД (не выше 140–150 мм рт. ст.), нормализации ЦВД, частоты сердечных сокращений, темпа диуреза (более 35 мл/ч) на фоне восстановления сознания.
- Использование гамма-оксимасляной кислоты, кальциевой соли противопоказано из-за ее способности вызывать АГ и психомоторное возбуждение.

Гипотензивную терапию [37] осуществляют при уровне систолического АД, превышающем исходное до беременности на 30 мм рт. ст., а диастолического — на 15 мм рт. ст. В настоящее время рекомендуют:

- антагонисты кальция (магния сульфат до 12 г/сут, верапамил 80 мг 3 раза в сутки, амлодипин 5 мг 1 раз в сутки);
- блокаторы и стимуляторы адренергических рецепторов (клонидин 150 мг 3 раза в сутки, бетаксол 20 мг 1 раз в сутки, небиволол 2,5 мг 2 раза в сутки);
- вазодилаторы (гидралазин 10–25 мг 3 раза в сутки, нитропруссид натрия 50–100 мкг, празозин 1 мг 1–2 раза в сутки);
- ганглиоблокаторы (азаметония бромид 5% 0,2–0,75 мл, гексаметония бензосульфат 2,5% 1–1,5 мл).

При гестозе легкой степени используют монотерапию (антагонисты кальция, спазмолитики), при средней степени — комплексная терапия в течение 5–7 дней с последующим переходом на монотерапию при наличии эффекта.

Наибольшей эффективностью обладают следующие сочетания:

- антагонисты кальция + клонидин (85%);
- вазодилаторы + клонидин (82%).

При тяжелых формах гестоза, включающих преэклампсию и эклампсию, проводят комплексную гипотензивную терапию. При низких цифрах ЦВД (менее 3 см вод. ст.) гипотензивной терапии должна предшествовать ИТТ. Препаратом выбора признают магния сульфат [73, 74,

106]. Первоначальная доза равна 2,5 г сухого вещества. Общая суточная доза магния сульфата составляет не менее 12 г внутривенно под контролем частоты дыхания, почасового диуреза и активности коленных рефлексов. Одновременно с магния сульфатом можно использовать антагонисты кальция: верапамил по 80 мг/сут или амлодипин 5–10 мг/сут. Антагонисты кальция можно сочетать с клонидином в индивидуальной дозе. При отсутствии эффекта от гипотензивной терапии используют ганглиоблокаторы короткого действия (азаметония бромид) или производные нитратов (нитропруссид натрия).

Инфузионно-трансфузионную терапию (ИТТ) применяют с целью нормализации объема циркулирующей крови, коллоидно-осмотического давления плазмы, реологических и коагуляционных свойств крови, показателей макро- и микрогемодинамики [27].

- В состав ИТТ наряду с кристаллоидами («Мафузол» — калия хлорид + магния хлорид + натрия хлорид + натрия фумарат, «Хлосоль» — натрия ацетат + натрия хлорид + калия хлорид) включают инфукол.
- Соотношение коллоидов и кристаллоидов, объем ИТТ зависят от значения гематокрита (не ниже 0,27 л/л и не выше 0,35 л/л), диуреза (50–100 мл/ч), ЦВД (не менее 3–4 см вод. ст.), показателей гемостаза (уровень антитромбина III не менее 70%, эндогенного гепарина не ниже 0,07 ЕД/мл), АД, содержания белка в плазме крови (не менее 50 г/л).

При превалировании в составе ИТТ коллоидов возможны такие осложнения, как коллоидный нефроз и усугубление гипертензии; при передозировке кристаллоидов развивается гипергидратация.

При проведении ИТТ важны скорость введения жидкости и соотношение ее с диурезом. В начале инфузии скорость введения растворов в 2–3 раза превышает таковую диуреза, в последующем на фоне или в конце введения жидкости количество мочи в 1 ч должно превышать объем вводимой жидкости в 1,5–2 раза.

- Для нормализации диуреза при гестозе легкой и средней степени при отсутствии эффекта от постельного режима применяют мочегонные фитосборы (можжевельника плоды по 1 столовой ложке 3 раза в день, толокнянки листья по 30 мл 3 раза в день, хвоща полевого трава, ортосифона тычиночного листья, брусники листья, василька синего цветки, березы почки) и растительные мочегонные средства (леспедезы головчатой настойка, леспедезы двухцветной побег) по 1–2 чайной ложки в день.
- При отсутствии эффекта от последних назначают калийсберегающие диуретики (гидрохлоротиазид+триамтерен по 1 таблетке в течение 2–3 дней).
- Салуретики (фуросемид) вводят при гестозе средней и тяжелой степени при восстановлении ЦВД до 3–4 см вод. ст., содержании общего белка в крови не менее 50 г/л, явлениях гипергидратации, при диурезе менее 30 мл/ч.

- При отсутствии эффекта от введения фуросемида в максимальной дозе (500 мг/сут дробно) с целью дегидратации используют изолированную ультрафильтрацию.
- При развитии острой почечной недостаточности пациентку переводят в специализированное нефрологическое отделение для гемодиализа.

Нормализация реологических и коагуляционных свойств крови [91–93] должна включать один из дезагрегантов. Назначают дипиридабол (2 таблетки 3 раза) или пентоксифиллин (1 таблетка 3 раза), или ксантинола никотинат (1 таблетка 3 раза) или ацетилсалициловую кислоту. Дипиридабол — один из наиболее эффективных препаратов, он корригирует плацентарный кровоток, предупреждает дистрофию плаценты, устраняет гипоксию плода. Возможно применение антикоагулянтов — низкомолекулярных гепаринов (надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия). Дезагреганты первоначально применяют в виде внутривенных растворов, в последующем — таблеток, не менее 1 месяца.

Показание к применению низкомолекулярных гепаринов (надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия) — снижение уровня эндогенного гепарина до 0,07–0,04 ЕД/мл и ниже, антитромбина III до 85,0–60,0% и ниже, хронометрическая и структурная гиперциркуляция по данным тромбозластограммы, повышение агрегации тромбоцитов до 60% и выше. Низкомолекулярные гепарины применяют при возможности динамического лабораторного контроля за коагуляционными свойствами крови. Их не следует применять при тромбоцитопении, выраженной гипертензии (АД 160/100 мм рт. ст. и выше), поскольку существует угроза кровоизлияния.

Нормализацию структурно-функциональных свойств клеточных мембран и клеточного метаболизма осуществляют антиоксидантами (витамин Е, актовегин, солкосерил), мембраностабилизаторами, содержащими полиненасыщенные жирные кислоты (фосфолипиды, соевых бобов масло+триглицериды, омега-3 триглицериды [20%]).

- Коррекцию структурно-функциональных нарушений клеточных мембран у беременных с гестозом легкой степени достигают включением в комплекс лечения таблетированных препаратов (витамин Е до 600 мг/сут), а также фосфолипидов по 2 капли 3 раза в сутки).
- При гестозе средней и тяжелой степени мембраноактивные вещества вводят внутримышечно и внутривенно до получения эффекта с последующим переходом на таблетки, курс до 3–4 нед [105].

У пациенток со среднетяжелым гестозом и наличием внутриутробной задержки развития плода при сроке гестации до 30–32 нед и менее вводят соевых бобов масло+триглицериды по 100 мл через 2–3 сут и «Солкосерил» по 1 мл в течение 15–20 сут.

Проводимая комплексная терапия гестоза направлена одновременно на нормализацию маточно-плацентарного кровообращения. Дополнительно с этой целью используют β-адреномиметики (гексопреналин).

Иммунотерапия аллогенными лимфоцитами мужа (иммуноцитотерапия) и иммуноглобулином. Механизм лечебного воздействия иммуноцитотерапии аллогенными лимфоцитами связан с нормализацией процессов иммунного распознавания материнским организмом аллоантигенов плода и усилением супрессорных механизмов [34]. Иммунизация матери аллогенными лимфоцитами мужа, реактивируя ослабленный местный иммунный ответ, активизирует синтез интерлейкинов и ростовых факторов, секрецию плацентарных белков, которые обеспечивают нормальное развитие беременности. Иммуноцитотерапию проводят 1 раз в месяц. Оптимальные сроки беременности для проведения иммуноцитотерапии — 15–20, 20–24, 25–29 и 30–33 нед.

Контроль осуществляют путем еженедельного общеклинического исследования в течение 1 мес. Кратность введения лимфоцитов зависит от клинического эффекта, протеинурии, показателей гемодинамики, массы тела и уровня плацентарных белков в сыворотке крови.

Экстракорпоральные методы детоксикации и дегидратации — плазмаферез и ультрафильтрация — применяют при лечении тяжелых форм гестоза [1, 7, 11, 26].

Показания к плазмаферезу:

- гестоз тяжелой степени при сроках гестации до 34 нед и отсутствии эффекта от ИТТ с целью пролонгирования беременности;
- осложненные формы гестоза (HELLP-синдром и ОЖГБ) для купирования гемолиза, ДВС-синдрома, ликвидации гипербилирубинемии.

Показания к ультрафильтрации:

- постэкламптическая кома;
- отек мозга;
- некупируемый отек легких;
- анасарка.

Проведение дискретного плазмафереза и ультрафильтрации осуществляет специалист, прошедший обучение в отделении экстракорпоральных методов детоксикации.

Исследованиями последних лет было показано, что кальцийсодержащие добавки позволяют достигнуть снижения частоты гипертензии, преэклампсии, преждевременных родов [104, 105]. Интересно отметить, что у беременных с трансплантированной почкой на фоне лечения глюкокортикоидами (метилпреднизолон) и иммуносупрессивной терапии цитостатиками (циклоsporин) гестоз не развился, а имевшаяся водянка не перешла в более тяжелую форму. Кроме того, при проведении профилактики дистресс-синдрома глюкокортикоидами у женщин с тяжелым гестозом было отмечено улучшение состояния и возможность пролонгирования у них беременности более чем на 2 нед [17, 18, 65].

Подробные схемы лечения гестоза в зависимости от степени тяжести и применяемых препаратов представлены в книге «Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии» (см. в рекомендуемой литературе).

При лечении гестоза важное значение имеет продолжительность терапии у беременных. При легкой степени гестоза стационарное лечение целесообразно проводить в течение 14 дней, при средней— 14–20 дней. В последующем осуществляют мероприятия, направленные на профилактику рецидива гестоза в условиях женской консультации. При тяжелой степени гестоза стационарное лечение проводят до родоразрешения.

Ведение и лечение беременных при HELLP-синдроме и ОЖГБ:

- интенсивная предоперационная подготовка (ИТТ);
- срочное абдоминальное родоразрешение;
- заместительная и гепатопротекторная терапия;
- профилактика массивной кровопотери во время операции и в послеродовом периоде;
- антибактериальная терапия.

Лечение беременных и родильниц при указанных осложнениях проводят с дополнительным контролем через каждые 6 ч:

- количества эритроцитов и тромбоцитов;
- общего белка;
- билирубина;
- протромбинового индекса;
- АЧТВ;
- времени свертывания крови по Ли-Уайту;
- уровня печеночных трансаминаз.

Срочное абдоминальное родоразрешение проводят на фоне комплексной интенсивной терапии.

Инфузионно-трансфузионную терапию дополняют гепатопротекторами (10% раствор глюкозы в сочетании с макродозами аскорбиновой кислоты — до 10 г/сут), заместительной терапией [свежезамороженная плазма не менее 20 мл/(кг×сут), переливанием тромбоконцентрата (не менее 2 доз) при уровне тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ]. При отсутствии тромбоконцентрата допустимо введение не менее 4 доз плазмы, обогащенной тромбоцитами, которая может быть заготовлена от резервных доноров на различных типах центрифуг в мягком режиме седиментации. При повышении систолического АД выше 140 мм рт. ст. показано проведение относительной управляемой гипотензии.

Указанную комплексную терапию проводят на фоне введения глюкокортикоидов (преднизолон не менее 500 мг/сут внутривенно).

В послеоперационном периоде на фоне тщательного клинико-лабораторного контроля продолжают восполнение плазменных факторов свертывания [свежезамороженная плазма 12–15 мл/(кг×сут)], гепатопротекторную терапию (глутаминовая кислота) на фоне массивной антибактериальной терапии, по показаниям проводят плазмаферез и ультрафильтрацию.

## Тактика ведения беременности и родов

При эффективности проводимой терапии гестоза беременность продолжается до срока, гарантирующего рождение жизнеспособного плода, или до наступления родов.

В настоящее время при тяжелых формах гестоза осуществляют более активную тактику ведения беременности. Показанием к досрочному родоразрешению служат не только эклампсия и ее осложнения, но и тяжелая степень гестоза и преэклампсия при отсутствии эффекта от терапии в течение 3–12 ч, а также гестоз средней тяжести при отсутствии эффекта от терапии в течение 5–6 сут.

В настоящее время расширены показания к кесареву сечению:

- эклампсия и ее осложнения;
- осложнения гестоза: кома, кровоизлияние в мозг, острая почечная недостаточность, HELLP-синдром, ОЖГБ, отслойка сетчатки и кровоизлияния в нее, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и т.д.;
- тяжелая степень гестоза и преэклампсия при неподготовленной шейке матки и наличии показаний к досрочному родоразрешению;
- сочетание гестоза с другой акушерской патологией;
- длительно существующий гестоз (более 3 нед).

Кесарево сечение при гестозах проводят на фоне эпидуральной анестезии [59]. После извлечения плода для профилактики кровотечения целесообразно внутривенно болюсно ввести 20 000 ЕД апропина с последующим введением 5 МЕ окситоцина. Интраоперационную кровопотерю возмещают свежемороженой плазмой, раствором гидроксизилкрахмала (6 или 10%) и кристаллоидами.

При возможности ведения родов через естественные родовые пути предварительно для улучшения функционального состояния матки и подготовки шейки матки в цервикальный канал или в задний свод влагалища вводят простагландиновый гель. При подготовленной шейке матки производят амниотомию с последующим родовозбуждением.

- При родоразрешении через естественные родовые пути в первом периоде родов наряду с применением классических методов (раннее вскрытие плодного пузыря, адекватная гипотензивная терапия, ИТТ не более 500 мл) проводят поэтапную длительную аналгезию, включая эпидуральную анестезию.
- Во втором периоде родов наиболее оптимально продолжение эпидуральной анестезии.

При ведении родов у беременных с гестозом необходима профилактика кровотечения во втором периоде, адекватное восполнение кровопотери в третьем и раннем послеродовом периоде.

В послеродовом периоде ИТТ проводят в полном объеме в течение не менее 3–5 сут в зависимости от регресса симптомов патологического процесса под контролем клинико-лабораторных данных.

Наиболее частые ошибки при лечении тяжелых форм гестоза:

- недооценка тяжести состояния;
- неадекватная терапия и/или ее несвоевременное проведение;
- бесконтрольная ИТТ, которая способствует гипергидратации;
- неправильная тактика родоразрешения — ведение родов через естественные родовые пути при тяжелых формах гестоза и их осложнениях;
- неполноценная профилактика кровотечения.

### *Рекомендуемая литература*

Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии: эфферентные методы / Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.И. и др. — М., 1998.

Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / под ред. В.И. Кулакова. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004.

*Мурашко Л.Е.* Гестоз // Актуальные вопросы патологии родов, плода и новорожденного : пособие для врачей. — М., 2003. — С. 3–18.

*Савельева Г.М., Шалина Р.И.* Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов // Акуш. и гин. — 1998. — № 5. — С. 6–9.

Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. Методические указания, № 99/80 / сост. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. — М., 2000.

*Шифман Е.М.* Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. — Петрозаводск : ИнтелТек, 2002.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Гестоз» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**



# ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Согласно ВОЗ, преждевременными родами называют рождение ребенка с 22-й по 37-ю полную неделю беременности (т.е. 259 дней от дня начала последней менструации) [4].

В нашей стране преждевременными родами принято считать рождение ребенка с 28-й по 37-ю неделю беременности (с 196-го до 259-го дня от начала последней менструации). Самопроизвольное прерывание беременности в сроки от 22 до 27 нед выделено в отдельную категорию, не относящуюся к преждевременным родам, а данные ребенка в случае смерти не вносят в показатели перинатальной смертности, если он не прожил 7 дней после родов, что обуславливает определенные различия в статистических данных российских и зарубежных авторов [1, 4].

**МКБ-10: • O60** Преждевременные роды.

## Эпидемиология

Частота преждевременных родов составляет 7–10% от всех родов, причем, по данным американских авторов, 9–10% детей рождаются до 37-й недели, 6% — до 36-й недели, 2–3% — до 33-й недели. Причинами перинатальной смертности в 50–70% случаев служат осложнения, обусловленные преждевременными родами [4, 53]. В течение последних 30 лет частота рождения недоношенных детей остается стабильной, однако отмечают улучшение прогноза для новорожденных в связи с развитием неонатальной медицины [17].

В зарубежной литературе выделяют группы новорожденных:

- с массой тела от 1500 г — *low birth weight infants (LBW)*;
- с массой тела менее 1500 г — *very low birth weight infants (VLBW)*;
- с экстремально низкой массой тела, которые составляют группу риска развития параличей, тяжелых неврологических расстройств, слепоты, глухоты, дисфункциональных нарушений со стороны дыхательной, пищеварительной, мочеполовой систем и характеризуются наиболее высокой смертностью [36, 43].

По данным американских авторов, 50% неонатальных потерь регистрируют среди новорожденных с массой менее 2500 г, составляющих всего 1,5% от всех родившихся детей. Согласно данным британских авторов, выживаемость детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, благодаря успехам неонатальной службы составляет около 85%, однако 25% из

них имеют тяжелые неврологические нарушения, 30% — расстройства слуха и зрения, 40–60% испытывают трудности в процессе обучения и образования [58].

К факторам риска преждевременных родов относят низкий социально-экономический уровень жизни женщины, возраст (младше 18 и старше 30 лет), неблагоприятные условия труда, интенсивное курение (более 10 сигарет в день), употребление наркотиков (особенно кокаина), данные акушерского анамнеза — наличие одних преждевременных родов в анамнезе увеличивает риск их возникновения при последующей беременности в 4 раза, 2 преждевременных родов — в 6 раз [5, 43].

Осложнения, способствующие развитию преждевременных родов:

- внутриутробная инфекция (хориоамнионит);
- преждевременное излитие околоплодных вод, сопровождающееся хориоамнионитом или без него;
- ИЦН;
- отслойка нормальной или низко расположенной плаценты;
- факторы, ведущие к перерастяжению матки (многоводие, многоплодная беременность, макросомия при диабете);
- пороки развития матки, миома матки (нарушение пространственных взаимоотношений, ишемические дегенеративные изменения в узле);
- инфекции верхних мочевых путей (пиелонефрит, бессимптомная бактериурия);
- хирургические операции во время беременности, особенно на органах брюшной полости;
- травмы;
- экстрагенитальные заболевания, нарушающие метаболические процессы у беременной и приводящие к внутриутробному страданию плода (АГ, бронхиальная астма, гипертиреоз, заболевания сердца, анемия с уровнем гемоглобина менее 90 г/л);
- наркомания, интенсивное курение [12, 13, 17].

Около 30% всех случаев самопроизвольных преждевременных родов обусловлено инфекцией, причем среди детей, рожденных до 30 нед беременности, гистологически верифицированный хориоамнионит отмечен в 80% случаев (табл. 1) [41].

**Таблица 1.** Осложнения неонатального периода у детей, рожденных в сроки 28–34 нед беременности

	Хориоамнионит, %	Без хориоамнионита, %
Перинатальная смертность	13	3
Респираторный дистресс-синдром	34	16
Инфицирование	17	7

## Профилактика

Пренатальное наблюдение за беременной, своевременная диагностика и коррекция возникающих нарушений (лечение инфекции, ИЦН, тромбофилии, компенсация экстрагенитальной патологии) с целью предотвращения рождения глубоконедоношенного ребенка.

## Классификация

### *Самопроизвольные преждевременные роды*

В плане тактики ведения родов важно различать самопроизвольные преждевременные роды, начинающиеся с регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре (40–50%), и преждевременные роды, начинающиеся с излития околоплодных вод при отсутствии родовой деятельности (30–40%) [12, 13].

### *Индукцированные преждевременные роды (20%)*

Возникают в ситуациях, требующих завершения беременности по показаниям со стороны здоровья матери или плода.

Показания со стороны матери связаны:

- с тяжелой экстрагенитальной патологией, при которой пролонгирование беременности опасно для здоровья женщины;
- с осложнениями беременности: тяжелым течением гестоза, гепатозом, полиорганной недостаточностью и т.д.

Показания со стороны плода:

- пороки развития плода, несовместимые с жизнью;
- антенатальная гибель плода;
- прогрессивное ухудшение состояния плода по данным КТГ, доплерометрии, требующее родоразрешения, реанимационных мероприятий и интенсивной терапии.

## ДИАГНОСТИКА

Выделяют угрожающие, начинающиеся и начавшиеся преждевременные роды [2].

При угрожающих преждевременных родах женщина предъявляет жалобы на тянущие, ноющие боли внизу живота и пояснице, ощущение давления, распирания в области влагалища, промежности, прямой кишки, возможно учащенное безболезненное мочеиспускание, что может быть признаком низкого расположения и давления предлежащей части. Регулярная родовая деятельность отсутствует, регистрируют отдельные сокращения матки. Возбудимость и тонус матки повышены.

Влагалищное исследование: шейка матки сформирована, длина шейки матки более 1,5–2 см, наружный зев либо закрыт, либо у повторнородящих женщин пропускает кончик пальца, в ряде случаев нижний маточ-

ный сегмент растянут предлежащей частью плода, которую пальпируют в верхней или средней трети влагалища.

УЗИ: длина шейки матки 2–2,5 см, цервикальный канал расширен не более чем до 1 см, головка плода располагается низко.

Важен динамический контроль за беременной по возможности одним специалистом ввиду индивидуальных особенностей шейки матки у каждой женщины. При наличии динамики в виде размягчения, укорочения шейки матки, а также состояния наружного, внутреннего зева или цервикального канала речь идет о начинающихся преждевременных родах.

При начинающихся преждевременных родах [33, 47, 52] отмечают схваткообразные боли внизу живота и пояснице или регулярные схватки с интервалом от 3 до 10 мин. При влагалищном исследовании длина шейки матки менее 1,5 см, цервикальный канал проходим для пальца, при прогрессировании родовой деятельности шейка матки сглаживается и раскрывается.

Начавшиеся преждевременные роды характеризуют регулярные схватки и раскрытие шейки матки более чем на 3–4 см. Как правило (но не обязательно), подтекают околоплодные воды. Регистрируют регулярные маточные сокращения через каждые 3–5 мин.

Диагностику основывают как на жалобах беременной, так и на объективной оценке сократительной активности матки и динамическом изменении состояния шейки матки при проведении влагалищного исследования.

При угрожающих или начинающихся преждевременных родах возможна тактика, направленная на пролонгирование беременности.

При начавшихся преждевременных родах, подтекании околоплодных вод, признаках инфекции, наличии тяжелой экстрагенитальной патологии целесообразна активная тактика ведения родов (отказ от дальнейшего пролонгирования беременности).

## Специальные методы исследования

Действия при обследовании беременной, обращающейся с жалобами на тянущие боли внизу живота и пояснице [33, 34, 47, 52].

- Исключить факторы, приводящие к осложнениям преждевременных родов:
  - ❖ преждевременное излитие околоплодных вод (мазок на элементы околоплодных вод, амнистез);
  - ❖ преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (характер выделений, выявление локального тонуса и болезненности, ультразвуковое подтверждение);
  - ❖ предлежание плаценты по данным УЗИ.
- Провести оценку состояния плода (по данным методов функциональной диагностики — УЗИ, КТГ):
  - ❖ выслушать сердцебиение плода;
  - ❖ исключить аномалии развития плода;

- ◇ оценить количество околоплодных вод (многоводие, маловодие);
- ◇ точно определить гестационный возраст и массу тела плода, сопоставить массо-ростовые показатели для выявления задержки внутриутробного развития плода;
- ◇ провести нестрессовый тест (данные КТГ) в срок беременности более 32 нед.

■ Выявить или исключить признаки инфекции с помощью:

- ◇ посева мочи для обнаружения бессимптомной бактериурии;
- ◇ бактериологического исследования и ПЦР отделяемого влагалища и цервикального канала (выявление стрептококков группы В, гонореи, хламидийной инфекции);
- ◇ микроскопии вагинального мазка (выявление бактериального вагиноза, вульвовагинита);
- ◇ термометрии, клинического анализа крови с изучением лейкоцитарной формулы для диагностики хориоамнионита.

Длина шейки матки, измеренная при УЗИ трансвагинальным датчиком, позволяет выделить группу риска преждевременных родов.

До 20 нед беременности длина шейки матки очень вариабельна и не может служить критерием диагностики возникновения в дальнейшем преждевременных родов. В 24–28 нед средняя длина шейки матки равна 45–35 мм, в 32 нед и более — 35–30 мм. Укорочение шейки матки до 25 мм и менее в 20–30 нед беременности служит фактором риска преждевременных родов [35, 40].

## Дифференциальная диагностика

При угрожающих преждевременных родах, основным симптомом которых служат боли внизу живота и пояснице, дифференциальную диагностику проводят с патологией органов брюшной полости, в первую очередь с патологией кишечника (спастическим колитом, острым аппендицитом), с заболеваниями почек и мочевыводящих путей (пиелонефритом, мочекаменной болезнью, циститом) (табл. 2).

При возникновении болей в области матки необходимо исключить некроз узла миомы, несостоятельность рубца матки.

## ЛЕЧЕНИЕ

В нашей стране угрожающие преждевременные роды признают показанием для госпитализации [2, 4].

В случае возможности пролонгирования беременности лечение должно быть направлено, с одной стороны, на подавление сократительной активности матки, а с другой — на индукцию созревания легочной ткани плода (в срок 28–34 нед беременности). Кроме того, необходимо корригировать патологический процесс, который послужил причиной преждевременных родов.

**Таблица 2.** Дифференциальная диагностика

Заболевание	Жалобы	Тонус матки, осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование	Дополнительные методы исследования
Угрожающие преждевременные роды	Тянущие, ноющие боли внизу живота и пояснице, ощущение давления, распирания в области влагалища, промежности, прямой кишки, возможно учащенное безболезненное мочеиспускание	Матка возбуждена при пальпации, тонус повышен, регулярной родовой деятельности нет. Шейка матки сформирована, укорочена, размягчена	При отсутствии хориоамнионита клинический анализ крови в пределах нормы, температура тела нормальная, анализ мочи в пределах нормы
Острый аппендицит	Боль в эпигастриальной области, смещающаяся в правую подвздошную область, иногда локальная болезненность справа на уровне пупка, тошнота, рвота, жидкий стул	Матка возбуждена при пальпации или в нормальном тонусе, регулярной родовой деятельности нет. Шейка матки сформирована, при динамическом наблюдении изменений нет	Лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, симптом Пастернацкого отрицательный, анализ мочи в пределах нормы
Острый пиелонефрит, мочекаменная болезнь	Боль в поясничной области, иррадирующая в живот, ногу, паховую область; интенсивность боли различна, при нарушении пассажа мочи — резкая боль. Лихорадка, интоксикация, возможно изменение стула	Матка возбуждена при пальпации или в нормальном тонусе, регулярной родовой деятельности нет. Шейка матки сформирована, при динамическом наблюдении изменений нет	Лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, симптом Пастернацкого положительный, лейкоцитурия (пиурия), протеинурия, возможна гематурия при сопутствующей мочекаменной болезни. При УЗИ расширение чашечно-лоханочного аппарата, конкременты

Несостоятельность рубца матки	Боли внизу живота, локальная болезненность в области рубца, болезненность при шевелении ребенка, тошнота, может быть рвота, дискомфорт в кишечнике	Матка возбудима при пальпации или в нормальном тоне, могут быть нерегулярные схватки, при пальпации рубца — симптом ниши, локальная болезненность. Шейка матки сформирована, возможна болезненность при пальпации сводов влагалища. Тахикардия, брадикардия, аритмия при выслушивании сердцебиения плода	При УЗИ нередко можно диагностировать истончение рубца до 0,5–1 мм. Анализы крови и мочи в пределах нормы
Некроз узла миомы	Боли внизу живота, резкая локальная болезненность, субфебрильная температура тела, возможны тошнота, изменение стула. Анамнестическое указание на наличие узла вне беременности или в ранние ее сроки	Матка возбудима при пальпации или в нормальном тоне, могут быть нерегулярные схватки. Локальная болезненность при пальпации узла (если узел расположен на передней стенке матки)	При УЗИ признаки нарушения кровообращения в узле миомы. Лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, анализ мочи в пределах нормы

Для прекращения тонических и регулярных сокращений матки используют комплексное лечение и индивидуальный подбор терапии с учетом акушерской ситуации.

### Немедикаментозное лечение

Преимущественное положение на левом боку, которое способствует восстановлению кровотока, снижению сократительной активности матки и нормализации тонуса матки у 50% беременных с угрожающими преждевременными родами [2, 44]. По данным других исследований,

длительный постельный режим, используемый как единственный метод лечения, не дает положительных результатов [21].

Нет убедительных данных о пользе гидратации (усиленного питьевого режима, инфузионной терапии), используемых в целях нормализации фетоплацентарного кровотока для предотвращения преждевременных родов [27].

## Медикаментозное лечение

При наличии условий предпочтение отдают токолитической терапии. Препаратами выбора в настоящее время остаются  $\beta$ -адреномиметики, препаратом второй очереди — магния сульфат, которые позволяют быстро и эффективно снизить сократительную активность миометрия.

$\beta$ -Адреномиметики можно использовать для отсрочки родоразрешения при проведении профилактики респираторного дистресс-синдрома глюкокортикоидами или при необходимости перевода роженицы в перинатальный центр, где есть возможность оказания высококвалифицированной помощи недоношенным новорожденным<sup>В</sup> [6, 57].

Из  $\beta$ -адреномиметиков [3] применяют гексопреналин, сальбутамол, фенотерол.

Механизм действия: стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов гладкомышечных волокон матки, что вызывает повышение содержания циклического аденозинмонофосфата и как следствие — снижение концентрации ионов кальция в цитоплазме клеток миометрия. Сократимость гладкомышечной мускулатуры матки снижается.

### *Показания и необходимые условия для назначения $\beta$ -адреномиметиков*

- Терапия угрожающих и начинающихся преждевременных родов.
- Целый плодный пузырь (исключение составляет ситуация при подтекании околоплодных вод в отсутствие хориоамнионита, когда необходимо отсрочить роды на 48 ч для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода применением глюкокортикоидов).
- Открытие маточного зева не более чем на 4 см (в противном случае терапия неэффективна).
- Живой плод без аномалий развития.
- Отсутствие противопоказаний для использования  $\beta$ -адреномиметиков.

### *Противопоказания*

Экстрагенитальная патология матери:

- сердечно-сосудистые заболевания (стеноз устья аорты, миокардит, тахикардии, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения сердечного ритма);
- гипертиреоз;



- закрытоугольная глаукома;
  - инсулинозависимый сахарный диабет.
- Акушерские противопоказания:
- хориоамнионит (риск генерализации инфекции);
  - отслойка нормально или низко расположенной плаценты (опасность развития матки Кувелера);
  - подозрение на несостоятельность рубца матки (риск безболезненного разрыва матки по рубцу);
  - состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия).

Противопоказания со стороны плода:

- пороки развития, несовместимые с жизнью;
- антенатальная гибель;
- дистресс, не связанный с гипертонусом матки;
- выраженная тахикардия плода, связанная с особенностями проводящей системы сердца.

Побочные эффекты [54]

- Со стороны организма матери: гипотония, сердцебиение, потливость, тремор, беспокойство, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, гипергликемия, аритмия, ишемия миокарда, отек легких.
- Со стороны плода/новорожденного: гипергликемия, гиперинсулинемия после рождения в результате неэффективного токолиза и, как следствие, гипогликемия; гипокалиемия, гипокальциемия, атония кишечника, ацидоз. При использовании таблетированных препаратов в средних дозах побочные эффекты не выражены.

Применяемые препараты.

- Гексопреналин. При угрожающих и начинающихся преждевременных родах целесообразно начинать с внутривенного капельного введения препарата со скоростью 0,3 мкг в минуту, т.е. 1 ампулу (5 мл) растворяют в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно, начиная с 8 капель в минуту и постепенно увеличивая дозу до снижения сократительной активности матки. Средняя скорость введения — 15–20 капель в минуту, продолжительность введения 6–12 ч. За 15–20 мин до окончания внутривенного введения начинают пероральный прием препарата в дозе 0,5 мг (1 таблетка) 4–6 раз в сутки в течение 14 дней.
- Сальбутамол. Внутривенный токолиз: скорость внутривенного введения препарата составляет 10 мкг/мин, затем постепенно под контролем переносимости ее увеличивают с 10-минутным интервалом. Максимально допустимая скорость 45 мкг/мин. Перорально препарат принимают по 2–4 мг 4–6 раз в сутки в течение 14 дней.
- Фенотерол. Для внутривенного токолиза разводят 2 ампулы по 0,5 мг фенотерола в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида (1 мл — 2,5 мкг фенотерола), который вводят в/в со скоростью 0,5 мкг/мин. Каждые 10–15 мин вводимую дозу увеличивают до достижения эффекта. Сред-

няя скорость введения 16–20 капель в минуту, продолжительность введения 6–8 ч. За 20–30 мин до окончания внутривенного введения начинают прием препарата внутрь в дозе 5 мг (1 таблетка) 4–6 раз в сутки в течение 14 дней.

Есть данные о нецелесообразности длительного перорального использования  $\beta$ -адреномиметиков в связи с десенситизацией рецепторов. Некоторые зарубежные авторы рекомендуют использовать токолитики в течение 2–3 дней, т.е. в течение того периода, когда проводят профилактику дистресс-синдрома плода [5, 54].

Внутривенный токолиз проводят в положении женщины на левом боку под кардиомониторным контролем.

В течение инфузии любых  $\beta$ -адреномиметиков необходимо контролировать<sup>с</sup> [57]:

- частоту сердечных сокращений матери каждые 15 мин;
- АД матери каждые 15 мин;
- уровень глюкозы крови каждые 4 ч;
- объем вводимой жидкости и диуреза;
- количество электролитов крови 1 раз в сутки;
- ЧД и состояния легких каждые 4 ч;
- состояние плода и сократительную активность матки.

Частота побочных эффектов как проявление селективности действия на рецепторы зависит от дозы  $\beta$ -адреномиметиков. При появлении тахикардии, гипотонии скорость введения препарата должна быть снижена, при появлении загрудинных болей введение препарата должно быть прекращено.

Обосновано использование антагонистов кальция (верапамил) для предупреждения побочных эффектов  $\beta$ -адреномиметиков в суточной дозе 160–240 мг в 4–6 приемов за 20–30 мин до приема таблетированного препарата  $\beta$ -адреномиметика.

Токोलитическую терапию магния сульфатом используют при наличии противопоказаний к применению  $\beta$ -адреномиметиков или при их непереносимости. Магния сульфат является антагонистом ионов кальция, принимающих участие в сокращении гладкомышечных волокон матки [57].

Противопоказания:

- нарушение внутрисердечной проводимости;
- миастения;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- хроническая почечная недостаточность.

Внутривенный токолиз препаратами магния.

При начинающихся преждевременных родах внутривенный токолиз магнием сульфатом проводят по схеме: 4–6 г магния сульфата растворяют в 100 мл 5% раствора глюкозы и вводят в/в за 20–30 мин. Далее переходят на поддерживающую дозу 2 г/ч, при необходимости увеличивая ее каждый час на 1 г до максимальной дозы 4–5 г/ч. Эффективность токолиза составляет 70–90%.

При угрожающих преждевременных родах вводят внутривенно капельно раствор магния сульфата из расчета 20 мл 25% раствора на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы со скоростью 20 капель в минуту или в/м 25% раствора 2 раза в сутки по 10 мл.

Токोलитическая концентрация препарата в сыворотке составляет 5,5–7,5 мг% (4–8 мэкв/л). В большинстве случаев этого достигают при скорости введения 3–4 г/ч.

При проведении токолиза магния сульфатом необходимо контролировать [22]:

- АД;
- количество мочи (не менее 30 мл/ч);
- коленный рефлекс;
- частоту дыхания (не менее 12–14 в минуту);
- состояние плода и сократительную активность матки.

При возникновении признаков передозировки (угнетение рефлексов, урежение частоты дыхательных движений) необходимо:

- прекратить внутривенное введение магния сульфата;
- в течение 5 мин внутривенно ввести 10 мл 10% раствора кальция глюконата.

Нестероидные противовоспалительные препараты [57] обладают антипростагландиновым свойством. Они предпочтительны в случаях, когда необходимо обеспечить быстрый эффект для транспортировки пациентки в перинатальный центр<sup>В</sup>.

Индометацин применяют в виде ректальных свечей по 100 мг, а затем по 50 мг каждые 8 ч в течение 48 ч. Перорально препарат применяют (по 25 мг через 4–6 ч) с осторожностью ввиду ulcerогенного действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Препарат имеет кумулятивный эффект. При необходимости можно возобновить прием препарата после 5-дневного перерыва.

Для снижения риска сужения артериального протока у плода и развития маловодия необходимо определить объем околоплодных вод до начала лечения, а затем через 48–72 ч после терапии. При выявлении маловодия следует прекратить использование индометацина. Применение ограничивает гестационный срок менее 32 нед у беременных с угрожающими или начинающимися преждевременными родами с нормальным объемом околоплодных вод.

Противопоказаниями со стороны плода служат задержка развития плода, аномалии почек, маловодие, пороки сердца с вовлечением в процесс легочного ствола, синдром трансфузии при двойнях.

В нашей стране разработали и применяют схему использования индометацина перорально или ректально. При этом курсовая доза не должна превышать 1000 мг [2]. Для снятия тонических сокращений матки используют индометацин по схеме: 1-е сутки — 200 мг (по 50 мг 4 раза в таблетках или по 1 свече 2 раза в сутки), 2-е и 3-и сутки по 50 мг 3 раза в сутки, 4–6-е сутки по 50 мг 2 раза в сутки, 7-е и 8-е сутки

по 50 мг на ночь. При необходимости повторного использования интервал между введением препарата должен быть не менее 14 дней.

Блокаторы кальциевых каналов — нифедипин — используют для купирования родовой деятельности [11]. Побочные эффекты сопоставимы с таковыми при использовании магния сульфата и менее выражены, чем у β-адреномиметиков.

Режим дозирования.

- Схема 1. По 10 мг каждые 20 мин 4 раза, далее по 20 мг каждые 4–8 ч в течение 24 ч.
- Схема 2. Начальная доза 30 мг, далее поддерживающая доза 20 мг в течение 90 мин, далее при наличии эффекта по 20 мг каждые 4–8 ч в течение 24 ч.
- Поддерживающая доза 10 мг каждые 8 ч (можно использовать длительно до 35 нед гестации).

Возможные осложнения: гипотензия (тошнота, головная боль, потливость, чувство жара), снижение маточно-плацентарного и фетального кровотоков. Противопоказано назначение вместе с препаратами магния из-за синергического воздействия на угнетение мышечных сокращений, в частности на дыхательную мускулатуру (возможен паралич дыхания).

### *Профилактика респираторного дистресс-синдрома плода*

Согласно рекомендациям американских авторов, всех беременных в срок между 24-й и 34-й неделями гестации при наличии угрожающих и начинающихся преждевременных родов нужно рассматривать как пациенток, которым показана антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода глюкокортикоидами<sup>А</sup>, способствующая созреванию сурфактанта легких плода [15, 19, 20, 56, 59].

В нашей стране профилактику дистресс-синдрома плода проводят в гестационные сроки 28–34 нед [2].

Эффект антенатальной профилактики дистресс-синдрома плода доказан, его польза для новорожденного превосходит потенциальный риск [28] и выражается в снижении перинатальной заболеваемости и смертности, частоты развития респираторного дистресс-синдрома, частоты внутрижелудочковых и перивентрикулярных (околожелудочковых) кровоизлияний, частоты некротического энтероколита.

При сроке беременности более 34 нед профилактика респираторного дистресс-синдрома не показана<sup>А</sup>.

При преждевременном излитии околоплодных вод в сроки до 32 нед глюкокортикоиды используют при отсутствии признаков хориоамнионита<sup>В</sup> [51].

Признаками хориоамнионита признают сочетание температуры тела матери 37,8 °С и выше с двумя и более следующими симптомами [51]:

- тахикардия матери (более 100 ударов в минуту);
- тахикардия плода (более 160 ударов в минуту);

- болезненность матки при пальпации;
- околоплодные воды с неприятным (гнилостным) запахом;
- лейкоцитоз (более  $15,0 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Помимо хориоамнионита противопоказаниями к глюкокортикоидной терапии служат язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелые формы диабета, нефропатии, активная форма туберкулеза, эндокардит, нефрит, остеопороз, недостаточность кровообращения III стадии [28, 50].

Схемы приема: 2 дозы по 12 мг бетаметазона в/м через 24 ч; 4 дозы по 6 мг дексаметазона в/м через 12 ч; как вариант — 3 внутримышечных введения дексаметазона в сутки по 4 мг в течение 2 дней.

Оптимальная длительность профилактики составляет 48 ч. Профилактическое действие глюкокортикоидов реализуется через 24 ч после начала терапии и продолжается 7 дней<sup>А</sup> [50].

Польза повторного курса профилактики не доказана [10].

Допустимо однократное повторное (через 7 дней) введение глюкокортикоидов при сроке беременности менее 34 нед и отсутствии признаков зрелости легких плода<sup>В</sup>.

В нашей стране используют также пероральное назначение глюкокортикоидов — дексаметазон по 2 мг (4 таблетки) 4 раза в день в течение 2 дней [2].

### Антибактериальная терапия

Эффективность антибактериальной терапии для купирования угрожающих преждевременных родов при отсутствии подтекания околоплодных вод и признаков инфекции не доказана [24, 38, 59].

Доказана эффективность антибактериальной терапии в целях предотвращения преждевременных родов при обнаружении *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, стрептококка группы В и бессимптомной бактериурии (особенно вызванной стрептококком группы В) у всех женщин независимо от анамнеза [55, 60, 61].

Обосновано проведение антибактериальной терапии при выявлении бактериального вагиноза [32, 39, 42, 45, 46], трихомонадного вульвовагинита у пациенток с факторами риска преждевременных родов [29, 45].

При гонококковой инфекции применяют цефиксим в дозе 400 мг однократно или в/м цефтриаксон в дозе 125 мг. При аллергических реакциях на указанные выше препараты применяют альтернативное лечение спектиномицином однократно в дозе 2 г в/м [16].

При хламидийной инфекции применяют препараты из группы макролидов. Назначают джозамицин по 500 мг 3 раза в день в течение 7 дней. Другой вариант лечения — эритромицин по 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней, спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в день, курс 7 дней [16].

Бактериальный вагиноз рассматривают как фактор риска преждевременных родов [14]. Лечение бактериального вагиноза у беременных следует

проводить во II и III триместрах при высоком риске преждевременных родов (наличие в анамнезе позднего прерывания беременности и преждевременных родов, признаки угрозы преждевременных родов) (табл. 3).

Бактериальный вагиноз подлежит лечению у пациенток с факторами, предрасполагающими к преждевременным родам, так как повышает риск преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов, послеоперационных и послеродовых инфекционных осложнений<sup>В</sup>.

За границей приняты эффективные схемы приема внутрь: метронидазол по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, клиндамицин 300 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

**Таблица 3.** Терапия при бактериальном вагинозе

Автор	Исследование	Число наблюдений (n)	Выводы
J. McGregor и соавт. [45]	Проспективное, оперативное	1260	Бактериальный вагиноз ассоциирован с развитием поздних выкидышей, преждевременных родов, преждевременным излитием околоплодных вод. Лечение клиндамицином снижает на 50% риск излития околоплодных вод (15% без лечения и 7,2% после лечения)
P. MacDonald и M. Casey [42]	Проспективное	996	Частота бактериального вагиноза у женщин, родивших преждевременно, значительно выше, чем у женщин со своевременными родами
Нау	Проспективное	783	Бактериальный вагиноз, выявленный в ранние сроки беременности, ассоциирован с излитием околоплодных вод во II триместре и преждевременными родами
Hiller	Проспективное	10 397	Бактериальный вагиноз ассоциирован с излитием околоплодных вод и задержкой внутриутробного развития плода независимо от других факторов риска
J. Nauth и соавт. [32]	Оперативное	624	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование: эритромицин с метронидазолом снижают частоту преждевременных родов с 49 до 31%
W. Morales и соавт. [46]	Оперативное	94	Лечение метронидазолом снижает частоту преждевременных родов с 78 до 12%

Указанные выше препараты противопоказаны в I триместре беременности.

В нашей стране у пациенток с диагностированным бактериальным вагинозом без признаков угрожающих преждевременных родов проводят местное лечение в виде вагинальных свечей с метронидазолом (500 мг) в течение 6 дней, вагинальных форм клиндамицина (крем, шарики) в течение 7 дней. У женщин с угрожающими преждевременными родами или составляющих группу риска по развитию преждевременных родов при бактериальном вагинозе препараты назначают внутрь [16].

Выявление бессимптомной бактериурии должно быть обязательным методом обследования и при ее обнаружении (более  $10^5$  КОЕ/мл) лечение проводят всем пациенткам<sup>A</sup> [55].

При выявлении бактериурии лечение начинают с 3-дневного курса антибактериальной терапии с последующим ежемесячным культуральным исследованием мочи для контроля за возможным рецидивом заболевания.

Лечение пациенток с выявленным стрептококком группы В, а также бессимптомной бактериурией стрептококковой этиологии проводят с учетом чувствительности выделенной микрофлоры, но препаратами выбора признают защищенные пенициллины:

- амоксициллин + клавулановая кислота 625 мг 2 раза в сутки или по 375 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней;
- цефуроксим 250–500 мг 2–3 раза в сутки в течение 3 дней или цефтибутен 400 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней;
- фосфомицин + трометамол 3 г однократно.

При отсутствии эффекта от 2 последовательных курсов этиотропного антибактериального лечения показана супрессивная терапия вплоть до родоразрешения и в течение 2 нед после родов. При этом необходимо исключить осложненные формы инфекций мочевых путей, в первую очередь обструктивные уропатии.

Супрессивная терапия:

- фосфомицин + трометамол 3 г каждые 10 дней, или
- нитрофурантоин 50–100 мг 1 раз в сутки.

Женщин с трихомонадной инфекцией лечат метронидазолом в дозе 2 г однократно внутрь во II и III триместрах беременности. Доказана эффективность однократного приема 2 г метронидазола для элиминации трихомонад [31].

### *Использование антибиотиков при преждевременном излитии околоплодных вод*

Преждевременный разрыв плодных оболочек встречаются в 30–40% всех случаев преждевременных родов.

При разрыве плодных оболочек неизбежно происходит инфицирование полости матки, однако риск инфекционных осложнений у новорожденного выше, чем у матери.

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: в 26% при массе плода 500–1000 г, в 51% при массе плода 1000–2500 г, в 81% при массе плода более 2500 г.

Продление безводного промежутка при отсутствии клинических проявлений инфекции способствует созреванию легких плода. Однако пролонгирование беременности возможно только при отсутствии клинических признаков хориоамнионита, в связи с чем необходимо провести тщательное обследование беременной, которое включает [7, 8]:

- 3-часовую термометрию;
- подсчет частоты сердечных сокращений;
- мониторинг клинического анализа крови — лейкоцитоз, палочко-ядерный сдвиг;
- посев из цервикального канала на стрептококки группы В, гонококк и хламидию.

Кроме того, проводят контроль за состоянием плода — определение гестационного возраста плода, оценка фетометрических показателей, выявление задержки внутриутробного развития плода, КТГ.

Оценка сократительной активности матки и состояние ее шейки очень важна для определения дальнейшей тактики ведения больной.

При отсутствии признаков инфекции и родовой деятельности возможно пролонгирование беременности, так как активная тактика ведения (родовозбуждение) ухудшает перинатальные исходы.

Родоразрешение показано при:

- аномалиях развития плода, несовместимых с жизнью;
- сроке беременности более 34 нед;
- нарушении состояния плода;
- хориоамнионите, когда дальнейшее пролонгирование беременности опасно для здоровья матери.

Антибактериальная терапия показана при преждевременном излитии околоплодных вод и наличии признаков инфицирования (повышение температуры тела, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы). В этой ситуации проводят терапию антибиотиками широкого спектра действия в сочетании с препаратами с антианаэробной активностью (метронидазол). Антибактериальная терапия способствует снижению частоты возникновения хориоамнионита и послеродового эндометрита у матерей, а у детей — частоты развития пневмонии, сепсиса, внутрижелудочковых кровоизлияний, бронхолегочной дисплазии<sup>А</sup> [7, 8, 26, 38] (табл. 4).

При высеивании стрептококка группы В рекомендуют введение антибиотика в родах в качестве профилактики сепсиса новорожденного<sup>А</sup> [30] — ампициллин 1–2 г в/в с повторным введением 1 г через 4–6 ч.



По данным *I. Grable* и соавт. (1996), при преждевременном излитии вод подобное лечение позволяет отсрочить развитие родовой деятельности для проведения профилактики дистресс-синдрома плода [30].

**Таблица 4.** Эффективность антибактериальной терапии

Автор	Исследование	Число пациентов	Антибактериальная терапия	Выводы
V. Mercer и K. Arheart [48]	Мульти-центровое двойное слепое	610, 24–32 нед беременности	Эритромицин + амоксициллин	Достоверное пролонгирование беременности, снижение частоты хориоамнионита, снижение у детей частоты развития пневмонии, сепсиса, бронхолегочной дисплазии
C. Egarter и соавт. [25]	Мета-анализ	657	Эритромицин + ампициллин, клиндамицин + амоксициллин	Снижение частоты развития сепсиса у новорожденных на 68%, внутрижелудочковых кровоизлияний на 50%; отсутствие достоверных данных о снижении некротического энтероколита, респираторного дистресс-синдрома
C. Ananth и соавт. [9]	Двойное слепое плацебо-контролируемое	635, 19–34 нед беременности	Эритромицин + ампициллин, эритромицин + амоксициллин	Снижение частоты развития хориоамнионита, сепсиса, послеродового эндометрита; отсутствие достоверных данных о снижении некротического энтероколита, респираторного дистресс-синдрома

Смертность новорожденных от сепсиса в 5 раз выше при постнатальном лечении по сравнению с интранатальным лечением матери [25, 37, 49, 59].

#### *Схемы антибактериальной терапии при преждевременном излитии околоплодных вод*

Предложено несколько схем лечения при преждевременном излитии околоплодных вод и начинающемся хориоамнионите. Предпочтение в

основном отдают сочетанию препаратов пенициллинового ряда (препараты выбора — защищенные пенициллины) с макролидами (главным образом эритромицином). Как альтернативный вариант применяют цефалоспорины III поколения. При бактериальном вагинозе, а также планирующемся родоразрешении путем кесарева сечения лечение должно быть дополнено препаратами с антианаэробной активностью (метронидазолом). Данная терапия особенно оправдана в гестационные сроки от 28 до 34 нед, когда пролонгирование беременности повышает шансы выживания новорожденного [23].

- Ампициллин по 2 г в/в каждые 6 ч в течение 48 ч, далее амоксициллин внутрь по 250 мг каждые 8 ч в сочетании с эритромицином по 250 мг каждые 6 ч в/в в течение 48 ч с последующим переходом на прием внутрь в суточной дозе 1–2 г.
- Ампициллин + сульбактам по 3 г каждые 6 ч в/в в течение 48 ч, далее амоксициллин + клавулановая кислота внутрь каждые 8 ч в течение 5 дней, курс 7 дней.
- Ампициллин по 2 г в/в каждые 4–6 ч в сочетании с эритромицином по 500 мг 4 раза в день (суточная доза 2 г).
- Амоксициллин + клавулановая кислота 325 мг 4 раза в день внутрь или тикарциллин + клавулановая кислота в комбинации с эритромицином в суточной дозе 2 г.
- Цефалоспорины: цефотаксим, цефокситин, цефоперазон, цефтриаксон в/в до 4 г/сут.
- При абдоминальном родоразрешении к терапии добавляют метронидазол в/в капельно по 500 мг (100 мл) 2–3 раза в сутки.

## ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ

Требуется разъяснить женщине о необходимости срочного обращения к врачу в случае появления следующих симптомов:

- тянущих болей внизу живота и пояснице, ощущения давления, распирания в области влагалища и прямой кишки, учащения мочеиспускания;
- необычных выделений из половых путей — обильных, водянистых; изменения цвета и запаха выделений, появления примеси крови;
- локальной болезненности в области матки;
- изменения характера шевеления плода.

Разъяснить пациентке необходимость правильного питания, отказа от интенсивного курения, употребления алкоголя и наркотиков [18].

Все беременные с наличием в анамнезе поздних прерываний беременности и преждевременных родов должны быть обследованы и при необходимости пролечены вне беременности. Их должен наблюдать специалист акушер-гинеколог с ранних сроков беременности для своевременного выявления инфекции, истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) и других факторов риска преждевременных родов.

## ПРОГНОЗ

Выживаемость недоношенных новорожденных определяет ряд факторов:

- гестационный возраст;
- масса тела при рождении;
- пол (девочки обладают большей способностью к адаптации);
- характер предлежания (смертность при тазовом предлежании в 5–7 раз выше, чем при головном в случае ведения родов через естественные родовые пути);
- способ родоразрешения;
- характер родовой деятельности (фактор риска — быстрые роды);
- наличие преждевременной отслойки плаценты;
- тяжесть внутриутробного инфицирования плода;
- многоплодная беременность [12, 13, 17].

### Рекомендуемая литература

*Абрамченко В.В.* Фармакотерапия преждевременных родов. — М. : ИнтелТек, 2003.

Акушерство и гинекология : пер. с англ., доп. / под ред. Г.М. Савельевой. — М. : ГЭОТАР-Медицина, 1997.

*Кулаков В.И., Мурашко Л.Е.* Преждевременные роды. — М. : Медицина, 2002.

*Кулаков В.И., Серов В.Н., Сидельникова В.М.* Преждевременные роды — тактика ведения с учетом сроков гестации // Журн. акуш. и жен. бол. — 2002. — Вып. 2. — С. 13–17.

*Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. — М. : Триада-Х, 2000.

Полный список литературы к клинической рекомендации «Преждевременные роды» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).

# ПЕРЕНОШЕННАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

Переношенную беременность относят к разряду проблем, традиционно определяющих большой научно-практический интерес, обусловленный, прежде всего, неблагоприятными перинатальными исходами при этой патологии [1, 23, 25, 36, 45].

В отечественном акушерстве считают, что переношенная беременность, продолжающаяся более 287–290 дней, сопровождается внутриутробным страданием плода и заканчивается рождением ребенка с признаками биологической перезрелости, что и определяет высокий риск формирования у него анте/интранатального дистресс-синдрома и затрудненной неонатальной адаптации [7, 18, 23, 26]. Впервые симптомокомплекс перезрелого плода был описан Ballantyne (1902) и Runge (1948), в связи с чем носит название синдрома Баллантайна–Рунге, включающий отсутствие сыровидной смазки, сухость и мацерацию кожных покровов новорожденного («банные» стопы, ладоши), а также в паховых и подмышечных складках, длинные ногти, плотные кости черепа, узкие швы и уменьшенные размеры родничков, зеленоватое или желтоватое окрашивание кожных покровов, плодных оболочек, пуповины. В остальных наблюдениях говорят о пролонгированной беременности.

Пролонгированная беременность, продолжающаяся более 287 дней, не сопровождается страданием плода и заканчивается рождением здорового ребенка без признаков перезрелости [6, 7, 16, 25, 51, 55, 70]. Таким образом, пролонгированную беременность рассматривают как физиологическое состояние, направленное на окончательное созревание плода [7, 23–25].

**МКБ-10:** • **P08.2** Переношенный ребенок, но не «крупновесный» для срока (плод или ребенок, родившийся в 42 полные нед (294 дня) или более, масса тела или рост которого не превышают гестационные показатели) • **P20** Внутриутробная гипоксия • **P21** Асфиксия при родах • **P24.0** Неонатальная аспирация мекония.

## Эпидемиология

Частота переношенной беременности в России составляет от 1,4 до 16% (в среднем 8–10%) и не имеет тенденции к снижению [1, 6, 18, 23, 25].

Американская ассоциация акушеров-гинекологов к переношенной относит беременность, продолжающуюся более 42 нед (294 дней). Частота

ее составляет в среднем около 10% [28, 29, 31, 36, 59, 64, 73]. В большинстве европейских стран о переношенной беременности говорят, если она продолжается 294 дня и более, за исключением Португалии (287 дней и более) и Ирландии (292 дня и более) [28, 29]. Частота переношенной беременности в Европе составляет около 3,5–5,92% [30, 36, 54].

В то же время далеко не всегда при переношенной беременности рождается ребенок с признаками перзрелости и, напротив, признаки переношенности можно отмечать у плода, рожденного до истечения 290 дней гестации, что, вероятно, обусловлено индивидуальными сроками и особенностями развития беременности. Однако большего внимания заслуживает функциональное состояние перзрелого плода, учитывая большую частоту возникновения у него таких серьезных осложнений, как синдром мекониальной аспирации, гипоксически-ишемического поражения ЦНС, миокарда, почек, кишечника, приводящие к антенной интранатальной гибели плода [53]. Переношенную беременность относят к факторам, влияющим на увеличение частоты осложнений родов, а также приводящим к увеличению показателей перинатальной заболеваемости и смертности. Наиболее характерными перинатальными осложнениями переношенной беременности считают мертворождение, асфиксию и родовую травму [7, 25, 41, 59, 67]. Е.Я. Караганова, И.А. Орешкова (2003), проведя тщательный анализ перинатальных исходов у 499 пациенток с переношенной беременностью в зависимости от срока гестации, установили, что по мере возрастания срока беременности от 41 до 43 нед увеличивается доля перинатальной заболеваемости. Так, при сроке беременности 43 нед частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС возрастает в 2,9 раза, асфиксии — в 1,5 раза, аспирационного синдрома — в 2,3 раза по сравнению с доношенными новорожденными при сроке беременности не более 41 нед. При сроке беременности более 41 нед признаки страдания плода до начала родовой деятельности были выявлены у 67,1% плодов (у половины из них при сроке беременности 42–43 нед), примесь мекония в околоплодных водах — у 31,6%, маловодие — у 50,9% пациенток [7, 25].

## Профилактика

Профилактические мероприятия [7, 25, 30, 31, 33, 38, 73].

- Выделение группы риска переношенной беременности среди обратившихся для дородового наблюдения женщин.
- Профилактика плацентарной недостаточности и крупного плода.
- Тщательный подсчет срока беременности и даты родов с учетом даты последней менструации (при регулярном менструальном цикле) и УЗИ, проведенного в сроки до 20 нед беременности.
- Своевременная госпитализация беременной для подготовки родовых путей к родам и оценки состояния плода.

## Скрининг

В программу скринингового обследования беременных входит:

- выявление беременных группы риска переносимой беременности [5, 6];
- ультразвуковая фетометрия с оценкой признаков зрелости новорожденного [32, 62];
- оценка количества и качества околоплодных вод [40, 43, 49, 56, 69];
- оценка степени зрелости плаценты;
- кардиотокография [46];
- оценка гемодинамики плода (средней мозговой артерии, аорты, венозного протока, нижней полой вены) [2, 4, 7, 23, 25, 68];
- оценка биофизического профиля плода;
- оценка зрелости шейки матки [3, 30, 31, 63, 64];
- амниоскопия.

## Диагностика

### *Анамнез и физикальное обследование*

Традиционная диагностика переносимой беременности заключается в адекватном вычислении срока гестации. При этом к наиболее точным способам на современном этапе относят расчеты по 1-му дню последней менструации и на основании данных ультразвукового сканирования в срок от 7 до 20 нед беременности [6, 28, 31, 38]. Ряд авторов считают эти два метода равнозначными [28, 29]. Однако некоторые исследователи в определении срока беременности при перенашивании предлагают опираться исключительно на данные ультразвуковой биометрии. Среди факторов риска переносимой беременности выделяют ряд особенностей соматического, акушерско-гинекологического анамнеза и течения настоящей беременности.

Из соматического анамнеза многие авторы выделяют возраст родителей старше 30 лет, наличие экстрагенитальной патологии у матери [3, 6, 7, 23]. Среди особенностей акушерско-гинекологического анамнеза следует обращать внимание на нарушение менструальной функции, наличие аборт и самопроизвольных выкидышей, воспалительные заболевания придатков матки, запоздалые роды в анамнезе, на 3-и и более предстоящие роды [16, 17]. При анализе соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, особенностей течения настоящей беременности отмечают факторы риска, указывающие на возможность развития переносимой и пролонгированной беременности.

### **Факторы риска переносимой беременности:**

- возраст беременной старше 30 лет;
- наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем (ИППП) и хронических воспалительных заболеваний придатков матки;
- указание на запоздалые роды в анамнезе;
- «незрелая» или «недостаточно зрелая» шейка матки при сроке 40 нед и более гестации.

### **Факторы риска пролонгированной беременности:**

- возраст беременной от 20 до 30 лет;
- нарушение функций яичников с нерегулярным или удлиненным ( $\geq 35$  дней) менструальным циклом;
- расхождение срока беременности, определенного по 1-му дню последней менструации и УЗ-сканирования.

### **Лабораторные исследования**

По мере увеличения срока переносимой беременности происходит прогрессивное истощение каллекреин-кининовой системы [15], проявляющееся в крайне низком содержании кининогена (0,25–0,2 мкг/мл, при  $N=0,5$  мкг/мл), низкой активности каллекреина, его ингибиторов и спонтанной эстеразной активности плазмы крови после 41 нед беременности.

При переносимой беременности наблюдают интенсификацию процессов перекисного окисления липидов, как в организме беременной, так и в организме плода, способствующую ингибированию мембрансвязывающих ферментов субклеточных структур [12]. В итоге существенно нарушается детоксикационная и энергопродуцирующая функции и как следствие накопление экзо- и эндогенных токсических метаболитов, развитие эндотоксемии, прогрессирующей по мере увеличения срока беременности. Интенсивность эндотоксемии можно оценить по сорбционной способности эритроцитов и по концентрации средних молекулярных белков. Повышение показателей перекисного окисления и эндогенной интоксикации коррелирует с тяжестью гипоксии плода.

Для переносимой беременности характерно низкое содержание простагландина  $F_{2\alpha}$ , синтезирующегося в децидуальной оболочке и миометрии и являющегося основным модулятором развития родовой деятельности [8].

При сроке беременности более 41 нед отмечают повышение вязкости плазмы, концентрации мочевой кислоты, а также снижение концентрации фибриногена, антитромбина III и количества тромбоцитов [9]. Концентрация фетального фибронектина  $> 5$  нг/мл в цервикаловгинальном секрете у женщин со сроком беременности более 41 нед указывает на высокую биологическую готовность организма к родам и их самопроизвольное начало в течение ближайших 3 дней. Чувствительность и специфичность этого метода составляет 71 и 64% соответственно.

Крайне важно — изучение особенностей функционального состояния фетоплацентарного комплекса и плода при переносимой беременности (ультразвуковое, доплерометрическое и кардиотокографическое исследование). При **эхографическом исследовании** проводят фетометрию с определением предполагаемой массы плода и оценкой его анатомического развития. В 12,2% наблюдений выявляют СЗРП I–II степени, что достоверно не отличается от частоты выявления синдрома при пролонгированной беременности. При этом в 80% наблюдений нами выявлена асимметричная и

в 20% — симметричная форма СЗРП. Для переносимости беременности характерно выявление эхографических признаков выраженных инволютивно-дистрофических изменений (ГИП с петрификатами). Средняя величина индекса объема околоплодных вод в группе переносимости беременности составила  $7,25 \pm 1,48$ , типично для переносимости беременности — выявление уменьшенного количества околоплодных вод.

#### **Допплерометрическое исследование**

Наиболее важным для прогноза перинатальных исходов считают определение этапности нарушений гемодинамики плода при переносимости беременности [23, 25].

- I этап — нарушение внутриплацентарного и плодово-плацентарного кровотока. На данном этапе нарушений артериальной и венозной плодовой гемодинамики не происходит. Отмечают повышение сосудистой резистентности в артериях пуповины и ее терминальных ветвях, а также в спиральных артериях. Показатели газового состава и кислотно-щелочного состояния пуповинной крови в пределах нормы.
- II этап — централизация кровообращения плода. В крови новорожденного при рождении отмечают гипоксемию. На этом этапе различают две последовательные стадии.
  - ◇ Па — начальные признаки централизации артериального кровообращения плода с неизменным венозным и внутрисердечным кровотоком, характеризующиеся:
    - снижением резистентности в СМА (не более чем на 50%) или увеличением сосудистого сопротивления в аорте;
    - уменьшением ЦПК (до 0,9);
    - увеличением резистентности в почечных артериях плода не более чем на 25% от нормы.
  - ◇ Пв — умеренно выраженная централизация кровообращения с нарушением кровотока в венозном протоке и увеличением скоростей кровотока на клапане аорты. На данном этапе выявляют:
    - одновременное повышение сосудистого сопротивления в аорте и снижение — в средней мозговой артерии;
    - снижение ЦПК;
    - возрастание средней скорости кровотока ( $T_{амх}$ ) в венозном протоке;
    - повышение средней линейной и объемной скорости кровотока на клапане аорты.
- III этап — выраженная централизация кровообращения плода с нарушением венозного оттока и декомпенсацией центральной и внутрисердечной гемодинамики. В пуповинной крови новорожденного при рождении отмечают гипоксемию в сочетании с ацидозом и гиперкапнией. Допплерометрические показатели на этом этапе характеризуются:
  - ◇ снижением сосудистой резистентности в СМА более чем на 50% от нормы, уменьшением ЦПК ниже 0,8;



- ◇ прогрессирующим нарастанием сосудистой резистентности в аорте и почечных артериях более чем на 80%;
- ◇ в венозном протоке — возрастанием S/A отношения, ПИВ (более 0,78) и снижением  $T_{amx}$ ;
- ◇ в нижней полой вене — увеличением ПИВ, ИПН и %R (более 36,8%);
- ◇ в яремных венах — возрастанием S/A отношения, ПИВ (выше 1,1) и снижением  $T_{amx}$ ;
- ◇ снижением средней линейной и объемной скорости на клапанах аорты и легочного ствола;
- ◇ повышением ЧСС, снижением ударного объема, конечно-систолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка, сердечного выброса.

Выделенные этапы изменения гемодинамики плода отражают последовательное прогрессирование нарушений его функционального состояния в условиях хронической внутриутробной гипоксии при перенесенной беременности. При обнаружении в пуповинной крови новорожденно-го гипоксемии в сочетании с гиперацидемией и гиперкапнией частота неблагоприятных перинатальных исходов в 4,8 раз выше по сравнению с группой, изолированной гипоксемией. Следовательно, гиперацидемия и гиперкапния отражают выраженные нарушения метаболизма плода и прогрессирующее ухудшение его состояния в условиях хронической гипоксии при перенесенной беременности.

### **Кардиотомография**

При проведении данного метода на I этапе выявляют начальные признаки хронической внутриутробной гипоксии (20,93%), умеренно выраженную гипоксию плода (6,97%). На IIa этапе частота начальных признаков гипоксии плода возросла в 2 раза, при умеренной — в 4,13 раза. На IIb этапе достоверно увеличивается частота умеренно выраженной и тяжелой гипоксии плода. На III этапе выявлены только тяжелая (65,1%) и умеренная (30,2%) гипоксия плода.

### **Дифференциальный диагноз**

При комплексном обследовании женщин с пролонгированной беременностью выявляют:

- в 26,5% наблюдений — II степень, в 51,8% — III степень зрелости плаценты;
- в 72,3% наблюдений — нормальное количество околоплодных вод;
- в 89,2% наблюдений — нормальные показатели плодово-плацентарного кровотока и в 91,6% нормальное цереброплацентарное отношение;
- в 100% наблюдений — нормальные показатели центральной гемодинамики плода, чрезклапанного и венозного его кровотоков;
- снижение ЦПК при нормальных показателях плодово-плацентарного и плодового кровотока свидетельствует о наличии отклонений в

функциональном состоянии плода и характерно при СЗРП, внутриутробном инфицировании, хронической гипоксии плода.

## Лечение

### Цели лечения

Коррекция нарушений гемодинамики плода, профилактика прогрессирования плода в родах, подготовка родовых путей к родам, индукция родовой деятельности.

### Показания к госпитализации

Превышение срока гестации 40 нед 3 дня при точно рассчитанной дате родов, наличии факторов риска переносимости беременности, недостаточно готовых родовых путях.

### Медикаментозное лечение

Для коррекции состояния плода при переносимости беременности используют препарат гесобендин + этамиван + этофиллин (инстенон) — комбинированный препарат, обладающий нейропротективным действием, основанным на взаимном потенцировании эффектов составляющих его компонентов.

Показания к введению препарата гесобендин + этамиван + этофиллин:

- нарушенный кровоток в артерии пуповины плода (СДО > 2,7 ИР > 0,65);
- снижение цереброплацентарного коэффициента (ЦПК < 1,10);
- начальные признаки централизации плодового кровообращения;
- начальные признаки гипоксии плода по данным КТГ.

Перечисленные факторы, указывающие на начальные признаки страдания плода, не требуют экстренного родоразрешения, но указывают на необходимость коррекции его состояния путем повышения адаптационных возможностей головного мозга плода во время родового акта.

### Подготовка к родам

**Механические методы** раздражения шейки матки.

- Отслоение нижнего полюса плодного пузыря. К усилению синтеза простагландинов и «созреванию» шейки матки может приводить и отслойка нижнего полюса плодного пузыря. Проводимая ежедневно или 2–3 раза в неделю отслойка нижнего полюса плодного пузыря способствует подготовке шейки матки к родам и индукции родовой деятельности. Этот метод отличает высокая эффективность, простота выполнения, низкая частота побочных эффектов и дешевизна. Его недостатки: дискомфорт, ощущаемый беременной при исследовании, редко возникающие кровотечения и возможность разрыва плодных оболочек.

- Баллонная дилатация шейки матки. Для баллонной дилатации шейки матки используют катетер-баллон Фолея. Его вводят и раздувают в цервикальном канале. Данный метод механически расширяет цервикальный канал и усиливает синтез простагландинов. Через катетер возможно введение солевого раствора в экстраамниальное пространство, расширяющего нижний маточный сегмент и также способствующего началу родовой деятельности.
- Механические дилататоры природного и синтетического происхождения. Для подготовки шейки матки к родам используют цервикальные дилататоры природного происхождения — ламинарии и синтетического — дилапан, гипан, ламисел, представляющие зонды диаметром от 2 до 4 мм и длиной 60–65 мм. Ламинарии изготовлены из природного материала водорослей *Laminaria japonicum*. Синтетические дилататоры созданы из химически и биологически инертных полимеров, обладающих хорошей гигроскопичностью. Зонды-расширители вводят в цервикальный канал в необходимом количестве. Благодаря своей гигроскопичности они впитывают жидкость, содержащуюся в канале шейки матки, существенно расширяются и оказывают радиальное давление на цервикальный канал. Они механически раскрывают шейку матки и способствуют началу родовой деятельности. Синтетические расширители канала шейки матки не вызывают дискомфорта и хорошо переносятся пациентками. Ограниченное применение синтетических дилататоров связано с остороженностью, обусловленной их длительным пребыванием в цервикальном канале, увеличивающим риск развития восходящей инфекции [27, 42, 72].

Описанные механические методы воздействия на шейку матки вызывают ответную реакцию синтеза эндогенных простагландинов  $E_2$  в шейке матки, способствующих снижению количества и дестабилизации коллагена в ее структуре, оказывающих релаксирующее воздействие на гладкую мускулатуру. Кроме того, простагландины  $E_2$  относят к доминирующим в начале родового акта.

#### Медикаментозные средства

Используют препараты группы простагландинов  $E_2$ . К наиболее распространенным, апробированным в практическом акушерстве медикаментозным средствам подготовки шейки матки к родам и родо-возбуждения относят препараты простагландинов  $E_2$ . Простагландины  $E_2$  выпускают в различных лекарственных формах: в виде гелей для интрацервикального применения, влагалищных таблеток и pessaries. Эффективность в созревании шейки матки и начала родовой деятельности при применении простагландинов  $E_2$  достигает 80–83%. Однако на фоне их применения возможно развитие дискоординированной, бурной родовой деятельности и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Следовательно, введение простагландинов  $E_2$  должно производиться только в акушерских стационарах с обязательным кардиотокографическим контролем за сердечной деятельностью плода и сократительной активностью матки.

## Обучение пациента

Обязательно:

- обучение женщины ведению менструального календаря для обеспечения возможности точного подсчета срока беременности и вычисления даты родов; подсчету движений плода для своевременного определения риска гипоксии плода при снижении или повышении его двигательной активности;
- информирование пациентки о необходимости тщательной оценки состояния плода при сроке гестации более 40 нед 3 дней и возможной госпитализации при наличии неблагоприятных прогностических факторов.

## Дальнейшее ведение

Стандарт обследования и ведения женщин со сроком беременности, превышающим 40 нед [23, 25]:

- Проведение дифференциальной диагностики переносимой и пролонгированной беременности.
  - ◇ О переносимой беременности следует думать при: первых предстоящих родах у беременной старше 30 лет, регулярном менструальном цикле, наличии в анамнезе ИППП и хронических воспалительных заболеваний придатков матки, указании на запоздалые роды, соответствии срока беременности, рассчитанного по 1-му дню последней менструации и данным УЗ-сканирования, выполненного в сроке от 7 до 20 нед гестации, при наличии «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейки матки, при выявлении плаценты GIII степени зрелости или маловодия при УЗИ.
  - ◇ На пролонгированную беременность указывает: возраст беременной от 20 до 30 лет; нарушение функций яичников с нерегулярным или удлиненным ( $\geq 35$  дней) менструальным циклом; расхождение срока беременности, определенного по 1-му дню последней менструации и УЗ-сканированию; выявление «зрелой» шейки матки; плацента GI и GIII степени зрелости без петрификатов и нормальное количество околоплодных вод при УЗИ.
- Для правильной оценки состояния плода и профилактики неблагоприятных перинатальных исходов всем беременным со сроком гестации более 40 нед необходимо проводить доплерометрическое исследование артериальной гемодинамики плода.
- При неизменной плодовой гемодинамике проводят подготовку организма к родам с использованием эстрогенов, интрацервикального введения геля простагландина  $E_2$  с динамическим КТГ-контролем (ежедневно) и наблюдением за состоянием плодового кровотока (каждые 3 дня).
- При выявлении централизации кровообращения для уточнения компенсаторных возможностей плода и выбора метода и срока родораз-

шения показано исследование венозного кровотока и внутрисердечной гемодинамики.

- При переносимости беременности гемодинамика плода изменяется поэтапно:
  - ◇ I этап — нарушения внутриплацентарного и плодово-плацентарного кровотока. На данном этапе нарушений артериальной и венозной плодовой гемодинамики не происходит. Отмечают повышение сосудистой резистентности в артерии пуповины и ее терминальных ветвях, а также в спиральных артериях. Показатели газового состава и кислотно-щелочного состояния пуповинной крови в пределах нормы.
  - ◇ II этап — централизация кровообращения плода. В крови новорожденного при рождении отмечают гипоксемию. На этом этапе следует различать две последовательные стадии:
    - IIa — начальные признаки централизации артериального кровообращения плода с неизменным венозным и внутрисердечным кровотоком;
    - IIb — умеренно выраженная централизация кровообращения с нарушением кровотока в венозном протоке и увеличением скоростей кровотока на клапане аорты.
  - ◇ III этап — выраженная централизация кровообращения плода с нарушением венозного оттока и декомпенсацией центральной и внутрисердечной гемодинамики. В пуповинной крови новорожденного при рождении — гипоксемия в сочетании с ацидозом и гиперкапнией.
- При выявлении сниженного ЦПК ( $< 1,1$ ), централизации плодовой гемодинамики (начальная централизация: СДО в СМА  $< 2,80$ ; в Ao  $> 8,00$ ) с увеличением средней скорости кровотока в венозном протоке (умеренно выраженная централизация: СДО в СМА  $< 2,80$ ; в Ao  $> 8,00$ ;  $T_{амх}$  в ВПр  $> 32$  см/с), начальных признаков гипоксии плода по данным КТГ в плане предродовой подготовки для повышения адаптационных возможностей головного мозга плода показано внутривенное введение препарата гесобендин + этамиван + этофиллин.
- При начальной централизации (СДО в СМА  $< 2,80$ ; или в аорте плода  $> 8,00$ ) при наличии хорошей биологической готовности организма к родам, неотягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе, средних размерах плода возможны программированные роды через естественные родовые пути после амниотомии под тщательным кардиомониторным контролем за состоянием сердечно-сосудистой системы плода. Отсутствие биологической готовности организма к родам, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, крупные размеры плода диктуют необходимость родоразрешения путем операции кесарева сечения в плановом порядке.
- При умеренно выраженной централизации плодовой гемодинамики (СДО в СМА  $< 2,80$  и в аорте  $> 8,00$ ;  $T_{амх}$  в ВПр  $> 32$  см/с) в связи с

напряженностью всех компенсаторных механизмов плода и отсутствием резервных возможностей для родового акта показано родоразрешение путем операции кесарева сечения в плановом порядке.

- Выявление нарушений как в артериальном, так и венозном русле плодового кровотока (выраженная централизация: СДО в СМА < 2,80 и в аорте > 8,00; в ВПр S/A > 2,25, ПИВ > 1,00; в НПВ %R > 16%, ПИВ > 1,2) в сочетании с умеренной или тяжелой гипоксией плода по данным КТГ-исследования указывает на декомпенсацию гемодинамики плода и требует родоразрешения путем операции кесарева сечения в экстренном порядке.

## **Прогноз**

При своевременной и тщательной оценке состояния плода, адекватной акушерской тактике прогноз благоприятный. Показатели физического и нервно-психического развития детей не отличаются от таковых при неосложненных своевременных родах. Однако при развитии осложнений, особенно тяжелой гипоксии плода, родовой травме, мекониальной аспирации прогноз менее благоприятен. Перинатальные потери составляют до 7%, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС – до 72,1% [25, 41, 59].

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Переношенная беременность» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

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

**МКБ-10:** • **O30** Многоплодная беременность • **O31** Осложнения, характерные для многоплодной беременности • **O31.2** Продолжающаяся беременность после внутриутробной гибели одного или более чем одного плода • **O31.8** Другие осложнения, характерные для многоплодной беременности • **O32.5** Многоплодная беременность с неправильным предлежанием одного или нескольких плодов, требующая предоставления медицинской помощи матери • **O33.7** Другие аномалии плода, приводящие к диспропорции, требующие предоставления медицинской помощи матери • **O63.2** Задержка рождения второго плода из двойни, тройни и т.д.

## Эпидемиология

Частота многоплодной беременности в большинстве европейских стран колеблется от 0,7 до 1,5% [16, 32, 40]. Широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий привело к изменению соотношения спонтанной и индуцированной многоплодной беременности: 70 и 30% в 1980-е годы против 50 и 50% в конце 1990-х годов соответственно [44, 47].

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 [34, 48, 49, 62, 63].

## Классификация

В зависимости от количества плодов говорят о двойне, тройне, четверне и т.д.

Выделяют две разновидности двойни: двуяйцевую (дизиготную) и однояйцевую (монозиготную). Детей, родившихся от двуяйцевой двойни, называют двойняшками (в зарубежной литературе — «fraternal или not identical»), а детей от однояйцевой двойни — близнецами (в зарубежной литературе — «identical»). Двойняшки могут быть как одного, так и разных полов, тогда как близнецы — только однополыми.

Двуяйцевая двойня является результатом оплодотворения двух яйцеклеток, созревание которых, как правило, происходит в течение одного менструального цикла как в одном, так и в обоих яичниках. В литературе описаны случаи так называемых «superfetation» (интервал между оплодотворениями двух яйцеклеток составляет более одного менструального цикла) и «superfecundation» (оплодотворение яйцеклеток происходит в течение одного овуляторного цикла, но в результате различных половых актов). При dizygотной двойне у каждого эмбриона/плода формируется собственная плацента, и каждый из них окружен собственной амниотической и хориальной оболочками. Таким образом, межплодовая перегородка состоит из 4 слоев. Такая двуяйцевая двойня называется бихориальной биамниотической. Частота двуяйцевой двойни (среди двоен) составляет 70% [41].

При однойяйцевой двойне оплодотворяется одна яйцеклетка, при этом типе двойни число формирующихся плацент зависит от срока деления единственной оплодотворенной яйцеклетки. Если деление происходит в течение первых трех суток после оплодотворения, то формируются два эмбриона, два амниона, два хориона/плаценты. Межплодовая перегородка, как и при двуяйцевой двойне, состоит из 4 слоев. Такая однойяйцевая двойня также называется бихориальной биамниотической.

Когда деление яйцеклетки происходит в интервале 3–8 сут после оплодотворения, то формируются два эмбриона, два амниона, но один хорион/плацента. Межплодовая перегородка при этом состоит из двух слоев амниона. Такой тип однойяйцевой двойни называется монохориальным биамниотическим.

При делении яйцеклетки в интервале 8–13 дней после оплодотворения формируются один хорион и два эмбриона, окруженные единой амниотической оболочкой, т.е. межплодовая перегородка отсутствует. Такая однойяйцевая двойня является монохориальной моноамниотической.

Результат деления оплодотворенной яйцеклетки в более поздние сроки (после 13-го дня) — сросшиеся двойни.

Таким образом, бихориальной может быть как двуяйцевая, так и однойяйцевая двойня, в то время как монохориальной — только однойяйцевая. Исследование плацент/плацент и межплодовых оболочек после рождения ребёнка не всегда дает возможность точно установить зиготность. При наличии четырех межплодовых оболочек (что возможно и при моно-, и при dizygотной двойне) только различный пол детей четко указывает на dizygотность. В то же время наличие двух межплодовых оболочек четко свидетельствует о монозиготной двойне.

При однополых детях установить зиготность можно при дополнительном исследовании крови (в том числе HLA-типировании) или исследовании биоптатов кожи детей.

## Профилактика

Профилактика многоплодия возможна лишь при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального



оплодотворения) и заключается в ограничении числа переносимых эмбрионов.

## ДИАГНОСТИКА

До внедрения ультразвукового исследования в акушерскую практику диагноз многоплодной беременности нередко устанавливали в поздние сроки или даже во время родов.

Предположить наличие многоплодной беременности возможно у пациенток, у которых размеры матки превышают гестационную норму как при влагалищном исследовании (в ранние сроки), так и при наружном акушерском исследовании (в поздние сроки). Во второй половине беременности иногда удается пальпировать много мелких частей плода и две (или более) крупные баллотирующие части (головки плодов). Аускультативными признаками многоплодия служат выслушиваемые в разных отделах матки сердечные тоны плодов с разницей в частоте сердечных сокращений не менее 10 в минуту. Сердечную деятельность плодов при многоплодии можно регистрировать одновременно при использовании специальных кардиомониторов для двойни (снабженных двумя датчиками).

Основой диагностики многоплодной беременности в современном акушерстве считают ультразвуковое исследование. Ультразвуковая диагностика многоплодия возможна, начиная с ранних сроков беременности (4–5 нед), и основывается на визуализации в полости матки нескольких плодных яиц и эмбрионов.

Для выработки правильной тактики ведения беременности и родов при многоплодии решающее значение имеет раннее (в I триместре) определение хориальности (числа плацент).

Именно хориальность (а не зиготность) определяют течение беременности, ее исходы, перинатальную заболеваемость и смертность [3, 5]. Наиболее неблагоприятна в отношении перинатальных осложнений монохориальная многоплодная беременность, наблюдающаяся у 65% однойяйцевой двойни. Перинатальная смертность при монохориальной двойне, независимо от зиготности, в 3–4 раза превышает таковую при бихориальной [8, 9].

Наличие двух отдельно расположенных плацент, толстая межплодовая перегородка (более 2 мм) — достоверный критерий бихориальной двойни [29, 36]. При выявлении единой «плацентарной массы» нужно дифференцировать «единственную плаценту» (монохориальная двойня) от двух слившихся (бихориальная двойня). Наличие специфических ультразвуковых критериев — Т- и λ-признаков, формирующихся у основания межплодовой перегородки, с высокой степенью достоверности позволяет поставить диагноз моно- или бихориальной двойни [46]. Выявление λ-признака при ультразвуковом исследовании в любом сроке гестации свидетельствует о бихориальном типе плацентации, Т-признак указывает

на монохориальность. Следует учитывать, что после 16 нед беременности  $\lambda$ -признак становится менее доступным для исследования [59].

В более поздние сроки беременности (II–III триместры) точная диагностика хориальности возможна только при наличии двух отдельно расположенных плацент. При наличии единой плацентарной массы (одна плацента или слившиеся плаценты) при эхографии часто происходит гипердиагностика монохориального типа плацентации.

Необходимо также, начиная с ранних сроков, проводить сравнительную ультразвуковую фетометрию для прогнозирования внутриутробной задержки роста плода/плодов в более поздние сроки беременности. По данным ультразвуковой фетометрии при многоплодной беременности выделяют физиологическое развитие обоих плодов; диссоциированное (дискордантное) развитие плодов (разница в массе тела 20% и более); задержку роста обоих плодов.

Помимо фетометрии, как и при одноплодной беременности, внимание должно быть уделено оценке структуры и степени зрелости плаценты/плацент, количества околоплодных вод в обоих амнионах. Принимая во внимание, что при многоплодной беременности часто наблюдается оболочечное прикрепление пуповины и другие аномалии ее развития, необходимо исследовать места отхождения пуповин с плодовой поверхности плаценты/плацент [30].

Особое внимание должно быть уделено оценке анатомии плодов для исключения врожденных аномалий, а при моноамниотической двойне — для исключения сросшихся близнецов.

С учетом неэффективности биохимического пренатального скрининга при многоплодии (более высокие показатели  $\alpha$ -фетопротеина,  $\beta$ -ХГЧ, плацентарного лактогена, эстриола по сравнению с одноплодной беременностью) особое значение приобретает выявление ультразвуковых маркеров врожденных аномалий развития, включая исследование воротникового пространства у плодов. Наличие воротникового отека у одного из плодов при однойяцевой двойне не должно рассматриваться как абсолютный показатель высокого риска хромосомной патологии, так как может являться одним из ранних эхографических признаков тяжелой формы фето-фетальной гемотрансфузии (СФФГ) [57].

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

При многоплодной беременности к организму женщины предъявляются повышенные требования: сердечно-сосудистая система, легкие, печень, почки и другие органы функционируют с большим напряжением. 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 [2, 31]. У женщин, имеющих сочетанные соматические заболевания, отмечают их обострение практически в 100% случаев.

Частота развития гестоза у женщин при многоплодии достигает 45% [6, 13]. При многоплодной беременности гестоз, как правило, 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.

Анемия, частота которой у беременных с двойней достигает 50–100%, считают «обычным» осложнением и связывают 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 эритропоеза во время беременности двойней может привести у некоторых пациенток к дефициту запасов железа и сыграть роль пускового механизма в развитии железодефицитной анемии. Наилучший способ, позволяющий отличить физиологическую гидремию от истинной железодефицитной анемии при беременности двойней, — исследование мазков крови.

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 [53]. Более выражена зависимость от типа плацентации частоты задержки роста обоих плодов — 7,5% при монохориальной и 1,7% при бихориальной двойне [4, 8, 19, 37].

Одно из наиболее частых осложнений многоплодной беременности — преждевременные роды, что расценивают как следствие перерастяжения матки [14, 20, 33]. При этом чем больше число вынашиваемых плодов, тем чаще наблюдают преждевременные роды. Так, при двойне роды, как правило, наступают в срок 36–37 нед, при тройне — 33,5 нед, при четверне — 31 нед.

## ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Пациентки с многоплодием должны посещать женскую консультацию чаще, чем при одноплодной: 2 раза в месяц до 28 нед (когда выдается листок нетрудоспособности по беременности и родам), после 28 нед — 1 раз в 7–10 дней. Консультацию терапевта необходимо проводить 3 раза в течение беременности.

Учитывая повышенную потребность в калорийности пищи, белках, минералах, витаминах при многоплодной беременности, особое внимание нужно уделять обучению беременной вопросам полноценного сбалансированного питания. Оптимальной при многоплодии в отличие от одноплодной беременности считают общую прибавку 20–22 кг.

Беременным с многоплодием с 16–20-й нед назначают противоанемическую терапию (прием внутрь железосодержащих препаратов в дозе 60–100 мг/сут и фолиевой кислоты по 1 мг/сут в течение 3 мес).

Для профилактики преждевременных родов беременным с многоплодием рекомендованы ограничение физической активности, увеличение продолжительности дневного отдыха (трижды по 1–2 ч) [39, 42]. Расширяют показания к выдаче больничного листа.

Для прогнозирования преждевременных родов необходимо исследовать состояние шейки матки [12, 35]. При этом метод выбора — трансвагинальная цервикография, позволяющая помимо оценки длины шейки матки определить состояние внутреннего зева, что невозможно при мануальном исследовании [11, 28, 43, 66]. Сроки гестации с 22–24 до 25–27 нед считают «критическими» для беременных с многоплодием в отношении риска преждевременных родов [15, 38, 60, 61]. При длине шейки матки  $\leq 34$  мм в 22–24 нед повышен риск преждевременных родов до 36 нед; критерии риска преждевременных родов в 32–35 нед — длина шейки матки  $\leq 27$  мм, а критерий риска «ранних» преждевременных родов (до 32 нед) —  $\leq 19$  мм [1, 7].

Для ранней диагностики задержки роста плода/плодов необходим тщательный динамический ультразвуковой мониторинг.

Для выработки тактики ведения беременности и родов, помимо фетометрии, при многоплодии так же, как и при одноплодной беременности, большое значение имеет оценка состояния плодов (кардиотокография, доплерометрия кровотока в системе мать–плацента–плод, биофизический профиль). Существенное значение приобретает определение количества околоплодных вод (много- и маловодие) в обоих амнионах.

## ОСЛОЖНЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

При многоплодной беременности возможно развитие ряда осложнений, не характерных для одноплодной беременности: синдрома фето-фетальной гемотрансфузии, обратной артериальной перфузии,

внутриутробной гибели одного из плодов, врожденных аномалий развития одного из плодов, сросшихся близнецов, хромосомной патологии одного из плодов [21].

## **Синдром фето-фетальной гемотрансфузии**

Этот синдром впервые описан Schatz в 1982 г., осложняет течение 5–25% многоплодных однойцевых беременностей. Перинатальная смертность при СФФГ достигает 60–100%.

СФФГ, морфологический субстрат которого — анастомозирующие сосуды между двумя фетальными системами кровообращения, специфическое осложнение для монозиготной двойни с монохориальным типом плацентации, наблюдающееся в 63–74% однойцевой многоплодной беременности. Вероятность возникновения анастомозов у монозиготных двоен с бихориальным типом плацентации не больше, чем у dizиготных двоен.

Для СФФГ характерны артериовенозные анастомозы, располагающиеся не на поверхности, а в толще плаценты и практически всегда проходящие через капиллярное ложе котиледона. Выраженность СФФГ (легкая, средняя, тяжелая) зависит от степени перераспределения крови через эти анастомозы.

Основным пусковым фактором развития СФФГ служит патология развития плаценты одного из плодов, который становится как бы донором. Повышение периферической резистентности плацентарного кровотока приводит к шунтированию крови к другому так называемому плоду-реципиенту. Таким образом, состояние так называемого плода-донора нарушается в результате гиповолемии вследствие потери крови и гипоксии на фоне плацентарной недостаточности. Плод-реципиент компенсирует увеличение объема циркулирующей крови полиурией. При этом увеличение коллоидного осмотического давления приводит к чрезмерному поступлению жидкости из материнского русла через плаценту. В результате этого состояние плода-реципиента нарушается вследствие сердечной недостаточности, обусловленной гиперволемией.

### *Диагностика СФФГ*

В течение многих лет диагноз СФФГ ставили ретроспективно в неонатальном периоде на основании разницы в концентрации гемоглобина (50 г/л и более) в периферической крови близнецов и различия в массе тела новорожденных (20% и более). Однако значительная разница в концентрации гемоглобина и массе тела новорожденных характерна и для некоторых бихориальных двоен, в связи с чем в последние годы эти показатели перестали рассматриваться как признаки синдрома фето-фетальной гемотрансфузии.

На основании ультразвуковых критериев были разработаны стадии синдрома фето-фетальной гемотрансфузии [Quintero R. et al., 1999], которые используются в практике для определения тактики ведения беременности:

- I стадия — мочевой пузырь плода-донора определяется;
- II стадия — мочевой пузырь плода-донора не определяется, состояние кровотока (в артерии пуповины и/или венозном протоке) не относят к критическому;
- III стадия — критическое состояние кровотока (в артерии пуповины и/или венозном протоке) у донора и/или реципиента;
- IV стадия — водянка у плода-реципиента;
- V стадия — антенатальная гибель одного или обоих плодов.

Патогномоничными эхографическими признаками тяжелого СФФГ считают наличие большого мочевого пузыря у плода-реципиента с полиурией на фоне выраженного многоводия и «отсутствие» мочевого пузыря у плода-донора с анурией, для которого характерно снижение двигательной активности на фоне выраженного маловодия [22, 58].

### *Лечение*

Метод выбора в лечении СФФГ тяжелой степени — эндоскопическая лазерная коагуляция анастомозирующих сосудов плаценты под эхографическим контролем («соноэндоскопическая» техника). Эффективность эндоскопической лазеркоагуляционной терапии СФФГ (рождение хотя бы одного живого ребенка) составляет 70%. Этот метод предполагает трансабдоминальное введение фетоскопа в амниотическую полость плода-реципиента. Комбинация ультразвукового наблюдения и непосредственного визуального осмотра через фетоскоп позволяет осуществлять обследование хорионической пластины вдоль всей межплодовой перегородки, выявлять и производить коагуляцию анастомозирующих сосудов. Оперативное вмешательство заканчивается дренированием околоплодных вод до нормализации их количества. С помощью эндоскопической лазерной коагуляции возможно пролонгирование беременности в среднем на 14 нед, что приводит к снижению внутриутробной гибели плодов с 90 до 29%.

Альтернативная тактика ведения беременных с выраженным СФФГ при отсутствии возможности проведения лазерной коагуляции анастомозирующих сосудов плаценты — амниодренирование избыточного количества амниотической жидкости из амниотической полости плода-реципиента. Этот паллиативный метод лечения, который можно применять неоднократно в динамике беременности, хотя и не устраняет причину СФФГ, однако способствует снижению внутриамниотического давления и тем самым — компрессии, как правило, оболочечно прикрепленной пуповины и поверхностных сосудов плаценты, что в определенной мере улучшает состояние как плода-донора, так и плода-реципиента [27, 55]. К положительным эффектам амниодренирования следует отнести и пролонгирование беременности как следствие снижения внутриматочного объема.

Эффективность амниодренажа, проводимого под ультразвуковым контролем, составляет 30–83%. Основная и наиболее важная разница в

перинатальных исходах при проведении эндоскопической лазеркоагуляции и повторных амниодренажей состоит в частоте неврологических нарушений у выживших детей (5 против 18–37% соответственно).

## **Обратная артериальная перфузия**

Обратная артериальная перфузия у двоен — патология, присущая только монохориальной беременности и считающаяся наиболее выраженным проявлением СФФГ. В основе этой патологии лежит нарушение сосудистой перфузии, в результате чего один плод (реципиент) развивается за счет плода-донора вследствие наличия пупочных артерио-артериальных анастомозов. При этом у плода-донора («насоса»), как правило, не бывает структурных аномалий, но обнаруживаются признаки водянки. Плод-реципиент («паразитирующий») — всегда со множественными аномалиями, несовместимыми с жизнью: могут отсутствовать голова и сердце или выявляются значительные дефекты этих органов (рудиментарное сердце). Прогноз для плода-донора также неблагоприятен: при отсутствии внутриутробной коррекции смертность достигает 50% [65]. Единственная возможность сохранить жизнь плоду-донору — фетоцид плода-реципиента (лигирование пуповины).

## **Внутриутробная гибель одного из плодов**

Внутриутробная гибель одного из плодов при многоплодной беременности может происходить при любом сроке гестации, результатом могут быть «отмирание» одного плодного яйца в I триместре (20% наблюдений) и развитие так называемого «бумажного плода» во II триместре беременности. Средняя частота гибели одного или обоих плодов в ранние сроки гестации составляет 5% (2% — при одноплодной). Частота поздней (во II и III триместрах беременности) внутриутробной гибели одного из плодов составляет 0,5–6,8% при двойне и 11–17% при тройне [50, 54]. К основным причинам поздней внутриутробной гибели относятся при монохориальной плацентации СФФГ, а при бихориальной — задержка роста плода/плодов и оболочечное прикрепление пуповины. Частота внутриутробной гибели плода при монохориальной двойне в 2 раза превышает таковую при бихориальной многоплодной беременности.

При гибели одного из плодов в I триместре беременности в 24% наблюдений может погибнуть и второй плод или происходит выкидыш. Однако в большинстве наблюдений возможно отсутствие каких-либо неблагоприятных последствий для развития второго плода.

При гибели одного из плодов во II–III триместрах беременности возможно преждевременное прерывание беременности вследствие выделения «мертвой» плацентой цитокинов и простагландинов. Большой риск для оставшегося в живых плода представляют и повреждения головного мозга, что обусловлено выраженной гипотензией вследствие перераспределения крови («кровотечения») от живого плода в фетоплацентарный комплекс погибшего.

При внутриутробной гибели одного из плодов при бихориальной двойне оптимальной тактикой считают пролонгирование беременности. При монохориальном типе плацентации единственный выход для спасения жизнеспособного плода — кесарево сечение, произведенное как можно быстрее после гибели одного из плодов, когда еще не произошло повреждения головного мозга оставшегося в живых плода. При внутриутробной гибели одного из плодов из монохориальной двойни в более ранние сроки (до достижения жизнеспособности) методом выбора считают немедленную окклюзию пуповины мертвого плода [23, 56, 67].

## **Врожденные аномалии развития плода**

Тактика ведения многоплодной беременности, дискордантной в отношении врожденных аномалий развития плода, зависит от степени выраженности порока, гестационного возраста плода на момент диагностики и, что особенно важно, типа плацентации [51]. При бихориальной двойне возможен селективный фетоцид больного плода (внутрисердечное введение калия хлорида под контролем УЗИ), однако, учитывая небезопасность проводимой инвазивной процедуры, при абсолютной летальности порока (например, анэнцефалии) следует рассматривать вопрос и о выжидательной тактике с целью снижения риска проводимой процедуры для второго плода.

При монохориальной плацентации наличие межплодовых трансплацентарных анастомозов исключает возможность селективного фетоцида с использованием калия хлорида ввиду опасности его попадания из циркуляции больного плода или кровотечения в сосудистое русло живого плода.

При монохориальной двойне применяют другие методы фетоцида больного плода: инъекцию чистого алкоголя во внутрибрюшную часть пупочной артерии, перевязку пуповины при фетоскопии, эндоскопическую лазерную коагуляцию, введение под эхографическим контролем тромбогенной спирали, эмболизацию больного плода. Оптимальной тактикой ведения монохориальной двойни при дискордантности в отношении врожденных аномалий развития считается окклюзия сосудов пуповины больного плода.

## ***Сросшиеся близнецы***

Эта патология характерна для монохориальной моноамниотической беременности [45]. Её частота составляет 1% от монохориальных двоен.

К наиболее частым типам сращения относятся торакопаги (сращение в области грудной клетки), омфалопаги (сращение в области пупка и хряща мечевидного отростка), краниопаги (сращение гомологичными частями черепа), пигопаги и ишиопаги (соединение боковых и нижних отделов копчика и крестца), а также неполное расхождение: раздвоение только в одной части тела.



Прогноз для сросшихся близнецов зависит от места и степени соединения, а также от наличия сопутствующих пороков развития. В связи с этим для более точного установления потенциальной возможности выживания детей и их разделения, помимо УЗИ, необходимо провести такие дополнительные методы исследования, как эхокардиография и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Ведение беременности при внутриутробно диагностированной сросшейся двойне заключается в прерывании беременности, если диагноз установлен в ранние сроки гестации. При возможности хирургического разделения новорожденных и согласия матери придерживаются выжидательной тактики до достижения плодами жизнеспособности.

Хромосомная патология при двуйцевой многоплодной беременности (у каждого плода) наблюдается с такой же частотой, как при одноплодной, и, таким образом, возможность поражения по меньшей мере одного из плодов удваивается.

У однойцевых двоен риск хромосомной патологии такой же, как и при одноплодной беременности, и в большинстве наблюдений поражаются оба плода.

Если тактика ведения беременных с двойней при диагностированной трисомии обоих плодов однозначна — прерывание беременности, то при дискордантности плодов в отношении хромосомной патологии возможны или селективный фетоцид большого плода, или пролонгирование беременности без какого-либо вмешательства. Тактика полностью основана на относительном риске селективного фетоцида, который может стать причиной выкидыша, преждевременных родов, а также гибели здорового плода. Вопрос о пролонгировании беременности с вынашиванием заведомо больного ребенка должен решаться с учетом желания беременной и ее семьи.

## ТЕЧЕНИЕ И ВЕДЕНИЕ РОДОВ

Течение родов при многоплодии характеризуется высокой частотой осложнений: первичной и вторичной слабости родовой деятельности, преждевременного излития околоплодных вод, выпадения петель пуповины и мелких частей плода [18]. К одним из серьезных осложнений интранатального периода относится 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.

Редкое (1 на 800 беременностей двойней), но тяжелое интранатальное осложнение — 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.

В послеродовом и раннем послеродовом периоде из-за перерастянутости матки возможно развитие гипотонического кровотечения.

Метод родоразрешения при двойне зависит от предлежания плодов. Оптимальным методом родоразрешения при головном предлежании обоих плодов считают роды через естественные родовые пути, при поперечном положении первого плода — кесарево сечение. Тазовое предлежание первого плода у первородящих также относят к показаниям для кесарева сечения.

При головном предлежании первого и тазовом предлежании второго метод выбора — роды через естественные родовые пути. В родах возможен наружный поворот второго плода с переводом его в головное предлежание под контролем ультразвукового исследования [10].

Поперечное положение второго плода в настоящее время рассматривается многими акушерами как показание к кесареву сечению на втором плоде, хотя при достаточной квалификации врача комбинированный поворот второго плода на ножку с последующим его извлечением не представляет особых трудностей [17, 25, 26].

Важное значение для определения тактики ведения родов имеет четкое знание типа плацентации, так как при монохориальной двойне наряду с высокой частотой антенатальной фето-фетальной гемотрансфузии существует высокий риск острой интранатальной трансфузии, которая может оказаться фатальной для второго плода (выраженная острая гиповолемиа с последующим повреждением головного мозга, анемия, интранатальная гибель), поэтому не исключена возможность родоразрешения пациенток с монохориальной двойней путем кесарева сечения [52, 64].

Наибольший риск в отношении перинатальной смертности представляют собой роды при монохориальной моноамниотической двойне, требующей особенно тщательного ультразвукового мониторинга за ростом и состоянием плодов, при которой, помимо специфических осложнений, присущих монохориальным двойням, часто наблюдают перекрут пуповин. Оптимальным методом родоразрешения при этом типе многоплодия считают кесарево сечение в 33–34 нед беременности. Путем кесарева сечения проводят также родоразрешение при сросшихся близнецах при поздней диагностике данного осложнения.

Помимо этого, показанием к плановому кесареву сечению при двойне считают выраженное перерастяжение матки за счет крупных детей (суммарная масса плодов 6 кг и более) или многоводия. При беременности тремя и более плодами также показано родоразрешение путем кесарева сечения в срок 34–35 нед.

При ведении родов через естественные родовые пути необходимо осуществлять тщательное наблюдение за состоянием пациентки и постоянный контроль сердечной деятельности обоих плодов. Роды при

многоплодии предпочтительно вести в положении роженицы на боку, чтобы избежать развития синдрома сдавления нижней полый 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 последовом и послеродовом периодах.

## **ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОК**

Каждая пациентка с многоплодной беременностью должна быть осведомлена о важности полноценного рационального питания (3500 ккал в сутки), при этом должно быть обращено особое внимание на необходимость профилактического применения препаратов железа.

Пациентки с многоплодием должны знать, что общая прибавка массы тела за беременность должна составлять не менее 18–20 кг, при этом важное значение имеет прибавка массы тела в первой половине беременности (не менее 10 кг) для обеспечения физиологического роста плодов.

Все пациентки с многоплодной беременностью должны быть проинформированы об основных возможных осложнениях, в первую очередь о невынашивании. Необходимо разъяснить женщине необходимость соблюдения охранительного режима, включающего снижение физической активности, обязательный дневной отдых (трижды по 1–2 ч).

Беременные с монохориальной двойней должны проходить систематическое обследование, включая УЗИ, чаще, чем при бихориальной, для выявления ранних признаков синдрома фето-фетальной гемотрансфузии. Эти пациентки должны быть информированы о возможности хирургической коррекции данного осложнения.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Многоплодная беременность» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И СИНДРОМ ВНУТРИУТРОБНОЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Плацентарная недостаточность (ПН) — клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте и нарушениями компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих нормальный рост и развитие плода, а также адаптацию организма женщины к беременности. ПН представляет собой результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма и проявляется в комплексе нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, лежащих в основе патологии плода и новорожденного. Клинические проявления ее — синдром задержки роста плода и/или гипоксия плода [3, 7, 10, 12, 19, 21, 24, 27, 31, 40, 63].

Синдром задержки роста плода (СЗРП), внутриматочная задержка роста плода; плод, малый для срока беременности и плод с малой массой при рождении — термины, описывающие плод, не достигший своего ростового потенциала вследствие генетических или средовых факторов. Общепринятым критерием считают снижение массы тела < 10 процентов для срока беременности (табл. 1) [19, 21, 27, 32, 33, 58, 63].

**МКБ-10:** • **P00** Поражения плода и новорожденного, обусловленные состоянием матери, не связанные с настоящей беременностью • **P01** Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями беременности у матери • **P02** Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек • **P05** Замедленный рост и недостаточность питания плода • **P20** Внутриутробная гипоксия.

## *Эпидемиология*

Плацентарную недостаточность одинаково часто отмечают при акушерской и экстрагенитальной патологии у беременных и составляет 22,4–30,6%. Так, при угрозе прерывания беременности ПН диагностируют более, чем у 85% женщин, при гестозе — у 30,3%, при артериальной гипертонии — у 45%, при анемии и изосерологической несовместимости крови матери и плода — до 32,2%, при миоме матки — у 46%, при сахарном диабете — у 55%, при нарушениях жирового обмена — у 24% беременных. Перинатальная смертность при ПН достигает 40%, перинатальная заболеваемость — 738–802‰ [3, 7, 10, 12, 27, 40]. При этом на долю гипоксически-ишемического поражения ЦНС приходит-

**Таблица 1.** Десять перцентиль массы тела при рождении (г) в зависимости от пола новорожденного при одноплодной беременности

Гестационный возраст, нед	Мальчики	Девочки
20	270	256
21	328	310
22	388	368
23	446	426
24	504	480
25	570	535
26	644	592
27	728	662
28	828	760
29	956	889
30	1117	1047
31	1308	1234
32	1521	1447
33	1751	1675
34	1985	1901
35	2205	2109
36	2407	2300
37	2596	2484
38	2769	2657
39	2908	2796
40	2986	2872
41	3007	2891
42	2998	2884

ся 49,9%, что в 4,8 раза выше, чем при неосложненной беременности [4, 23]; дыхательные нарушения и аспирационный синдром отмечают у 11% новорожденных [57, 68, 70], а реанимационные мероприятия необходимо проводить в 15,2%. Встречаемость СЗРП варьирует в популяции от 10 до 23% доношенных новорожденных в развитых и развивающихся странах соответственно. Частота СЗРП возрастает с уменьшением срока беременности. Наличие врожденных пороков развития, внутриутробной гипоксии, транзиторных кардиореспираторных нарушений, хромосомных aberrаций, внутриутробных инфекций, а также недоношенность [56] значительно (до 60%) увеличивают риск перинатальных потерь.

**Таблица 2.** Перинатальная смертность при СЗРП (на 1000)

Масса тела, г	37–38 нед	39–40 нед	41–42 нед
2750–3999	3,7	2,4	2,3
1500–2500	85,3	93,5	93,3
< 1500	405	455	375

Так, среди доношенных новорожденных с массой тела 1500–2500 г перинатальная смертность в 5–30 раз выше, у детей с массой тела менее 1500 г — в 70–100 раз выше, чем у новорожденных с нормальной для срока массой тела.

70% плодов и новорожденных, чья масса тела не выше 10 перцентилей для срока беременности, малы вследствие конституциональных факторов (женский пол, принадлежность матери к определённым этническим группам, паритет родов, массо-ростовые особенности матери), однако среди данных детей показатели перинатальной смертности не отличаются от таковых у детей с нормальной для срока массой тела. Среднетяжёлую и тяжёлую задержку роста плода определяют по массе тела от 3 до 10 перцентили и < 3 перцентили, соответственно [12, 27, 33, 62, 63, 70].

### *Профилактика*

- лечение экстрагенитальных заболеваний до наступления беременности;
- коррекция метаболических нарушений и артериального давления с ранних сроков гестации;
- соблюдение рационального режима питания и режима дня беременной;
- по показаниям назначение антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг/сут, дипиридамола по 75 мг/сут и пентоксифиллина по 300 мг/сут) и антикоагулянтов (надропарина кальция, далтепарина натрия);
- по показаниям применение депротейнизированного гемодеривата из крови молочных телят (Актвегин) по 200 мг 3 раза в сутки, в течение 21–30 сут;
- использование гестагенов (дидрогестерона, микроионизированного прогестерона) у беременных с привычной потерей беременности с ранних сроков гестации;
- назначение поливитаминных комплексов.

### *Скрининг*

Рутинный пренатальный скрининг для диагностики ПН и обусловленный ею СЗРП включает:

- выявление беременных группы высокого риска ПН и СЗРП;
- оценку высоты стояния дна матки на протяжении беременности;

- биохимический скрининг (двойной и тройной тесты);
- УЗИ в срок 10–14 нед, 20–24 нед, 30–34 нед гестации с оценкой анатомии плода, выявлением маркеров хромосомных аномалий, внутриутробного инфицирования, пороков развития плода;
- ультразвуковую фетометрию в указанные сроки с диагностикой СЗРП симметричной и асимметричной формы, оценка степени тяжести синдрома;
- оценку количества околоплодных вод;
- оценку степени зрелости плаценты;
- доплерометрию кровотока в маточных, спиральных артериях, артерии пуповины и ее терминальных ветвях в 16–19 нед, 24–28 нед и 32–36 нед гестации;
- оценку гемодинамики плода (средней мозговой артерии, аорты, почечных артерий, венозного протока, нижней полой вены);
- кардиотокографию (при сроке более 28 нед гестации).

Кроме того, по показаниям можно применять инвазивные методы исследования (амниоцентез, биопсия ворсин хориона, плацентоцентез, кордоцентез) с последующим кариотипированием при высоком риске наличия хромосомных аномалий и генных дефектов у плода.

## Классификация

Общепринятой классификации ПН в связи с ее мультифакториальной этиологией не существует. В зависимости от того, в каких структурных единицах возникают патологические процессы, различают три формы плацентарной недостаточности:

- 1) гемодинамическую, проявляющуюся в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах;
- 2) плацентарно-мембранную, характеризующуюся снижением способности плацентарной мембраны к транспорту метаболитов;
- 3) клеточно-паренхиматозную, связанную с нарушением клеточной активности трофобласта и плаценты.

Выделяют также **первичную** фетоплацентарную недостаточность, возникшую до 16 нед беременности, и **вторичную**, развивающуюся в более поздние сроки.

- Первичная недостаточность плаценты возникает в период имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации под влиянием разнообразных факторов (генетические, эндокринные, инфекционные и т.д.), действующих на гамету родителей, зиготу, бластоцисту, формирующую плаценту и половой аппарат женщины в целом. Характерны анатомические изменения строения, расположения и прикрепления плаценты, а также дефекты васкуляризации и нарушения созревания хориона. Кроме того, при данной форме фетоплацентарной недостаточности чаще, чем в популяции, выявляют пороки развития плода, хромосомные аномалии [66] и внутриутробное инфицирование.

- Вторичная фетоплацентарная недостаточность развивается под влиянием экзогенных факторов и наблюдают ее во второй половине беременности.

Фетоплацентарная недостаточность (первичная и вторичная) имеет **острое** или **хроническое** течение.

- Острая ПН возникает вследствие обширных инфарктов плаценты и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты с образованием ретроплацентарной гематомы, в результате чего может наступить гибель плода.
- Хроническую ПН наблюдают у каждой третьей беременной группы высокого риска перинатальной патологии. Развивается рано и протекает длительно, из-за нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов в сочетании с циркуляторными расстройствами, инволютивно-дистрофическими изменениями и воспалением/обострением, связанными с заболеванием женщины во время беременности [19, 21, 27].

В настоящее время более целесообразно выделять **декомпенсированную**, **субкомпенсированную** и **компенсированную** формы. Данная классификация основана на степени отставания роста плода, наличии и выраженности признаков хронической внутриутробной гипоксии плода, степени гемодинамических нарушений в системе мать—плацента—плод, выраженности нарушений гормональной функции плаценты, эффективности проводимого лечения [19, 27].

Процесс роста плода состоит из трех последовательных фаз.

- Первая фаза — фаза клеточной гиперплазии занимает первые 16 нед беременности.
- Вторая фаза — фаза одновременной гиперплазии и гипертрофии, представляющая собой одновременное возрастание числа клеток и увеличение их размера, занимает период времени между 16 и 32 нед.
- Третья фаза — клеточная гипертрофия, продолжается с 32 нед до родов и характеризуется быстрым увеличением размера клеток.

При количественной оценке темпов роста плода установлено, что увеличение массы плода при одноплодной беременности на 5 г/сут отмечают в 14–15 нед, 10 г/сут — в 20 нед, 30–35 г/сут — в 32–34 нед. В последующем темпы прироста массы тела снижаются [31, 49].

Классификация синдрома задержки роста плода возможна только при проведении расширенной ультразвуковой фетометрии при динамическом обследовании беременной. По форме выделяют: **симметричную** — при равномерном отставании всех фетометрических показателей (20–30% от всех наблюдений); **асимметричную** — преимущественное уменьшение размеров живота (70–80%) и **смешанную** — уменьшение всех фетометрических показателей при преимущественном снижении размеров (окружности) живота (5–10%).

**По степени тяжести** в антенатальном периоде выделяют:

- I степень — отставание фетометрических параметров на 1–2 нед от должных для срока гестации;



- II степень — отставание на 2–4 нед;
- III степень — отставание более чем на 4 нед [12, 19, 21, 27, 31, 32, 70].

## **Диагностика**

### *Анамнез и физикальное обследование*

В настоящее время применяют различные методы диагностики ПН. К клиническим методам относят выявление анамнестических факторов риска, объективное обследование беременной и плода путем измерения окружности живота и высоты стояния дна матки, определение тонуса миометрия, положения плода, вычисление его предполагаемой массы. Известно, что отставание высоты стояния дна матки на 2 см и более по сравнению с должной величиной для конкретного срока беременности или отсутствие увеличения в течение 2–3 нед указывает на вероятность развития СЗРП [13, 19, 21, 24, 38]. Клиническую оценку состояния его сердечно-сосудистой системы проводят путем аускультации. Для женских консультаций приемлема балльная система определения риска ПН, разработанная О.Г. Фроловой и Е.Н. Николаевой (1976, 1980) [12, 19].

Важную информацию в родах о функциональных резервах плода несет оценка качества околоплодных вод [16, 17, 22, 30, 31]. В настоящее время выявлены прогностические критерии тяжелого осложнения ПН — мекониальная аспирация плода и новорожденного (по характеру околоплодных вод в сочетании с данными о его сердечной деятельности и дыхательной активности). Создана балльная шкала, учитывающая цвет вод, консистенцию мекония, срок беременности и наличие признаков гипоксии по данным оценки сердечной деятельности плода. При 12 баллах вероятность мекониальной аспирации у плода составляет 50%, 15 и более — 100% [24]. Однако к существенному ограничению клинических методов диагностики относят индивидуальную вариабельность размеров живота и матки беременной женщины, зависящих от антропометрических особенностей, выраженности подкожно-жирового слоя, количества околоплодных вод, положения и количества плодов. Изменения в аускультативной картине возникают лишь на поздних стадиях страдания плода и чаще проявляются уже в родах. Оценка состояния околоплодных вод на практике возможна только после их излития, так как амниоскопия малоинформативна, а амниоцентез относится к инвазивным методам, имеющий ряд ограничений и требующий специальных условий. Почти у 60% беременных клиническими методами ПН не выявляют [12, 24, 38]. С другой стороны, только у каждой из трех беременных с подозрением на СЗРП, направляемых на УЗИ, клинический диагноз подтверждается.

### *Лабораторно-инструментальные исследования*

Среди лабораторных методов в последние годы применяют определение **гормональной и белок-синтезирующей функции фетоплацентарного комплекса** (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол,  $\alpha$ -фетопротеин, SP1, PP12 и др.), биохимическое исследование его

ферментной активности (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза и др.) [15]. Лабораторная диагностика ПН, основанная на определении концентрации гормонов, имеет свои характерные признаки, опережающие клинические проявления недостаточности плаценты на 2–3 нед. ПН в ранние сроки беременности в основном зависит от недостаточной гормональной активности желтого тела и сопровождается низким содержанием прогестерона и ХГТ. Позже, во II и III триместрах беременности, развитие ПН сопровождается морфологическими нарушениями, что постепенно обуславливает развитие недостаточности гормонпродуцирующей функции плаценты.

Ранний доклинический признак недостаточности плаценты — снижение синтеза всех гормонов фетоплацентарной системы (эстрогенов, прогестерона, плацентарного лактогена). Наибольшее практическое значение приобрело определение **концентрации эстриола**, как метода мониторингового наблюдения за состоянием плода во время беременности. При осложненном течении беременности снижение концентрации эстриола — ранний диагностический признак нарушения развития плода. Уменьшение экскреции эстриола с мочой до 12 мг/сут и менее указывает на выраженное ухудшение состояния плода и фетоплацентарной системы. Однако значительные колебания этого показателя в норме и при гипотрофии плода делают необходимым проведение исследований в динамике. Признак ПН — снижение концентрации эстриола в околоплодных водах. Для диагностики определяют эстриоловый индекс — соотношение количества гормона в крови и в моче. По мере прогрессирования недостаточности величина индекса снижается. Одной из самых частых причин низкого содержания эстриола в крови беременных считают задержку роста плода. Резкое снижение эстриола (менее 2 мг/сут) наблюдают при анэнцефалии плода, гипоплазии его надпочечников, синдроме Дауна, внутриутробной инфекции (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция). Высокое содержание эстриола наблюдают при многоплодной беременности или при крупном плоде. Кроме состояния плода, есть ряд экзогенных и эндогенных факторов, оказывающих воздействие на биосинтез, метаболизм и экскрецию эстриола. Так, лечение беременной глюкокортикоидами вызывает временное подавление функции надпочечников плода, что приводит к снижению концентрации эстриола. При лечении беременной бетаметазоном или антибиотиками синтез эстриола также снижается. Тяжелые заболевания печени у матери могут приводить к нарушению конъюгации эстрогенов и выведению их с желчью. Изменение функций почек у беременной приводит к снижению клиренса эстриола, в результате чего содержание гормона в моче снижается, концентрация его в крови повышается неадекватно состоянию плода. В более редких случаях возникают врожденные ферментные дефекты плаценты, являющиеся причиной крайне низких значений эстриола, в то время как состояние плода не будет нарушено. Аналогичные закономерности наблюдают при определении

содержания эстриола в крови беременных. Особый интерес представляет изучение содержания нейронспецифической енолазы в крови матери и изофермента креатинкиназы в амниотической жидкости как антенатальных маркеров нарушения развития мозга, концентрация которых возрастает при гипоксии плода. Вместе с тем следует учитывать, что большинство гормональных и биохимических тестов обладает широкими границами индивидуальных колебаний и низкой специфичностью, для получения достоверных данных необходимо определение содержания гормона или фермента в динамике. Общий недостаток указанных тестов заключается в отсутствии возможности интерпретации результата в момент исследования плода.

Указанных недостатков лишены методы **эхографии** и функциональной оценки состояния плода (кардиотокография, кардиоинтервалография, доплерометрическое исследование кровотока), являющиеся в настоящее время ведущими в диагностике ПН [2, 8, 11, 27, 59, 62, 64]. Основное значение эхографии для диагностики ПН заключается в выявлении СЗРП и определении его формы и степени тяжести. Ультразвуковая диагностика СЗРП основана на сопоставлении фетометрических показателей, полученных в результате исследования, с нормативными показателями для данного срока беременности. Наибольшее распространение в диагностике внутриутробной задержки роста плода получило измерение бипариетального размера головки, средних диаметров грудной клетки и живота, окружностей и площадей поперечного их сечения, а также длины бедра. С целью контроля за развитием плода используют перцентильный подход, позволяющий в каждый конкретный срок беременности точно определить соответствие размеров плода гестационному возрасту, а также степень отклонения их от нормативных величин. Диагноз СЗРП выставляют в том случае, если размеры плода ниже 10 перцентили или более чем на 2 стандартных отклонения ниже среднего значения для данного срока беременности [33]. Исходя из результатов УЗИ, возможно определение и формы СЗРП (симметричная, асимметричная), характеризующейся разными соотношениями показателей фетометрии (длина бедра/окружность живота, длина бедра/окружность головки) [27, 67]. Возможно формирование «смешанной» формы внутриутробной задержки роста плода, характеризующейся непропорциональным отставанием всех показателей фетометрии при наиболее выраженном отставании размеров живота. На основании данных фетометрии возможно определение степени выраженности задержки роста плода. При I степени отмечают отличие показателей фетометрии от нормативных и соответствие их показателям, характерным для беременности на 2 нед меньшего срока (34,2%), при II степени — на 3–4 нед меньшего срока (56,6%), при III — более чем на 4 нед меньшего срока (9,2%). Степень тяжести внутриутробной задержки роста коррелирует со степенью тяжести фетоплацентарной недостаточности и неблагоприятными перинатальными исходами.

В последнее время эхографическое исследование также применяют для оценки состояния пуповины как критерия внутриутробного страдания плода. При диаметре пуповины в сроки беременности 28–41 нед не более 15 мм (тощая пуповина), а диаметрах вены и артерий — соответственно 8 и 4 мм, в 66% наблюдений есть признаки гипоксии плода и в 48% — СЗРП. Дополнительным критерием внутриутробного страдания плода и прогностическим признаком дистресса новорожденного авторы считают гиперразвитость пуповины.

Важную информацию о состоянии плода несет его двигательная и дыхательная активность. Наличие регулярно повторяющихся дыхательных движений плода при наличии мекония в околоплодных водах считают фактором риска развития аспирационного синдрома. Особенно неблагоприятный прогностический фактор — длительный период движения типа «gaspings» (удушьё) [22].

В последнее десятилетие для проведения фетометрии, в том числе при ПН и СЗРП, используют **трехмерное УЗИ**. Данная методика обладает большей точностью в измерении бипариетального диаметра, окружности головки и окружности живота плода, длины бедренной кости по сравнению с двухмерным УЗИ, особенно при маловодии или неправильных положениях плода в матке. Это дает значительно меньшую ошибку в подсчете предполагаемой массы тела плода (6,2–6,7% против 20,8% при двухмерном УЗИ) [41].

В диагностике плацентарной недостаточности важную роль играет **ультразвуковая плацентография**, позволяющая, помимо определения локализации плаценты, оценить ее структуру и величину. Появление II стадии до 32 нед, а III стадии зрелости плаценты до 36 нед беременности свидетельствует о преждевременном ее созревании. В ряде случаев при УЗИ наблюдают кистозное изменение плаценты. Кисты плаценты определяют в виде эхонегативных образований различной формы и величины. Они возникают чаще на плодовой стороне плаценты и образуются за счет кровоизлияний, размягчения, инфарктов и других дегенеративных изменений. В зависимости от патологии беременности недостаточность функций плаценты проявляется уменьшением или увеличением толщины плаценты. Так, характерным признаком для гестозов, угрозы прерывания беременности, СЗРП считают «тонкую» плаценту (до 20 мм в III триместре беременности), при гемолитической болезни и сахарном диабете о ПН свидетельствует «толстая» плацента (до 50 мм и более) [10, 13, 22, 27]. Одним из наиболее широко распространенных методов функциональной оценки состояния плода считают **кардиотокографию**. Наряду с показателями сердечной деятельности плода данный метод позволяет регистрировать двигательную активность плода и сократительную активность матки. Наиболее широко применяют нестрессовый тест, оценивающий характер сердечной деятельности плода в естественных условиях. Реже изучают реакцию плода на те или иные «внешние» воздействия (звук, сокращения матки под влиянием

экзогенного окситоцина и т.д.). При наличии СЗРП нестрессовый тест в 12% наблюдений обнаруживает тахикардию плода, в 28% — снижение variability базального ритма, в 28% — variability децелерации, в 13% — поздние децелерации. В то же время следует учитывать, что в связи со сроками формирования миокардиального рефлекса (к 32 нед беременности) визуальная оценка кардиотокограмм возможна только в III триместре беременности. Кроме того, как показывают результаты экспертных оценок, частота расхождений при визуальной оценке кардиотокограмм несколькими специалистами может достигать 37–78%. Характер кардиотокографической кривой зависит не только от срока беременности, но и от пола плода, массы тела, особенностей ведения родов (обезболивание, родовозбуждение, родостимуляция). В последние годы большое распространение получило определение при эхографическом исследовании так называемого биофизического профиля плода (табл. 3). Данный тест включает комплексную балльную оценку (шкала от 0 до 2 баллов) количества околоплодных вод, двигательной активности и мышечного тонуса плода, дыхательных движений, а также результатов нестрессового кардиотокографического теста [22].

Оценка 8–10 баллов свидетельствует о нормальном состоянии плода. Повторное исследование следует проводить только беременным группы высокого риска через 1–2 нед. При оценке 4–6 баллов акушерскую тактику определяют с учетом признаков зрелости плода и подготовленности родовых путей. В случаях недостаточной зрелости плода и отсутствия готовности родовых путей исследование повторяют через 24 ч. При получении повторного неблагоприятного результата необходимо проведение терапии глюкокортикоидами с последующим родоразрешением не ранее чем через 48 ч. При наличии признаков зрелости плода показано родоразрешение. Оценка 0–2 балла — показание для срочного и бережного родоразрешения. При отсутствии признаков зрелости плода родоразрешение необходимо проводить после 48-часовой подготовки беременной глюкокортикоидами.

Интенсивно развивающийся в последние годы метод **доплерометрического исследования кровотока** в фетоплацентарной системе считают безопасным, относительно простым и одновременно высокоинформативным для оценки ее функциональных резервов [2, 11, 25, 28, 36, 37, 46, 59]. В ранние сроки доплерометрия дает информацию не только о становлении маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, но и выявляет гемодинамические маркеры хромосомной патологии. Внутриплацентарное кровообращение (кровооток в спиральных артериях и терминальных ветвях артерии пуповины) при неосложненной беременности характеризуется прогрессивным снижением сосудистой резистентности, отражающим основные этапы морфогенеза плаценты. Наиболее выражено снижение сосудистого сопротивления в спиральных артериях в сроки 13–15 нед, а в терминальных ветвях артерии пуповины — в 24–26 нед, что на 3–4 нед опережает пик снижения сосудистой

**Таблица 3.** Оценка биофизического профиля плода по балльной системе (по Manning F. et al., 1981)

Параметры	Баллы	
	2	0
Количество околоплодных вод	Визуализируются в большей части полости матки. Наибольший вертикальный размер свободного участка вод превышает 1 см	Не визуализируются в большей части полости матки. Наибольший вертикальный размер свободного участка вод не превышает 1 см
Двигательная активность плода	Наличие не менее 3 отдельных движений туловища плода в течение 30 мин наблюдения	Наличие 2 и менее отдельных движений туловища плода в течение 30 мин наблюдения
Дыхательные движения плода	Регистрация за 30 мин не менее одного эпизода дыхательных движений плода продолжительностью 30 с и более	Отсутствие дыхательных движений плода или регистрация эпизода дыхательных движений продолжительностью менее 30 с на протяжении 30 мин
Мышечный тонус плода	Конечности плода находятся в состоянии флексии; туловище несколько согнуто; головка плода прижата к груди. После совершения движения плод возвращается в исходное положение	Конечности и туловище плода частично или полностью разогнуты, кисть раскрыта. После совершения движения плод не возвращается к состоянию флексии
Нестрессовый тест	Наличие 2 и более акцелераций с амплитудой не менее 15 ударов и продолжительностью не менее 15 с на протяжении 40 мин исследования	Наличие менее 2 акцелераций с амплитудой не менее 15 ударов и продолжительностью не менее 15 с на протяжении 40 мин исследования

резистентности в маточных артериях и терминальных ветвях артерии пуповины. При исследовании кровотока в маточных артериях, артерии пуповины и внутриплацентарного кровообращения принципиально важен для прогнозирования развития гестоза и ПН, начиная с 14–16 нед беременности, тот факт, что нарушения внутриплацентарного кровотока выявляют на 3–4 нед ранее таковых в магистральных звеньях.

Наиболее важно исследование маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения с целью прогнозирования развития и ранней диагностики гестоза и ПН становится во II триместре беременности. Помимо повышения индексов сосудистого сопротивления в маточных артериях, возможно появление дикротической выемки в фазу ранней диастолы. При выявлении патологических показателей гемодинамики в системе мать—плацента—плод пациентку относят к группе высокого риска по развитию гестоза и ПН, и она нуждается в проведении диффе-

ренцированной медикаментозной коррекции выявленных гемодинамических нарушений. При нарушениях в маточно-плацентарном звене кровообращения препараты выбора — средства, улучшающие реологические свойства крови (ацетилсалициловую кислоту, пентоксифиллин), при нарушениях в плодово-плацентарном звене целесообразно использовать актовегин. В подавляющем большинстве наблюдений осложненной беременности и экстрагенитальных заболеваний начальным этапом развития патологического процесса служит нарушение маточно-плацентарного кровотока с постепенным вовлечением в патологический процесс плодово-плацентарного звена кровообращения и сердечно-сосудистой системы плода. Указанная последовательность патогенетических механизмов развития нарушений гемодинамики представлена в разработанной А.Н. Стрижаковым и соавт. (1986) классификации нарушений кровотока в системе мать—плацента—плод [27].

- IA степень — нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохраненном плодово-плацентарном.
- IB степень — нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном.
- II степень — одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических значений (сохранение положительно направленного диастолического кровотока в артерии пуповины).
- III степень — критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока (отсутствие или ретроградное направление конечно-диастолического кровотока) при сохраненном или нарушенном маточно-плацентарном кровотоке.

Снижение скоростей кровотока в артерии пуповины в диастолу до нулевых значений или появление ретроградного тока крови свидетельствует о значительном увеличении сосудистого сопротивления в плаценте, что обычно сочетается с критически высоким содержанием накопления лактата, гиперкапнии, гипоксемии и ацидемии у плода [27, 52].

При комплексном исследовании артериального кровообращения плода при ПН отмечают следующие изменения:

- повышение индексов сосудистого сопротивления в артерии пуповины (СДО > 3,0);
- повышение индексов сосудистого сопротивления в аорте плода (СДО > 8,0);
- снижение индексов сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии (СДО < 2,8);
- снижение кровотока в почечных артериях;
- нарушение внутрисердечной гемодинамики (появление реверсного кровотока через трикуспидальный клапан).

При фетоплацентарной недостаточности происходят нарушения внутрисердечной гемодинамики плода, заключающиеся в изменении отношения максимальных скоростей кровотока через клапаны в пользу

левых отделов сердца, а также наличии регургитационного потока через трикуспидальный клапан. При критическом состоянии плода выявляют следующие изменения плодовой гемодинамики:

- нулевой или отрицательный кровоток в артерии пуповины;
- регургитация через трикуспидальный клапан;
- отсутствие диастолического компонента кровотока в аорте плода;
- повышение диастолического компонента кровотока в средней мозговой артерии;
- нарушение кровотока в венозном протоке и нижней полой вене. При этом доплерометрический критерий нарушения кровотока в венозном протоке — снижение скорости кровотока в фазу поздней диастолы, вплоть до нулевых или отрицательных значений. При критическом состоянии плода пульсационный индекс в венозном протоке превышает 0,7. К доплерометрическим критериям нарушений кровотока в нижней полой вене относят: увеличение скорости реверсного потока крови более 27,5–29% и появление нулевого/реверсного кровотока между систолическим и ранним диастолическим потоками.

### *Дифференциальный диагноз*

Предложен целый ряд критериев, позволяющих провести дифференциальную диагностику между СЗРП с конституционально небольшим плодом («плод, малый для срока беременности») [32]. Некоторые из критериев:

1. Использование при диагностике СЗРП комплекса показателей (расчет предполагаемой массы плода, оценка количества околоплодных вод, наличие артериальной гипертензии у матери) позволяет повысить точность диагностики СЗРП до 85%.
2. Допплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины и маточных артериях.
3. Расчет пондерального индекса [масса тела (г)  $\times$  100/длина (см)<sup>3</sup>].
4. Возрастание числа ядерных форм эритроцитов в крови плода, полученной при кордоцентезе (обусловлено гипоксией при наличии ПН и СЗРП).
5. Особенности прибавки массы тела после рождения (25% новорожденных с тяжелой (III) степенью СЗРП до 24 мес жизни сохраняют отставание массо-ростовых показателей ниже 3 перцентили).

### **Лечение**

#### *Цели лечения*

Терапия должна быть направлена на улучшение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, интенсификацию газообмена, коррекцию реологических и коагуляционных свойств крови, устранение гиповолемии и гипопроteinемии, нормализацию сосудистого тонуса и сократительной активности матки, усиление антиоксидантной защиты, оптимизацию метаболических и обменных процессов.



## *Показания к госпитализации*

Субкомпенсированная и декомпенсированная ПН, сочетание ПН и СЗРП с экстрагенитальной патологией, гестозом, угрожающими преждевременными родами [27].

## *Медикаментозное лечение*

Учитывая, что среди причин ПН большое значение имеют повреждающее воздействие химических агентов, несбалансированное питание, экстрагенитальные и инфекционные заболевания, гестоз, длительная угроза прерывания беременности и другие осложнения беременности, методически верно начинать лечение с ликвидации неблагоприятного влияния этих этиологических факторов. Нормализация пищевого рациона в группе беременных с низким уровнем качества жизни за счет повышения содержания белка и основных минералов при уменьшении доли жиров и углеводов до сбалансированного содержания позволяет снизить частоту развития СЗРП на 19%.

Большое значение в лечении ПН уделяют нормализации тонуса матки, так как его повышение способствует нарушению кровообращения в межворсинчатом пространстве вследствие снижения венозного оттока. С этой целью применяют препараты спазмолитического действия и токолитики (фенотерол и гексопреналин). Как показали проведенные нами исследования, при адекватном лечении ПН на фоне угрозы прерывания беременности в 90% наблюдений удается получить положительный эффект. Эффективность терапии компенсированной и субкомпенсированной форм ПН на фоне анемии беременных приближается к 100%. Также достаточно эффективно лечение ПН с использованием антибактериальных препаратов при внутриутробном инфицировании (положительный эффект в 71,4% наблюдений). Вместе с тем у беременных с гестозом лечение ПН эффективно только в 28,1% при начальных нарушениях кровообращения в системе мать—плацента—плод, что, вероятно, связано с морфологическими нарушениями в процессе формирования плаценты.

К наиболее распространенным медикаментозным средствам при лечении плацентарной недостаточности относят антиагреганты и антикоагулянты. Из этой группы препаратов обычно применяют ацетилсалициловую кислоту, дипиридамол (курантил), пентоксифиллин (трентал), никошпан, ксантинол никотинат, гепарин натрия. Уменьшение проявлений ПН при лечении антиагрегантами и антикоагулянтами обусловлено усилением активности периферического цитотрофобласта, уменьшением объема межворсинчатого фибриноида, склеенных ворсин, межворсинчатых кровоизлияний, инфарктов плаценты. Применение антиагрегантов наиболее эффективно при чрезмерной активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза; при более тяжелых нарушениях, включающих также патологическое усиление плазменного

звена, целесообразно дополнение лечения гепарином. Данный препарат оказывает антигипоксическое действие, участвует в регуляции тканевого гемостаза и ферментных процессах. Гепарин не проникает через плацентарный барьер и не оказывает повреждающего действия на плод. В последние годы при лечении ПН применяют низкомолекулярные гепарины, обладающие более выраженной противотромботической активностью и дающие меньше побочных эффектов (надропарин кальция, далтепарин натрия).

Учитывая связь показателей маточно-плацентарного кровотока и активности ферментов крови у беременных с высоким риском перинатальной патологии, целесообразно проводить метаболическую терапию с использованием АТФ, препарата инозин, кокарбоксылазы, витаминов и антиоксидантов, а также гипербарическую оксигенацию для профилактики и лечения гипоксии плода. Метаболическую терапию считают обязательным компонентом в лечении ПН. С целью снижения интенсивности липидной пероксидации, стабилизации структурно-функциональных свойств клеточных мембран, улучшения трофики плода используют мембраностабилизаторы — витамин Е и фосфолипиды + поливитамины (эссенциале). В настоящее время метаболическая терапия ПН как в амбулаторных, так и в стационарных условиях включает применение актовегина (высокоочищенный гемодериват из телячьей крови с низкомолекулярными пептидами и дериватами нуклеиновых кислот). Основа фармакологического действия актовегина заключается во влиянии на процессы внутриклеточного метаболизма, улучшения транспорта глюкозы и поглощении кислорода в тканях. Включение в клетку большого количества кислорода приводит к активизации процессов аэробного гликолиза, возрастанию энергетического потенциала клетки. При лечении ПН актовегин активизирует клеточный метаболизм путем увеличения транспорта, накопления и усиления внутриклеточной утилизации глюкозы и кислорода. Эти процессы приводят к ускорению метаболизма АТФ и повышению энергетических ресурсов клетки. Также актовегин усиливает кровоснабжение. Основной противоишемического действия актовегина считают также антиоксидантное действие (активация фермента супероксиддисмутазы). Актовегин применяют в виде внутривенных инфузий по 80–200 мг (2–5 мл) в 200 мл 5% раствора декстрозы (№ 10) или в драже (1 драже 3 раза в сутки в течение 3 нед). Доказан нейропротективный эффект актовегина в отношении головного мозга плода, находящегося в условиях гипоксии. Он также обладает анаболическим действием, что играет положительную роль при СЗРП.

При субкомпенсированных и декомпенсированных формах ПН также возможно сочетанное применение актовегина и гексобендин + этамовин + этофиллина (инстенона), комбинированного препарата, сочетающего в себе ноотропный, сосудистый и нейротонический компоненты.

Достаточное снабжение кислородом плода играет большую роль в его жизнеобеспечении. В связи с этим при ПН показана оксигенотерапия.

Однако следует учитывать развитие защитных реакций при вдыхании избытка 100% кислорода. Поэтому используют 30–60-минутные ингаляции газовой смеси с концентрацией кислорода не более 50%.

Важный компонент терапии ПН на фоне экстрагенитальной патологии и осложненной беременности — инфузионная терапия. Одной из наиболее важных составляющих комплекса лечебных мероприятий при ПН является обеспечение энергетических потребностей плода за счет введения декстрозы в форме внутривенных инфузий в сочетании с адекватным количеством инсулина.

Не утратила своего терапевтического значения инфузия глюкозо-новокаиновой смеси как средства уменьшения сосудистого спазма, улучшения микроциркуляции и кровотока в артериальных сосудах плаценты. Внутривенное введение озонированного изотонического раствора натрия хлорида способствует нормализации состояния плода при наличии лабораторно-инструментальных признаков гипоксии.

С целью коррекции гиповолемии, улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции в плаценте эффективно введение декстрана [ср. мол. масса 30 000–40 000] и растворов на основе гидроксипропилкрахмала. Инфузии 10% раствора гидроксипропилкрахмала при лечении ПН на фоне гестоза позволяют добиться достоверного снижения показателей сосудистой резистентности в маточных артериях, а перинатальная смертность уменьшается с 14 до 4%. При выявлении гипопротеинемии у беременных, а также наличии нарушений в плазменном звене системы гемостаза осуществляют инфузии свежемороженой плазмы в количестве 100–200 мл 2–3 раза в нед. При белковой недостаточности, выраженной потере или повышенной потребности в белках, в частности при СЗРП, возможно применение инфузионной терапии препаратами, содержащими раствор аминокислот (аминосол, аминостерил КЕ 10% безуглеводный, инфезол 40). Вместе с тем следует учитывать, что увеличение концентрации аминокислот в крови матери не всегда приводит к увеличению их содержания у плода.

### *Немедикаментозное лечение*

В лечении ПН большое значение имеют физические методы воздействия (электрорелаксация матки, электрофорез магния, назначение тепловых процедур на околопочечную область), расслабляющие миометрий и приводящие к расширению сосудов.

Новый метод в лечении беременных с ПН — проведение сеансов лечебного плазмафереза. Применение дискретного плазмафереза при отсутствии эффекта от лечения ПН медикаментозными препаратами позволяет улучшить метаболическую, гормонпродуцирующую функции плаценты и способствует нормализации фето- и маточно-плацентарного кровотока.

Лечение ПН эффективно, если первый курс начинается до 26 нед беременности, а повторный в 32–34 нед. Лечение в более поздние сроки

улучшает состояние плода и повышает устойчивость к гипоксии, однако не позволяет нормализовать его состояние и обеспечить адекватный рост. Высокая частота неблагоприятных перинатальных исходов при СЗРП во многом обусловлена необходимостью досрочного родоразрешения в срок, когда новорожденный плохо адаптируется к внешней среде (в среднем 31–33 нед). При решении вопроса о досрочном родоразрешении в комплекс подготовки к родам включают глюкокортикоиды для профилактики осложнений в неонатальном периоде [44]. Эти препараты не только ускоряют процесс созревания легких плода, но и снижают частоту некоторых осложнений. По данным Американского национального института здоровья (1995), частота внутрижелудочковых кровоизлияний и энтероколитов у новорожденных с СЗРП ниже в наблюдениях пренатального назначения глюкокортикоидов. Дексаметазон назначают внутрь в дозе 8–12–16 мг в течение 3 дней или внутримышечно по 4 мг каждые 12 ч 4 раза.

### **Обучение пациента**

Обязательно разъяснять женщине о необходимости соблюдения рационального режима питания, сна и отдыха во время беременности. Следует обучить пациентку контролю за массой тела, артериальным давлением. Для диагностики гипоксии следует научить женщину подсчету шевелений плода на протяжении суток и обговорить ситуации, при которых она должна немедленно обратиться за медицинской помощью.

### **Дальнейшее ведение**

Для компенсированной ПН характерны благоприятные перинатальные исходы. При этом самопроизвольные роды через естественные родовые пути происходят в 75,82% наблюдений, без осложнений — в 69,57%. Наиболее часто течение родового акта при компенсированной ПН осложняется патологическим прелиминарным периодом, прогрессированием хронической внутриутробной гипоксии плода, несвоевременным излитием околоплодных вод, слабостью и дискоординацией родовой деятельности. Возникновение данных осложнений беременности — показание для экстренного родоразрешения путем операции в 38,1% наблюдений. Показания к плановой операции кесарева сечения в большинстве наблюдений: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (в том числе рубец на матке после предыдущей операции кесарева сечения, бесплодие, синдром потери беременности) в сочетании с компенсированной ПН, а также осложненным течением беременности, а также наличие признаков нарушения состояния плода (СЗРП I степени, нарушения гемодинамики в системе мать—плацента—плод IA или IB степени, начальные признаки гипоксии плода) у женщин старшей возрастной группы при наличии перенашивания беременности. По мере усугубления степени тяжести ПН частота благоприятного исхода самопроизвольных родов снижается, в связи с чем при субкомпенсированной

ПН методом выбора считают плановое родоразрешение путем операции кесарева сечения в сроки, близкие к доношенным [24, 26].

### **Субкомпенсированная ПН**

Показания к плановому родоразрешению путем операции кесарева сечения:

- умеренно выраженная гипоксия плода (снижение variability базального ритма, числа акцелераций, их амплитуды и продолжительности);
- гемодинамические нарушения в системе мать—плацента—плод II степени при наличии двусторонних изменений и дикротической выемки в маточных артериях;
- сочетание с другой акушерской патологией;
- СЗРП в сочетании с гестозом или перенашиванием беременности.

Критерии пролонгирования беременности:

- 1) СЗРП I—II степени при наличии адекватного прироста фетометрических показателей при контрольном УЗИ с интервалами 7 дней;
- 2) СЗРП III степени без нарастания отставания фетометрических показателей на фоне непрогрессирующих нарушений плодово-плацентарного кровообращения и/или начальных признаков централизации кровотока (СДО в аорте плода более 8,0 при значения СДО в СМА 2,8—9,0 в срок 33—37 нед);
- 3) отсутствие выраженных нарушений маточно-плацентарного кровотока (односторонние, без нарушения спектра кровотока в маточных артериях, СДО более 2,4) при гестозе средней степени тяжести;
- 4) отсутствие клинического прогрессирования сочетанного гестоза;
- 5) начальные признаки гипоксии по данным кардиотокографии при отсутствии или начальной централизации артериального плодового кровообращения, нормальные показатели органного (почечного) кровотока плода (СДО не более 5,2 в срок до 32 нед, и не более 4,5 в срок 33—37 нед);
- 6) зукинетический и гиперкинетический тип центральной гемодинамики плода при отсутствии нарушений внутрисердечной гемодинамики.

Комплексное исследование гемодинамики плода и анализ перинатальных исходов при плацентарной недостаточности позволили разработать показания к срочному родоразрешению путем операции кесарева сечения при данной патологии. К ним относят:

- кардиотокографические признаки тяжелой гипоксии плода (спонтанные децелерации на фоне монотонного ритма и низкой variability, поздние децелерации при окситоциновом тесте);
- критическое состояние плодово-плацентарного кровотока при сроке беременности более 34 нед;
- выраженные нарушения кровотока в венозном протоке и нижней полой вене.

Показания к экстренному родоразрешению — начало родовой деятельности у беременных с субкомпенсированной ПН, а также преждевремен-

ное излитие околоплодных вод. Показание для перевода новорожденного в отделение интенсивной терапии — недоношенность, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести.

### **Декомпенсированная ПН**

Показания к срочному родоразрешению путем операции кесарева сечения:

- СЗРП тяжелой степени с признаками выраженной централизации артериального кровотока плода с нарушениями внутрисердечного кровотока и с признаками среднетяжелой гипоксии плода по данным КТГ;
- прогрессирование гестоза на фоне комплексной терапии с выраженными нарушениями маточно-плацентарного кровотока (двусторонние нарушения с дикротической выемкой на спектре);
- срок беременности при наличии признаков декомпенсированной ПН более 36 нед.

Показания к экстренному родоразрешению:

- нарушения венозного кровотока плода (ретроградный кровоток в венозном протоке, возрастание реверсного потока крови в нижней полой вене плода), наличие пульсаций в вене пуповины;
- преэклампсия и эклампсия.

При недоношенной беременности (32–36 нед) и отсутствии нулевых и ретроградных значений кровотока в венозном протоке в течение предсердной систолы и пульсационном индексе до 0,74, при проценте реверсного кровотока в нижней полой вене до 43,2% в срок до 32 нед и до 34,1% в срок 32–37 нед) беременность следует пролонгировать. Одновременно проводят комплексное лечение ПН с обязательным внутривенным введением раствора гексобендин + этамивин + этофиллин при ежедневном доплерометрическом и кардиотокографическом контроле. В комплекс лечения включают глюкокортикоиды для ускорения созревания легких плода.

Родоразрешение осуществляют путем операции кесарева сечения при появлении признаков прогрессирования нарушений венозного кровотока или появлении спонтанных децелераций, гипокинетического типа гемодинамики и «взрослый» тип чрезклапанного кровотока плода. Продолжительность пролонгирования беременности составила от 4 (в срок 35–36 нед) до 16 дней (в срок 32–34 нед).

### **Прогноз**

Своевременная диагностика плацентарной недостаточности и СЗРП, правильное и грамотное ведение беременных позволяют пролонгировать беременность до срока рождения жизнеспособного плода с благоприятным перинатальным исходом. Выбор срока родоразрешения должен основываться на совокупности диагностических тестов. При досрочном родоразрешении необходимо принимать во внимание наличие условий для интенсивной терапии и реанимационной помощи новорожденным [18].

Дети с низкой массой тела при рождении в дальнейшем имеют высокий риск нарушений физического, нервно-психического развития и повышенной соматической заболеваемости [45, 61, 69]. Наиболее часто у новорожденного отмечают:

- нарушения кардиопульмонарной адаптации с перинатальной асфиксией, мекониальной аспирацией или персистирующей легочной гипертензией;
- при сочетании СЗРП с недоношенностью — высокий риск неонатальной смерти, некротического энтероколита, респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний;
- нарушения терморегуляции вследствие возрастания теплоотдачи (из-за уменьшения подкожно-жирового слоя) или снижение продукции тепла (истощение катехоламинов и сниженная доставка питательных веществ);
- гипогликемию (у 19,1% новорожденных);
- полицитемию и гиперкоагуляцию (диагностируют в 9,5% при I степени СЗРП и в 41,5% — при III степени);
- сниженную иммунореактивность (у 50% новорожденных с III степенью СЗРП выявляют нейтропению, у 55% — нозокомиальные инфекции).

#### **Нарушения физического развития**

Новорожденные с малой массой при рождении имеют разные варианты физического развития, зависящие от этиологии и тяжести задержки внутриутробного роста. При СЗРП средней степени тяжести, в течение 6–12 мес после рождения отмечают высокие темпы роста, на протяжении которых дети достигают нормальных массо-ростовых отношений. Однако, по некоторым данным, новорожденные достигают нормальной массы тела на протяжении 6 мес после рождения, но сохраняют дефицит роста 0,75 стандартных отклонения на протяжении первых 47 мес жизни по сравнению с детьми, имеющими нормальную массу тела при рождении. При СЗРП тяжелой степени сохраняют отставание в массе и росте ниже 10 перцентили не только в детстве, но и в подростковом периоде. Так, средний рост в возрасте 17 лет при тяжелой задержке внутриутробного роста составляет 169 см у мальчиков и 159 см у девочек против 175 см и 163 см при нормальной массе тела при рождении соответственно.

#### **Нарушения нервно-психического развития**

Многие исследователи при тяжелой степени СЗРП (масса тела при рождении менее 3 перцентили), особенно при недоношенной беременности, отмечают снижение IQ и значительные трудности в обучении. Так, в возрасте до 5 лет в 2,4 раза чаще, чем при нормальной массе тела при рождении, дети имеют малые мозговые дисфункции, двигательные нарушения, церебральные параличи и плохие когнитивные способности; 16% детей в возрасте 9 лет нуждаются в коррекционном обучении; 32% подростков при СЗРП тяжелой степени имеют существенные проблемы в обучении, не позволяющие им закончить полный курс средней школы. В исследовании, проведенном L.M. McCowan (2002), низкий

индекс психического развития имеют 44% новорожденных при СЗРП, обусловленном гипертензией беременных. Нарушения психомоторного развития чаще отмечают у новорожденных, не получавших грудного вскармливания в течение хотя бы 3 первых месяцев жизни, длительно находившихся в стационаре, требовавших искусственной вентиляции легких.

**Взрослые**, родившиеся с низкой массой тела, имеют более высокий риск ИБС, артериальной гипертензии, нарушений мозгового кровообращения, диабета, гиперхолестеринемии. Так, среди мужчин смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы составила 119‰ при массе 2495 г при рождении против 74‰ при массе 3856 г. Исследования на животных показали, что нарушение трофической функции плаценты ведет к структурной и функциональной адаптации, обеспечивающей выживание новорожденного. В дальнейшем перенесенный адаптационный стресс приводит к развитию вышеуказанных заболеваний [34, 35, 69].

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Плацентарная недостаточность и синдром внутриутробной задержки роста плода» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**



# КРОВОТЕЧЕНИЯ ВО II И III ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Кровотечения во время беременности наблюдают у 2–3% женщин. Наиболее частые причины кровотечений — предлежание плаценты и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Предлежание плаценты — неправильное прикрепление плаценты в матке, расположение ее в области нижнего маточного сегмента, над внутренним зевом, что приводит к частичному или полному его перекрыванию и нахождению плаценты ниже предлежащей части плода, т.е. на пути рождающегося плода.

**МКБ-10: • O46** Дородовое кровотечение, не классифицированное в других рубриках.

## Эпидемиология

Частота предлежания плаценты по отношению к общему количеству беременностей составляет 0,2–0,6%. Приблизительно в 80% случаев данную патологию наблюдают у многорожавших (более 2 родов в анамнезе)<sup>A</sup> [4, 10, 17]. Материнская заболеваемость составляет 23%, преждевременные роды развиваются в 20% случаев<sup>B</sup> [2]. Материнская смертность при предлежании плаценты колеблется от 0 до 0,9%. Основные причины смерти — шок и кровотечение. Перинатальная смертность высока и варьирует от 17 до 26%<sup>B</sup> [1].

## Профилактика

Сокращение количества состояний, вызывающих неправильную имплантацию плодного яйца, — аборт, внутриматочных вмешательств, воспалительных заболеваний внутренних половых органов.

## Скрининг

Проведение УЗИ в 10–13, 16–24, 32–36 нед беременности. Локализацию плаценты определяют во время каждого исследования, начиная с 9 нед беременности<sup>A</sup> [6, 14, 15].

## Классификация

По степени предлежания плаценты:

- полное — внутренний зев полностью перекрыт плацентой;
- частичное — внутренний зев частично перекрыт плацентой;
- краевое — край плаценты расположен у края внутреннего зева;

- низкое — плацента имплантирована в нижнем сегменте матки, но край ее не достигает внутреннего зева.

## **ДИАГНОСТИКА**

### **Анамнез и физикальное обследование**

В анамнезе — большое количество родов, перенесенные аборт, послеабортные и послеродовые септические заболевания, миома матки, деформация полости матки (рубцы после кесарева сечения и других операций, аномалии развития матки), пожилой возраст первородящих, беременность в результате стимуляции овуляции, экстракорпорального оплодотворения<sup>с</sup> [12, 13, 17].

Клиническая картина предлежания плаценты до развития кровотечения крайне скудна. Отмечают высокое стояние предлежащей части плода, неустойчивое его положение, часто косое или поперечное положение, тазовое предлежание, нередко наличествуют симптомы угрозы прерывания беременности, гипотрофия плода.

Основной клинический симптом при предлежании плаценты — кровотечение, характеризующееся отсутствием болевого синдрома («безболезненное кровотечение»), частым повторным возникновением и прогрессирующей анемизацией беременной. Маточное кровотечение при предлежании плаценты наиболее часто развивается при сроке беременности 28–30 нед, когда наиболее выражена подготовительная активность нижнего сегмента матки. Диагностика предлежания плаценты основана на клинических данных, в основном — на кровотечении алой кровью.

Следует произвести осмотр шейки матки при помощи влагалищных зеркал и влагалищное исследование. При осмотре в зеркалах обнаруживают кровотечение алой кровью из цервикального канала. При влагалищном исследовании за внутренним зевом определяют ткань плаценты, шероховатые оболочки. При наличии данных УЗИ влагалищное исследование производить не следует.

### **Специальные методы исследования**

См. раздел «Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты».

### **Дифференциальная диагностика**

Дифференциальную диагностику следует проводить со следующими состояниями:

- преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты;
- разрывом краевого синуса плаценты;
- разрывом сосудов пуповины при их оболочечном прикреплении;
- разрывом матки;

- эктопией шейки матки;
- разрывом варикозно-расширенных вен влагалища;
- кровоточащей эктопией;
- полипами;
- карциномой шейки матки.

Подробнее см. раздел «Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты».

## Показания к консультации других специалистов

См. раздел «Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты».

## ЛЕЧЕНИЕ

### Цель лечения

Остановка кровотечения.

### Показания к госпитализации

Полное предлежание плаценты даже при отсутствии клинических симптомов; возникновение кровяных выделений из половых путей.

### Немедикаментозное лечение

Исключение физических нагрузок, постельный режим, половой покой.

### Лекарственная терапия

Терапия направлена на снятие возбудимости матки, укрепление сосудистой стенки:

- дротаверина 2% раствор (2 мл в/м);
- гексопреналина сульфат (500 мкг — 1 таблетка каждые 3 ч, затем каждые 4–6 ч);
- фенотерол по 10 мл в/в капельно в 400 мл 5% раствора глюкозы;
- менадиона натрия бисульфит 1% раствор (1,0 в/м);
- этамзилат 12,5% раствор (2,0 в/в, в/м)<sup>в</sup> [5, 9].

При недоношенной беременности (до 34 нед) с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома плода показано введение больших доз глюкокортикоидов — дексаметазона 8–12 мг (по 4 мг 2 раза в сутки в/м в течение 2–3 дней или *per os* по 2 мг 4 раза в 1-й день, по 2 мг 3 раза во 2-й день, по 2 мг 2 раза в 3-й день) (см. статью «Лечение угрожающих преждевременных родов»).

### Хирургическое лечение

Выбор метода терапии зависит от величины кровопотери, общего состояния беременной, вида предлежания плаценты, срока беременности, положения плода.

При центральном предлежании плаценты без кровотечения показано родоразрешение путем операции кесарева сечения в срок 37 нед в плановом порядке.

При кровотечении в объеме 250 мл и более независимо от степени предлежания плаценты показано экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения в любой срок беременности.

Вследствие недостаточного развития децидуальной оболочки в области нижнего сегмента матки часто возникает плотное прикрепление плаценты, иногда истинное ее приращение. В таких случаях показано удаление матки.

При краевом предлежании плаценты можно использовать выжидательную тактику до спонтанного начала родовой деятельности, а в родах показана ранняя амниотомия.

## **ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА**

Беременную нужно информировать о наличии у нее предлежания плаценты, необходимости соблюдения полового покоя, постельного режима и немедленной госпитализации в стационар при возникновении даже незначительных кровяных выделений из половых путей.

## **ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ**

См. раздел «Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты».

## **ПРОГНОЗ**

Прогноз в отношении жизни матери и плода неоднозначен. Исход заболевания зависит от этиологического фактора, характера и тяжести кровотечения, своевременности установления диагноза, выбора адекватного метода лечения, состояния организма беременной, степени зрелости плода<sup>с</sup> [8, 11, 12].

## **ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОТСЛОЙКА НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ**

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — преждевременное (до рождения ребенка) отделение плаценты от стенки матки.

### **Эпидемиология**

Частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты варьирует от 0,4 до 1,4%<sup>а</sup> [1, 2]. Материнская смертность при

данной патологии составляет 1,6–15,6%<sup>A</sup> [7, 10], перинатальная смертность — 20–35,0%<sup>A</sup> [11, 18].

## Профилактика

Своевременная диагностика и лечение беременных с заболеваниями, приводящими к отслойке плаценты (АГ, гестоз и др.), уменьшение тонуса матки, коррекция гемостаза<sup>A</sup> [4, 5, 19, 21].

## Классификация

Единой классификации преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты не существует.

При отслойке нормально расположенной плаценты различают:

- отслойку с наружным или видимым кровотечением — выделение крови из влагалища;
- отслойку с внутренним или скрытым кровотечением — кровь скапливается между плацентой и стенкой матки, образуя ретроплацентарную гематому;
- отслойку с комбинированным или смешанным кровотечением — наличествует как скрытое, так и видимое кровотечение.

По площади отслойки различают:

- частичную (прогрессирующую или непрогрессирующую);
- полную.

По степени тяжести клинической картины отслойку делят на:

- легкую (отслойка небольшого участка плаценты);
- среднюю (отслойка  $\frac{1}{4}$  поверхности плаценты);
- тяжелую (отслойка более  $\frac{2}{3}$  поверхности плаценты).

## ДИАГНОСТИКА

### Анамнез и физикальное обследование

У беременной часто диагностируют длительный вялотекущий гестоз, гипертоническую болезнь, заболевания почек, острые инфекционные заболевания. Реже преждевременная отслойка возникает после наружного акушерского поворота плода, амниоцентеза, травм живота различной этиологии, быстрого изменения объема матки вследствие излития околоплодных вод при многоводии<sup>A</sup> [1, 3, 4, 19].

- При преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты легкой степени во время беременности состояние беременной удовлетворительное. Видимые слизистые оболочки и кожные покровы нормальной окраски или несколько бледны, пульс учащен, но удовлетворительного наполнения, присутствует небольшая боль в области матки, часто отсутствуют признаки наружного кровотечения, иногда наблюдаются скудные кровяные выделения из половых путей. Состояние плода удовлетворительное. Во время беременности диагноз можно поставить при помощи УЗИ (обнаружение ретроплацентарной

гематомы, если кровь не выделяется наружу<sup>с</sup>) [16]. Окончательный диагноз устанавливают после родов, когда на материнской поверхности плаценты определяют кратерообразное вдавление и сгусток крови.

- При преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты средней степени во время беременности состояние беременной средней тяжести. Появляются симптомы геморрагического шока: видимые слизистые оболочки и кожные покровы резко бледнеют, кожа холодная на ощупь, влажная. Пульс частый, слабого наполнения и напряжения, АД снижено, дыхание учащено. Матка напряжена, плотной консистенции, асимметричной формы за счет ретроплацентарной гематомы и резко болезненна при пальпации на определенном участке. Нередко определяют локальную выпуклость и напряженность над местом отслойки плаценты при ее локализации на передней стенке матки. Из-за болезненности матки невозможно пальпировать мелкие части плода. Двигательная активность плода выражена или ослаблена, при аускультации отмечают тахи- или брадикардию у плода. Возможна его гибель в результате острой гипоксии. Определяют кровяные выделения (яркие или темные) из половых путей.

- При преждевременной отслойке тяжелой степени начало заболевания внезапное. Возникают резкие боли в животе, сильная слабость, головокружение, часто обморочные состояния. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, лицо покрыто холодным потом. Пульс учащен, слабого наполнения и напряжения. АД снижено. Живот резко вздут, матка напряжена, болезненна при пальпации, с локальной припухлостью, мелкие части плода и сердцебиение не определяются из-за выраженного тонуса и болезненности матки. Наружное кровотечение из половых путей отсутствует или умеренное, оно всегда вторично и по сравнению с внутренним менее обильно.

Большое значение для диагностики имеет вариант отслойки плаценты.

При краевой отслойке наблюдают наружное кровотечение, как правило, не сопровождающееся болевым синдромом. При центральной отслойке плаценты и образовании гематомы наружное кровотечение отсутствует даже при выраженном болевом синдроме. Это крайне опасная форма, приводящая к гибели плода, тяжелым гиповолемическим расстройствам у матери. Классическую картину преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты наблюдают только у 10% женщин. У  $\frac{1}{3}$  беременных отсутствует болевой синдром как один из важных диагностических признаков данной патологии. Ведущими клиническими симптомами отслойки выступают кровяные выделения из половых путей и признаки внутриутробной гипоксии плода.

### Специальные методы исследования

Оценка степени тяжести кровопотери (табл. 1).

- Биохимический анализ крови (белок менее 60 г/л).
- Гемостазиограмма:

- ◇ фаза гиперкоагуляции — увеличено количество тромбопластина и протромбина, время свертывания менее 4 мин, паракоагуляционные тесты (этаноловый, b-нафтоловый, протамин-сульфатный) не изменены;
- ◇ переходная фаза — количество фибриногена менее 2 г/л, паракоагуляционные тесты положительные, увеличено количество продуктов деградации фибрина, тромбиновое время больше 30–35 с, протромбиновое время больше 20 с, количество антитромбина III менее 75%;
- ◇ фаза гипокоагуляции: количество фибриногена менее 1,5 г/л, паракоагуляционные тесты часто отрицательные, содержание продуктов деградации фибрина более  $2 \times 10^{-2}$  г/л, тромбиновое время более 35 с, протромбиновое время более 22 с, количество антитромбина III 30–60%, количество тромбоцитов снижено.

**Таблица 1.** Оценка степени тяжести кровопотери (Воробьев А.И. и др., 1999)

Показатели	Степень тяжести			
	I	II	III	IV
Объем кровопотери (мл)	<750	750–1500	1500 – 2000	>2000
Объем кровопотери (% ОЦК)	<15	15–30	30–40	>140
Пульс	<100	>100	>120	>140
Артериальное давление (мм рт. ст)	Нормальное	Нормальное	Снижено	Снижено
Пульсовое давление (мм рт. ст.)	Нормальное или повышено	Снижено	” ”	” ”
Частота дыхания	14–20	20–30	30–40	>40
Почасовой диурез (мл/ч)	>30	20–30	5–15	Отсутствует
Состояние ЦНС	Легкое возбуждение	Возбуждение	Заторможенность	Прекома

- УЗИ (определяют место отслойки плаценты, размеры ретроплацентарной гематомы, ее структуру). При краевой отслойке плаценты с наружным кровотечением ее обнаруживают не всегда.
- КТГ.
- Допплерометрия.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить со следующими состояниями.

- Кровотечение при предлежании плаценты редко сочетается с сосудистой патологией (гестоз, гипертоническая болезнь), пиелонефритом. Геморрагический шок не характерен. Типичны повторяющиеся, не сопровождающиеся болевыми симптомами кровотечения. Матка безболезненна при пальпации, нормальной формы и размеров. Положение плода часто тазовое, косое, поперечное. Предлежащая часть находится высоко над входом в малый таз. Плод страдает незначительно.
- Кровотечение при разрыве краевого синуса плаценты возникает внезапно в конце беременности или первом периоде родов. Обычно останавливается в течение 10 мин. Вытекающая кровь алого цвета. Может возникнуть повторное кровотечение. У беременных с данной патологией часто наблюдают гестоз, многоплодную беременность. Прогноз для плода благоприятный. Окончательный диагноз устанавливают после родов, когда определяют нарушенный синус и сгустки крови, фиксированные к краю плаценты.
- Разрыв сосудов пуповины при плевистом прикреплении. Кровотечение (плодового происхождения) развивается внезапно при спонтанном или искусственном вскрытии плодного пузыря, умеренное, алого цвета, быстро приводит к гибели плода. Мертвый плод бледно-белого цвета (анемия). Данную патологию следует предположить, если сердцебиение плода начинает страдать сразу после вскрытия плодных оболочек и начала кровотечения. Окончательный диагноз устанавливают после осмотра последа: нарушенные сосуды пуповины прикрепляются к оболочкам или к дополнительной доле плаценты.
- Разрыв матки во время беременности (по рубцу). Матка после разрыва уменьшается в объеме, плод мертвый, пальпируется под брюшной стенкой. Беременная в состоянии шока (кожные покровы бледные, пульс нитевидный, АД резко снижено). Показаны экстренное剖腹 сечение и, как правило, удаление матки.
- Кровотечение из разрывов варикозно-расширенных вен влагалища, эктопии, полипы, карциному шейки матки можно исключить при осмотре влагалища и шейки матки с помощью подогретых зеркал.

### **Показания к консультации других специалистов**

- Анестезиолог: необходимость проведения абдоминального родоразрешения.
- Неонатолог-реаниматолог: необходимость проведения реанимационных мероприятий при рождении ребенка в состоянии среднетяжелой или тяжелой асфиксии.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Цель лечения**

Остановка кровотечения.



## Показания к госпитализации

Кровотечение из половых путей любой интенсивности.

## Немедикаментозное лечение

Постельный режим.

## Лекарственная терапия

Выбор метода лечения при преждевременной отслойке плаценты определяется выраженностью кровотечения, состоянием матери и плода.

При отслойке плаценты во время беременности (при сроке до 34–35 нед), если состояние беременной и плода значительно не страдает, нет выраженного наружного и внутреннего кровотечения, возможна выжидательная тактика.

Терапия направлена на лечение заболевания, послужившего причиной отслойки (гипертензия, гестоз и др.), уменьшение тонуса матки, коррекцию гемостаза, борьбу с анемией и шоком [6, 12].

Лечение проводят под контролем УЗИ, доплерометрии, КТГ; оно включает постельный режим, введение спазмолитических средств, дезагрегантов, поливитаминов, антианемических средств:

- дротаверина 2% раствора 2–4 мл в/м, в/в;
- этамзилата в/в, в/м 2–4 мл, затем через каждые 4–6 ч по 2 мл.

При отслойке плаценты нельзя использовать  $\beta$ -адреномиметики.

Основные принципы лечения геморрагического шока.

- Остановка кровотечения.
- Поддержание макро- и микроциркуляции (управляемая гемодилюция).
- Коррекция сопутствующего метаболического ацидоза (4% раствор натрия гидрокарбоната из расчета 2 мл/кг массы тела).
- Введение глюкокортикоидов (0,7–0,5 г гидрокортизона или эквивалентных доз преднизолона или дексаметазона).
- Поддержание адекватного диуреза на уровне 50–60 мл/ч малыми дозами фуросемида (10–20 мг) после введения каждого литра жидкости.
- Перевод больных на искусственную вентиляцию легких при нарастающей гиперкапнии (повышение  $PCO_2$  до 60 мм рт. ст.), наличии симптомов дыхательной недостаточности.
- Применение антибиотиков начиная с препаратов цефалоспоринового ряда<sup>A</sup> [7, 8, 15].
- Адекватное обезболивание.

## Хирургическое лечение

При среднетяжелой и тяжелой формах преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты во время беременности показано родоразрешение путем операции кесарева сечения в экстренном порядке в интересах беременной независимо от того, жив ли плод. При наличии множественных кровоизлияний в стенку матки (матка Кувелера) показана экстирпация матки без придатков в связи с опасностью кровотечения в послеоперационном периоде на фоне коагулопатии и гипотонии матки.

**Таблица 2.** Ориентировочный объем и структура трансфузионных сред в зависимости от объема акушерской кровопотери при ДВС-синдроме (масса тела 70 кг) (Воробьев А.И., Краснополюский В.И., 2000)

Объем кровопотери		Трансфузионные среды, мл					
мл	% ОЦК	СЗП	солевые растворы	коллоиды	альбумин 10%	эритроциты	тромбоциты
<750	<15	—	2000	—	—	—	—
750–1500	15–30	—	1500–2000	600–800	—	—	—
1500–2000	30–40	1000–1500	1500–2000	800–1200	100–200	По показаниям	—
>2000	>40	1500–2000	1500–2000	1200–1500	200–300	400–600	4–6 доз

## ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Беременную необходимо информировать о немедленной госпитализации в стационар при появлении даже незначительных кровяных выделений из половых путей.

## ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

На 2–3-и сутки продолжают инфузионную терапию и коррекцию электролитного баланса, ставят очистительную клизму, проводят дыхательную гимнастику. На 5–6-е сутки проводят УЗИ для оценки размеров матки, ее полости, состояние швов, наличия гематом. На 6–7-е сутки снимают швы с передней брюшной стенки.

## ПРОГНОЗ

Прогноз в отношении жизни матери и плода неоднозначен. Исход заболевания зависит от этиологического фактора, тяжести отслойки, своевременности установления диагноза, характера кровотечения (наружное, внутреннее), выбора адекватного метода лечения, состояния организма беременной, степени зрелости плода.

### Рекомендуемая литература

- Акушерство / под ред. Г.М. Савельевой. — М. : Медицина, 2000.
- Бакиев Н.С. Маточные кровотечения в акушерстве. — Киев : Здоров'я, 1970.
- Баранов И.И. Акушерские кровотечения: гемотранфузионные принципы профилактики и лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — 1999.
- Баркаган З.С., Морозова Л.И., Мамаев А.Н., Мамаева И.В. Органосберегающая технология в терапии терминальных акушерских кровотечений // Трудный пациент. — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 13–15.
- Воробьев А.И., Городецкий В.М., Молчанов И.В. и др. Трансфузиологическая помощь при лечении острой массивной кровопотери родильниц // Probl. гематол. и переливания крови. — 1999. — № 4. — С. 53–62.
- Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. Интраоперационная реинфузия эритроцитов в профилактике и комплексной терапии акушерских кровотечений : Пособие для врачей / РАМН НЦ АГиП, МЗ РФ, Федеральная целевая программа «Безопасное материнство». — М., 1999.
- Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. — М. : Триада-Х, 2001.
- Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. Профилактика и лечение кровотечений в акушерстве и гинекологии : метод. рекомендации / МЗ мед. пром-ти РФ. — М., 1996.

Профилактика и лечение кровотечений в акушерстве и гинекологии : метод. рекомендации / сост. В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абубакирова и др. ; МЗ мед. пром-ти РФ. — М., 1996.

*Репина М.А.* Кровотечение в акушерской практике. — М. : Медицина, 1986.

*Савельева Г.М.* Ведение беременности и родов при преждевременной отслойке и предлежании плаценты // Сов. мед. — 1977. — № 6. — С. 106–111.

*Серов В.Н., Маркин С.А.* Критические состояния в акушерстве : рук. для врачей. — М. : Медиздат, 2003.

*Серов В.Н., Соколова Ю.Ю., Федорова Т.А.* Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерской практике // Акуш. и гин. — 2005. — № 6. — С. 14–17.

*Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А.* Практическое акушерство. — М. : МИА, 1997.

Справочник по акушерству и гинекологии / В.И. Кулаков, Г.М. Савельева, Е.М. Вихляева и др. / под ред. Г.М. Савельевой. — М. : Медицина, 1996.

*Чернуха Е.А.* Родовой блок. — М. : Триада-Х, 2003.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Кровотечения во II и III триместрах беременности» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# ГЕСТАЦИОННЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

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

**МКБ-10: • O23.0** Инфекция почек, возникающая при беременности.

Воспалительный процесс в почках, возникающий в течение беременности, называется «гестационным пиелонефритом».

## Эпидемиология

Инфекции мочевыводящих путей — наиболее распространенные заболевания во время беременности, в том числе у практически здоровых женщин при наличии нормальной функции почек и отсутствии структурных изменений в мочевыводящих путях в дородовом периоде [5, 35].

Пиелонефрит осложняет от 1 до 4% всех беременностей; его частота зависит от распространенности бессимптомной бактериурии в популяции<sup>А</sup> [2, 4, 15].

Факторы риска заболевания:

- инфекция мочевыводящих путей в анамнезе;
- пороки развития почек и мочевых путей, камни в почках и мочеточниках;
- воспалительные заболевания женских половых органов;
- сахарный диабет;
- нарушения уродинамики, обусловленные беременностью (дилатация и гипокинезия внутриворотной системы почек и мочеточников на фоне метаболических изменений<sup>А</sup>);
- низкий социально-экономический статус [4, 5, 22].

Острый пиелонефрит беременных возникает у 20–40% женщин с нелеченой бессимптомной бактериурией, что позволяет рассматривать это явление также как фактор риска развития гестационного пиелонефрита [15].

Многие женщины заболевают пиелонефритом еще в детском возрасте, при этом заболевание обычно протекает латентно до наступления так называемых «критических периодов»:

- становления менструальной функции;

- начала половой жизни;
- беременности.

Это обусловлено в первую очередь выраженными гормональными изменениями в организме. Пиелонефрит чаще диагностируют у первобеременных, что зависит, по-видимому, от недостаточности адаптационных механизмов к тем изменениям (иммунным, гормональным и др.), которые присущи организму женщины во время гестационного процесса. У большинства женщин атаки пиелонефрита отмечают во II триместре беременности (22–28 нед).

Развитие гестационного пиелонефрита может приводить к нарушению течения беременности, родов и послеродового периода [4]. Так, при пиелонефрите беременность в 40–70% случаев может осложниться гестозом [3], увеличивается частота преждевременных родов [19], развиваются гипотрофия плода и хроническая плацентарная недостаточность.

## Профилактика

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

Антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии у беременных значительно снижает вероятность возникновения пиелонефрита [16, 18, 22].

Поскольку бессимптомная бактериурия и гестационный пиелонефрит связаны с высоким риском возникновения преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, то у пациенток, имеющих в анамнезе указанные состояния, ежемесячно следует проводить микробиологическое исследование мочи и соответствующее лечение [16, 30].

Эффективность фитотерапии в профилактике пиелонефрита у беременных достоверно не подтверждена<sup>A</sup> [12].

## Классификация

Единая классификация этого заболевания отсутствует. По патогенезу различают следующие формы пиелонефрита.

- Первичный.
  - Вторичный:
    - ◇ обструктивный, при анатомических аномалиях;
    - ◇ при дизэмбриогенезе почек;
    - ◇ при дисметаболических нефропатиях.
- По характеру течения различают следующие формы пиелонефрита.
- Острый.
  - Хронический:
    - ◇ манифестная рецидивирующая форма;
    - ◇ латентная форма.

По периодам заболевания различают следующие формы:

- обострение (активный);
  - обратное развитие симптомов (частичная ремиссия);
  - ремиссия (клинико-лабораторная).
- Классификация пиелонефрита по сохранности функции почек:
- без нарушения функции почек;
  - с нарушением функции почек.

## Этиология

Виды микроорганизмов, вызывающих инфекции мочевыводящих путей, сходны у беременных и небеременных, что подтверждает общность механизмов проникновения инфекции в мочевые пути.

Этиология гестационного пиелонефрита непосредственно связана с облигатной и факультативной микрофлорой кишечника. Наиболее частые возбудители — бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, из которых *Escherichia coli* составляет до 80–90% [6]. Значение других микроорганизмов: как грамотрицательных (*Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*), так и грамположительных (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus sp.* (*saprophyticus* и *aureus*)) бактерий — существенно возрастает в случае госпитальной инфекции.

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

Вирусы не считаются самостоятельными этиологическими факторами, но они, выступая в ассоциации с бактериями, могут играть роль пускового механизма заболевания.

## ДИАГНОСТИКА

### Физикальное обследование

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

Для острого пиелонефрита беременных характерны симптомы общей интоксикации организма, лихорадки с ознобом и обильным потоотделением, артралгиями и мышечными болями, что сочетается с жалобами на боли в поясничной области, нередко с иррадиацией в верхнюю часть живота, паховую область, бедро. Отмечают также дискомфорт при мочеиспускании, дизурию. При объективном обследовании отмечают

болезненность при надавливании в костовертбральном углу на стороне поражения, положительный симптом поколачивания. При одновременной бимануальной пальпации поясничной и подреберной областей отмечают локальную болезненность в области поясницы и напряжение мышц передней брюшной стенки.

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

Хронический пиелонефрит во время гестационного процесса может протекать с обострениями (клиническая картина острого пиелонефрита), а также в виде бессимптомной бактериурии.

## Лабораторные и инструментальные методы исследования

- В клиническом анализе крови лейкоцитоз свыше  $11 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет увеличения палочкоядерных форм, гипохромная анемия (гемоглобин ниже 100 г/л), повышение СОЭ.
- Биохимический анализ крови. Уровень общего белка, холестерина, остаточного азота при пиелонефрите обычно нормальный; диагностическое значение имеют диспротеинемия (увеличение уровня альфа<sub>2</sub>- и гамма-глобулина), повышение уровня сиаловых кислот, мукопротеинов, положительная реакция на С-реактивный белок.
- Анализ мочи. Пиурия присутствует практически у всех больных пиелонефритом, это ранний лабораторный симптом. Лейкоцитурия более 4000 в 1 мл (проба Нечипоренко). При микроскопии мочевого осадка параллельно с лейкоцитурией могут выявлять цилиндрурию, преимущественно за счет гиалиновых или лейкоцитарных цилиндров (обнаружение последних на фоне пиурии с высокой степенью вероятности подтверждает диагноз пиелонефрита), незначительную протеинурию, иногда — микрогематурию. Чаще обнаруживают щелочную реакцию мочи вследствие жизнедеятельности продуцирующих мочевины бактерий.
- Проба Реберга: фильтрационная функция почек нарушена лишь при тяжелом течении заболевания.
- Микробиологическое исследование.
  - ◇ Наличие большого количества слущенного эпителия в мазках мочи свидетельствует о контаминации мочи влагалищной флорой, в связи с чем необходимо повторение анализа.
  - ◇ Выявление 1 или более бактериальных клеток в поле зрения микроскопа свидетельствует о наличии в 1 мл мочи  $10^5$  и более микроорганизмов.
  - ◇ Стандартный метод микробиологического исследования — посев мочи с определением чувствительности возбудителей инфекции к антибактериальным препаратам. Диагностическая ценность



бактериологического исследования мочи может быть определена как высокая при обнаружении роста возбудителя в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ/мл. Необходимым условием достоверности результатов бактериологического исследования служит правильность забора мочи. Взятие мочи для бактериологического исследования производят после тщательного туалета наружных половых органов при исключении попадания в мочу влагалишных выделений. Среднюю порцию мочи собирают в стерильный контейнер с крышкой в количестве 10–15 мл. Мочу для проведения микробиологического исследования следует забирать до начала антибактериальной терапии. Если пациентка получает антибактериальные препараты, то их следует отменить за 2–3 дня до исследования. Интерпретацию результатов бактериоскопии и посева мочи необходимо производить с учетом клинических данных. В моче у 10% пациенток с инфекциями мочевыводящих путей могут присутствовать два микроорганизма, каждый из которых можно рассматривать в качестве основного возбудителя заболевания. При обнаружении более двух видов микроорганизмов результаты оценивают как подозрение на контаминацию и требуют повторения анализа.

- ◇ У 10–20% пациенток с пиелонефритом возбудитель инфекции выделяют из крови. Обычно обнаруживаемый в крови микроорганизм аналогичен таковому в моче.
- Ультразвуковое сканирование почек — вспомогательный метод исследования. Косвенные признаки острого пиелонефрита — увеличение размеров почки, понижение эхогенности паренхимы в результате отека. УЗИ почек при хроническом пиелонефрите малоинформативно.

## Диагностические критерии

Диагноз гестационного пиелонефрита ставят при наличии у беременной:

- характерной клинической картины (острое лихорадочное начало заболевания, дизурические явления, положительный симптом поколачивания);
- лейкоцитурии более 4000 в 1 мл;
- бактериурии более  $10^5$  КОЕ/мл;
- лейкоцитоза более  $11 \times 10^9$ /л, сдвига формулы крови влево.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику необходимо проводить со следующими заболеваниями и патологическими состояниями:

- аппендицитом;
- острым холециститом;
- почечной коликой на фоне мочекаменной болезни;
- эктопической беременностью;
- разрывом овариальной кисты;

- инфекциями респираторного тракта (при лихорадке);
- токсоплазмозом.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Цель лечения**

- Купирование основных симптомов заболевания.
- Нормализация лабораторных показателей.
- Восстановление функции мочевыделительной системы.
- Подбор антибактериальной терапии с учетом срока беременности, тяжести и длительности заболевания.
- Профилактика рецидивов и осложнений заболевания.

### **Показания к госпитализации**

- Обострение пиелонефрита.
- Присоединение гестоза.
- Снижение функции почек.
- Угрожающий выкидыш или угрожающие преждевременные роды.
- Начальные признаки гипотрофии плода.
- Бессимптомная бактериурия, не поддающаяся терапии.

### **Немедикаментозное лечение (проводить только в комплексе с медикаментозным)**

- Уросептическая терапия растительными препаратами. При выборе фитотерапии следует учитывать наличие следующих благоприятных для почечной функции эффектов лекарственных растений: мочегонное действие, зависящее от содержания эфирных масел, сапонинов, силикатов (можжевельник, петрушка, листья березы); противовоспалительное действие, связанное с присутствием танинов и арбутина (листья брусники, толокнянки, клюква); антисептическое действие, обусловленное фитонцидами (чеснок, лук, ромашка).
- Позиционная терапия.
- Эфферентные методы лечения (плазмаферез) при тяжелых формах пиелонефрита.

### **Медикаментозное лечение**

#### *Антибактериальная терапия*

При выборе антибактериального препарата для лечения пиелонефрита у беременных необходимо учитывать не только антимикробную активность лекарственного средства, но и его возможное влияние на плод [16, 24, 31, 32].

В начале заболевания проводят эмпирическую терапию до микробиологической идентификации возбудителя, затем возможна коррекция с учетом чувствительности к антибактериальному препарату [14, 21, 29, 33].

Оптимальные антимикробные средства эмпирической терапии в I триместре беременности по результатам исследований *in vitro* и *in vivo* — ингибиторзащищенные аминопенициллины. Применение ингибиторзащищенных пенициллинов позволяет преодолевать резистентность энтеробактерий, продуцирующих хромосомные бета-лактамазы широкого и расширенного спектра, а также стафилококков, вырабатывающих плазмидные бета-лактамазы класса A [6].

Во II триместре в качестве средств эмпирической терапии рассматривают ингибиторзащищенные пенициллины и цефалоспорины [6–8, 15].

Аминопенициллины не рекомендуется назначать как препараты выбора при данной патологии в связи с доказанными общемировыми и высокими региональными показателями резистентности [8, 9].

При выборе доз антибактериальных препаратов необходимо учитывать их безопасность для плода: нельзя использовать фторхинолоны в течение всей беременности; сульфаниламиды противопоказаны в I и III триместрах, аминогликозиды применяются только по жизненным показаниям [1, 10].

Доказанная тератогенность тетрациклинов, выборочная чувствительность линкосамидов, рифампицина, гликопептидов (не действуют на грамотрицательные бактерии) исключают эти антимикробные средства из списка препаратов выбора [18].

Также следует учитывать суммарную функциональную способность почек. При гипостенурии и снижении клиренса креатинина дозы препаратов должны быть снижены в 2–4 раза во избежание кумуляции и развития побочных реакций. Сначала препараты вводят парентерально, затем переходят на пероральный прием. Длительность терапии не менее 14 дней [11]. При отсутствии положительной клинической и лабораторной динамики заболевания на фоне эмпирической терапии в течение 3–4 дней необходимо провести микробиологическое исследование мочи и коррекцию терапии, основываясь на результатах определения резистентности выделенного микроорганизма [2, 7, 12, 21, 29, 33].

Антибактериальная терапия, проводимая в разных триместрах беременности и послеродовом периоде

В I триместре беременности следует отдавать предпочтение природным и полусинтетическим пенициллинам из-за возможного вредного действия препаратов других групп на плод в период его органогенеза. В связи с высокой устойчивостью уропатогенных штаммов *E. coli* к природным пенициллинам рекомендовано применение аминопенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз.

Во II и III триместрах беременности кроме препаратов, указанных в табл. 1, можно применять цефалоспорины II и III поколения, аминогликозиды, макролиды. Цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалексин и цефрадин) обладают слабой активностью в отношении *E. coli* [23, 34].

В послеродовом периоде помимо препаратов, указанных в табл. 1 и 2, при их непереносимости или неэффективности применяют карбопенемы, фторхинолоны, ко-тримоксазол, нитрофураны, монобактамы; при этом на период антибактериальной терапии необходимо временно прекратить грудное вскармливание (табл. 3).

**Таблица 1.** Дозы антибактериальных препаратов при пиелонефрите в I триместре беременности

Препарат	Внутрь	Парентерально
Амоксициллин/ клавулановая кислота	0,375–0,625 г 3 раза в сутки	1,2 г 3 раза в сутки
Амоксициллин/ сульбактам	—	1,5–3 г 2–4 раза в сутки
Тикарциллин/ клавулановая кислота	—	3,1 г 4 раза в сутки
Пиперациллин/ тазобактам	—	2,25–4,5 г 3–4 раза в сутки

**Таблица 2.** Дозы антибактериальных препаратов при пиелонефрите во II и III триместрах беременности

Препарат	Внутрь	Парентерально
Цефуроксим	—	0,75–1,5 г 3 раза в сутки
Цефуроксим аксетил	0,25–0,5 г 2 раза в сутки	—
Цефоперазон	—	2 г 3–4 раза в сутки
Цефаклор	0,25–0,5 г 2 раза в сутки	—
Цефотаксим	—	1,0–2,0 г 2–3 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	—	1,0–2,0 г 2 раза в сутки
Цефтриаксон	0,375–0,625 г 3 раза в сутки	1,2 г 3 раза в сутки
Цефтазидим	—	1,0–2,0 г 2 раза в сутки
Цефиксим	0,4 г в сутки	—
Спирамицин	1,5–3 млн МЕ 3 раза в сутки	—

**Таблица 3.** Дозы антибактериальных препаратов при пиелонефрите в послеродовом периоде

Препарат	Внутрь	Парентерально
Ампициллин/ клавулановая кислота	0,375–0,625 г 3 раза в сутки	1,2 г 3 раза в сутки
Ампициллин/ сульбактам	—	1,5–3 г 4 раза в сутки
Тикарциллин/ клавулановая кислота	—	3,1 г 4 раза в сутки

Пиперациллин/ тазобактам	—	2,25–4,5 г 3–4 раза в сутки
Цефуроксим	0,25–0,5 г 2 раза в сутки	—
Цефоперазон	—	2 г 3–4 раза в сутки
Цефтриаксон	0,375–0,625 г 3 раза в сутки	1,2 г 3 раза в сутки
Спирамицин	1,5–3 млн МЕ 3 раза в сутки	—
Меропенем	—	0,5 г 3–4 раза в сутки
Офлоксацин	0,1–0,2 г 2 раза в сутки	0,1–0,2 г 2 раза в сутки
Пефлоксацин	0,4 г 2 раза в сутки	0,4 г 2 раза в сутки
Норфлоксацин	0,4 г 2 раза в сутки	—
Ко-тримоксазол	0,96 г 2 раза в сутки	—
Азтреонам	—	1,0 г 2–3 раза в сутки

На фоне антибактериальной терапии необходимы инфузионная, дезинтоксикационная, седативная, десенсибилизирующая, метаболическая терапия, растительные и салуретические мочегонные препараты. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием плода, обязательна профилактика гипоксии и гипотрофии плода. При выявлении задержки развития плода проводят соответствующее лечение. В тяжелых случаях, при развитии гнойного пиелонефрита и клинической картины уросепсиса на фоне остроты инфекционного процесса (особенно осложненного острой почечной недостаточностью), проводят терапию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: антикоагулянты — гепарин натрия подкожно в дозе 10 000 ЕД/сут, низкомолекулярные гепарины, дезагреганты (пентоксифиллин, тиклопидин), переливания (струйное из расчета 10 мл/кг массы больной) свежзамороженной плазмы. Последняя необходима при появлении признаков геморрагического синдрома, развитии острой почечной недостаточности, выраженной интоксикации. При безуспешности консервативной терапии показано оперативное лечение (нефростомия, декапсуляция почки, нефрэктомия).

### Показания к консультации других специалистов

Уролог:

- нарушенный пассаж мочи (катетеризация мочеточников);
- при развитии гнойно-деструктивного воспаления — апостематозного нефрита, карбункула и абсцесса почки — для проведения оперативного лечения.

## ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ И ПРОГНОЗ

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

При частых обострениях пиелонефрита вне беременности общепринятым подходом является назначение ежемесячных профилактических курсов (1–2 нед) антибактериальных препаратов. Однако в настоящее время нет достоверных данных, свидетельствующих об эффективности и целесообразности профилактических курсов антибактериальных препаратов при пиелонефрите<sup>A</sup> [7, 14]. Кроме того, профилактическое применение антибиотиков способствует селекции устойчивых штаммов микроорганизмов, что позволяет признать профилактическое назначение антибиотиков у беременных необоснованным.

Более оправданны не медикаментозные мероприятия по профилактике обострений пиелонефрита, которые включают адекватный питьевой режим — 1,2–1,5 л, позиционную терапию (коленно-локтевое положение для улучшения оттока мочи), применение фитотерапии<sup>A</sup> [13, 16].

### Рекомендуемая литература

Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воронаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. — М. : Триада-Х, 2004. — 176 с.

Довлатян А.А. Острый пиелонефрит беременных. — М. : Медицина, 2004. — 216 с.

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М., 2002. — 381 с.

Полный список литературы к клинической рекомендации «Гестационный пиелонефрит» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).

# САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при диабете приводит к поражению и развитию недостаточности различных органов, особенно глаз, почек, нервной и сердечно-сосудистой систем.

**МКБ:** • **E10** Инсулинозависимый СД (в современной классификации — СД 1 типа) • **E11** Инсулиннезависимый СД (в современной классификации — СД 2 типа) • **E10(E11).0** — с комой • **E10(E11).1** — с кетоацидозом • **E10(E11).2** — с поражением почек • **E10(E11).3** — с поражением глаз • **E10(E11).4** — с неврологическими осложнениями • **E10(E11).5** — с нарушениями периферического кровообращения • **E10(E11).6** — с другими уточненными осложнениями • **E10(E11).7** — с множественными осложнениями • **E10(E11).8** — с неуточненными осложнениями • **E10(E11).9** — без осложнений • **024.4** Диабет беременных.

## Классификация

Среди нарушений углеводного обмена у беременных необходимо различать:

1. Диабет, существовавший у женщины до беременности (прегестационный диабет) — СД 1 типа, СД 2 типа, другие типы СД.
2. Гестационный диабет или диабет беременных (ГД) — любая степень нарушения углеводного обмена (от изолированной гипергликемии натощак до клинически явного диабета) с началом и первым выявлением во время беременности.

### *Классификация прегестационного диабета [4, 5]*

По степени компенсации заболевания:

- компенсация;
- декомпенсация.

Классификация гестационного диабета:

Различают ГД в зависимости от применяемого метода лечения:

- компенсируемый диетотерапией;
- компенсируемый с помощью инсулинотерапии.

По степени компенсации заболевания:

- компенсация;
- декомпенсация.

## Эпидемиология

По разным данным от 1 до 14% всех беременностей (в зависимости от изучаемой популяции и применяемых методов диагностики) осложняются ГД [7,8].

В Российской Федерации распространенность СД 1 и 2 типа среди женщин репродуктивного возраста составляет 2%, в 1% случаев всех беременностей женщина исходно имеет диабет, в 4,5% случаев развивается ГД, в том числе в 5% случаев под видом ГД происходит манифестация СД.

## Профилактика

### *Прегестационный диабет*

Профилактика прегестационного диабета зависит от его патогенетической формы (СД 1 типа, СД 2 типа, другие типы СД) и является одной из самых актуальных и до сих пор полностью нерешенных проблем современной медицины [1, 2].

Профилактика осложнений прегестационного диабета (для матери и плода) базируется на широкой пропаганде **предгравидарной подготовки** у женщин с СД. В настоящее время доказано, что планирование беременности является наиболее перспективным направлением в улучшении прогноза беременности у женщин с СД 1 и 2 типа [5, 9–11]. Основные принципы предгравидарной подготовки включают:

- информирование женщины о рисках, связанных с незапланированной беременностью на фоне плохого метаболического контроля (высокий риск пороков развития и потери плода, осложненное течение беременности, прогрессирование хронических сосудистых осложнений диабета вплоть до потери зрения и возникновения потребности в гемодиализе);
- достижение строгой компенсации СД (достижение уровня гликогемоглобина меньше 7% без увеличения частоты гипогликемий) минимум за 2–3 мес до беременности и в течение всей беременности;
- осуществление скрининга и лечения хронических диабетических осложнений до беременности;
- выявление и лечение сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний до беременности.

Реализация основных принципов предгравидарной подготовки осуществляется следующими методами:

- модификацией образа жизни: рекомендуется здоровое питание, отказ от курения, дотация фолиевой кислоты (4–5 мг/сут), употребление йодированной соли;



- комплексным обследованием и лечением у опытной мультидисциплинарной команды специалистов (эндокринолог, акушер-гинеколог, терапевт, офтальмолог, невролог, генетик и другие);
- интеграцией женщины в ведение диабета (обучение в школе диабета);
- контрацепцией на весь период достижения компенсации диабета и лечения сопутствующей патологии;
- модификацией сахароснижающей и другой медикаментозной терапии: при СД 2 типа следует отменить пероральные сахароснижающие препараты и назначить инсулинотерапию; отменить ингибиторы АПФ, статины и т.д.

Наиболее принципиальными моментами при обследовании у специалистов различного профиля являются следующие. При исследовании сердечно-сосудистой системы необходимо уточнить наличие и тяжесть артериальной гипертензии, ИБС, диабетической макроангиопатии, других заболеваний сердца и сосудов. Детальное обследование почек должно ответить на вопрос о наличии и стадии диабетической нефропатии, бессимптомной бактериурии, хронического пиелонефрита и т.д. Консультация невролога необходима для диагностики сенсомоторной нейропатии, различных форм автономной диабетической нейропатии (кардиоваскулярной, гастроинтестинальной, урогенитальной), синдрома диабетической стопы. Необходимо оценить также состояние других органов эндокринной системы: прежде всего, щитовидной железы. Обязательное исследование глазного дна с расширенным зрачком у опытного офтальмолога для определения стадии диабетической ретинопатии и показаний к лазерной фотокоагуляции сетчатки. При выявлении таких показаний лазерная фотокоагуляция сетчатки должна быть выполнена до беременности. Необходимо комплексное обследование у акушера-гинеколога с целью оценки состояния репродуктивной функции, наличия специфических и неспецифических генитальных инфекций. При выявлении очагов инфекции (мочеполовой, одонтогенной, ЛОР-инфекции) необходимо провести их санацию до наступления беременности, поскольку наличие хронического воспалительного процесса в организме затрудняет компенсацию СД.

После получения результатов обследования консультативно определяют относительные и абсолютные противопоказания к вынашиванию беременности.

- Абсолютными противопоказаниями к беременности при СД являются:
- тяжелая диабетическая нефропатия с протеинурией и признаками начинающейся хронической почечной недостаточности;
  - прогрессирующая, не поддающаяся лечению пролиферативная ретинопатия;
  - тяжелая ишемическая болезнь сердца;
  - тяжелая автономная нейропатия (ортостатическая гипотензия, гастропарез, энтеропатия, потеря способности к распознаванию гипогликемий).

Относительными противопоказаниями к беременности при СД следует считать:

- декомпенсацию заболевания в ранний период беременности (развитие диабетического кетоацидоза в эти сроки повышает риск аномалий развития плода);
- сочетание СД с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (например, с хроническим непрерывно-рецидивирующим пиелонефритом, с активным туберкулезом, заболеваниями крови, сердца и т.д.).

### *Гестационный диабет*

Профилактика ГД заключается в коррекции устранимых факторов риска его развития (прежде всего, ожирения). Профилактика осложнений ГД (для матери и плода) заключается в раннем выявлении и активном лечении (расширении показаний к инсулинотерапии) этого заболевания.

## **ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

### *Прегестационный диабет*

Клиническая картина у беременных с СД 1 и 2 типа зависит от степени компенсации и длительности заболевания и в основном определяется наличием и стадией хронических сосудистых осложнений диабета (артериальной гипертензии, диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии, диабетической полинейропатии и др.) [1–3].

### *Гестационный диабет*

Клиническая картина ГД зависит от степени гипергликемии. Он может проявляться незначительной гипергликемией натощак, постпрандиальной гипергликемией, либо развивается классическая клиническая картина СД с высокими цифрами гликемии. В большинстве случаев клинические проявления отсутствуют или неспецифичны. Как правило, имеется ожирение различной степени, нередко — быстрая прибавка веса во время беременности. При высоких цифрах гликемии появляются жалобы на полиурию, жажду, повышение аппетита и т.д. Наибольшие трудности для диагностики представляют случаи ГД с умеренной гипергликемией, когда часто не выявляются глюкозурия и гипергликемия натощак.

В нашей стране единые подходы к диагностике ГД отсутствуют. Согласно современным рекомендациям диагностика ГД должна базироваться на определении факторов риска его развития и применении тестов с нагрузкой глюкозой в группах среднего и высокого рисков [4, 5, 7].

При первом визите беременной женщины к врачу необходимо оценить риск развития у нее ГД, поскольку от этого зависит дальнейшая диагностическая тактика. К группе низкого риска развития ГД относятся женщины моложе 25 лет, с нормальной массой тела до бе-

ременности, не имеющие в анамнезе указаний на СД у родственников первой степени родства, никогда не имевшие в прошлом нарушений углеводного обмена (в том числе глюкозурии), имеющие неотягощенный акушерский анамнез. Для отнесения женщины в группу с низким риском развития ГД необходимо наличие всех перечисленных признаков. В этой группе женщин тестирование с применением нагрузочных тестов не проводят и ограничиваются рутинным мониторингом гликемии натощак.

По единодушному мнению отечественных и зарубежных экспертов, к группе высокого риска развития ГД относятся женщины, имеющие значительное ожирение ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), СД у родственников первой степени родства, указания на ГД в анамнезе или любые нарушения углеводного обмена вне беременности [4, 5, 7]. Для отнесения женщины в группу высокого риска достаточно наличия одного из перечисленных признаков. Эти женщины тестируются при первом обращении к врачу (рекомендуется определение концентрации глюкозы в крови натощак и тест с 100 г глюкозы, методику см. ниже).

В группу со средним риском развития ГД попадают женщины, не относящиеся к группе низкого и высокого рисков: например, с незначительным избытком массы тела до беременности, с отягощенным акушерским анамнезом (крупный плод, многоводие, самопроизвольные аборт, гестоз, пороки развития плода, мертворождения) и др. В этой группе тестирование проводится в критические для развития ГД сроки — 24–28 нед беременности (обследование начинается со скринингового теста, методику см. ниже).

Отечественные и зарубежные эксперты предлагают следующие подходы для диагностики ГД [4, 5, 7, 8]. Одношаговый подход наиболее экономически оправдан у женщин с высоким риском развития ГД. Он заключается в проведении диагностического теста со 100 г глюкозы. Двухшаговый подход рекомендуется для группы среднего риска. При этом методе сначала выполняется скрининговый тест с 50 г глюкозы, и в случае его нарушения — проводится 100-граммовый тест.

Методика проведения скринингового теста следующая: женщина выпивает 50 г глюкозы, растворенной в стакане воды (в любое время, не натощак), и через час определяется глюкоза в венозной плазме. Если через час глюкоза плазмы менее 7,2 ммоль/л, тест считается отрицательным и обследование прекращается. (В некоторых руководствах в качестве критерия положительного скринингового теста предлагается уровень гликемии 7,8 ммоль/л, однако указывается, что уровень гликемии, равный 7,2 ммоль/л, является более чувствительным маркером повышенного риска ГД.) Если глюкоза плазмы равна или более 7,2 ммоль/л, показано проведение теста со 100 г глюкозы.

Методика проведения теста со 100 г глюкозы предусматривает более строгий протокол. Тест выполняется утром натощак, после ночного голодания в течение 8–14 ч, на фоне обычного питания (не менее 150 г

углеводов в день) и неограниченной физической активности, по крайней мере, в течение 3 дней накануне исследования. В течение теста следует сидеть, курение запрещается. В ходе теста определяется гликемия венозной плазмы натощак, через 1 ч, через 2 ч и через 3 ч после нагрузки. Диагноз ГД устанавливается, если 2 и более значения гликемии равны или превышают следующие цифры: натощак — 5,3 ммоль/л, через 1 ч — 10 ммоль/л, через 2 ч — 8,6 ммоль/л, через 3 ч — 7,8 ммоль/л [7]. Альтернативным подходом может быть использование двухчасового теста с 75 г глюкозы (протокол проведения аналогичный). Для установления диагноза ГД в этом случае необходимо, чтобы уровни гликемии венозной плазмы в 2-х или более определениях были равны или превышали следующие значения: натощак — 5,3 ммоль/л, через 1 ч — 10 ммоль/л, через 2 ч — 8,6 ммоль/л. Однако, по мнению экспертов Американской диабетической ассоциации, этот подход не обладает валидностью 100-граммовой пробы [7]. Использование в анализе четвёртого (трёхчасового) определения гликемии при выполнении пробы со 100 г глюкозы позволяет более надёжно тестировать состояние углеводного обмена у беременной женщины. Следует отметить, что рутинный мониторинг натощаковой гликемии у женщин из группы риска ГД в ряде случаев не может полностью исключить ГД, так как нормальный уровень гликемии натощак у беременных женщин несколько ниже, чем у небеременных [5]. Таким образом, нормогликемия натощак не исключает наличия постпрандиальной гликемии, которая является проявлением ГД и может быть выявлена только в результате нагрузочных проб. При выявлении у беременной женщины в венозной плазме высоких цифр гликемии: натощак более 7 ммоль/л и в случайной пробе крови — более 11,1 и подтверждении этих значений на следующий день проведения диагностических тестов не требуется, и диагноз ГД считается установленным.

## **Принципы рационального ведения беременных с сахарным диабетом и гестационным диабетом**

Беременные женщины с СД входят в группу риска по развитию следующих акушерских и перинатальных осложнений: самопроизвольного аборта, гестоза, многоводия, преждевременных родов, гипоксии и внутриутробной гибели плода, макросомии плода, задержки внутриутробного развития и формирования аномалий развития плода, родовой травмы матери и плода, высокой интра- и постнатальной смертности [5, 6, 9, 10]. Именно поэтому ведение беременных с СД как на амбулаторном, так и на стационарном этапе должно быть организовано с точки зрения рациональной профилактики и мониторинга вышеуказанных осложнений. Основные принципы рационального ведения беременных с СД и ГД включают:

1. Строгий контроль гликемии и поддержание стойкой компенсации углеводного обмена  
Управление диабетом во время беременности заключается как в регулярной оценке компенсации СД эндокринологом (ведение дневника, определение гликированного гемоглобина, коррекция диетотерапии и инсулинотерапии), так и в самоконтроле уровня глюкозы крови самой беременной женщиной. Самоконтроль гликемии осуществляется натощак, до, через 1 и 2 ч после основных приемов пищи, перед сном. При выявлении гипергликемии после еды производится ее немедленная коррекция путем подколки инсулина короткого действия. В настоящее время самоконтроль по глюкозе мочи не рекомендуется ввиду его малой информативности. Женщина осуществляет также самоконтроль кетонурии (в утренней порции мочи, а также при гликемии более 11–12 ммоль/л), ведет дневник диабета, где регистрируются показатели гликемии, дозы инсулина, количество хлебных единиц, эпизоды гипогликемии, ацетонурии, масса тела, АД и др.
2. Мониторинг диабетических осложнений  
Не реже 1 раза в триместр проводится консультация офтальмолога для решения вопроса о необходимости лазерной фотокоагуляции сетчатки. Особое внимание уделяется динамическому наблюдению состояния почек. Кратность лабораторных исследований определяется индивидуально. В качестве ориентировочной можно предложить следующую схему: суточная протеинурия — 1 раз в триместр, креатинин крови — не реже 1 раза в мес, проба Реберга — не реже 1 раза в триместр, общий анализ мочи — 1 раз в 2 нед. Осуществляется контроль АД, при необходимости назначается (или корректируется) антигипертензивная терапия.
3. Профилактика и лечение акушерских осложнений (фетоплацентарной недостаточности, невынашивания, гестоза и др.)  
Заключаются в применении препаратов прогестерона, дезагрегантов или антикоагулянтов, мембраностабилизаторов, антиоксидантов по общепринятым в акушерстве схемам.
4. Наблюдение за состоянием плода  
Осуществляется с целью своевременной диагностики и лечения таких осложнений, как пороки развития, гипоксия, макросомия, внутриутробная задержка развития плода. На 7–10-й неделе — выполняют УЗИ плода (для определения жизнеспособности, расчета копчико-теменного размера, уточнения срока беременности). На 16–18-й неделе выполняют анализ на альфа-фетопротеин сыворотки (диагностика пороков развития нервной трубки),  $\beta$ -ХГ, эстриол. На 16–20-й неделе — повторное УЗИ плода (диагностика больших пороков развития плода). На 22–24-й неделе — ЭхоКГ плода с целью диагностики пороков развития сердечно-сосудистой системы плода. С 28-й недели — каждые 2 нед — УЗИ-биометрия плода (для оценки роста плода и соответствия его размеров сроку гестации), доплеро-

метрия, оценка фетоплацентарного комплекса. С 32-й недели — еженедельно кардиотокография (по показаниям чаще, в зависимости от акушерской ситуации). На поздних сроках беременности необходима ежедневная регистрация двигательной активности плода самой беременной с занесением данных в дневник диабета.

## **Показания к госпитализации**

### *Прегестационный диабет*

Обычно беременным с СД 1 и 2 типа рекомендуется 3 плановые госпитализации. Первая — на ранних сроках гестации — для комплексного клиничко-лабораторного обследования, решения вопроса о пролонгировании беременности, прохождения школы диабета (у неподготовленных к беременности женщин с СД), уточнения срока гестации, компенсации СД. Вторая — на 21–24-й неделях беременности — в критический для декомпенсации СД срок, для компенсации углеводного обмена и профилактики прогрессирования диабетических и акушерских осложнений. Третья — на 32-й неделе беременности для дальнейшего мониторинга и лечения акушерских и диабетических осложнений, тщательного наблюдения за состоянием плода, определения срока и метода родоразрешения.

### *Гестационный диабет*

Госпитализация показана при первом выявлении ГД для обследования и подбора терапии, далее — в случае ухудшения течения диабета и по акушерским показаниям.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Цели лечения**

1. Стойкая компенсация углеводного обмена на протяжении всей беременности.
2. Профилактика развития и лечение имеющихся диабетических и акушерских осложнений.

### *Прегестационный диабет*

- Целевые значения гликемии (капиллярная кровь): натощак — 4,0–5,5 ммоль/л, через 2 ч после еды < 6,7 ммоль/л.
- Целевые значения HbA1c (не реже 1 раза в триместр) — в пределах референсных значений для небеременных или ниже.
- Кетонурия отсутствует.

### *Гестационный диабет*

- Целевые значения гликемии (капиллярная кровь): натощак — < 5,0 ммоль/л, через 2 ч после еды < 6,7 ммоль/л.

- Целевые значения HbA1c (не реже 1 раза в триместр) — в пределах референсных значений для небеременных или ниже.
- Кетонурия отсутствует.

## Методы лечения

### Прегестационный диабет

Важнейшим мероприятием при наступлении беременности у женщин с СД является модификация сахароснижающей терапии. «Золотым стандартом» сахароснижающей терапии в период гестации является интенсифицированная терапия генно-инженерными инсулинами человека. Если беременность у женщины планировалась, то к моменту наступления беременности она уже должна находиться на таком виде инсулинотерапии. Если беременность не планировалась и наступает у женщины с СД 2 типа, принимающей пероральные сахароснижающие препараты (препараты сульфонилмочевины, акарбозу, метформин, глитазоны, глиниды), то их следует отменить и назначить инсулинотерапию. У женщин с СД 2 типа, находящихся на диетотерапии, при наступлении беременности, как правило, также возникает необходимость в инсулинотерапии. Если женщина находилась на традиционной инсулинотерапии (при СД 1 и 2 типа), она должна быть переведена на интенсифицированную инсулинотерапию в режиме пятикратных инъекций (инсулин короткого действия 3 раза в сутки перед основными приемами пищи и инсулин средней продолжительности действия утром перед завтраком и перед сном). Данные о применении аналогов инсулина человека при беременности в настоящее время ограничены (инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин гларгин и др.).

В условиях постоянно меняющейся потребности в инсулине во время беременности для своевременной коррекции доз инсулина необходима консультация эндокринолога с анализом дневника диабета 1 раз в 2 нед в ранние сроки, и еженедельно — с 28-й недели беременности. При этом следует учитывать закономерности изменения чувствительности к инсулину и особенности инсулинотерапии в разные сроки беременности и послеродовом периоде.

В I триместре беременности чувствительность тканей к инсулину повышается, что приводит к снижению потребности организма беременной в инсулине. Риск гипогликемии значительно увеличивается, поэтому дозу инсулина нужно своевременно уменьшать. Однако не следует допускать и гипергликемии, поскольку в этот период у плода не происходит синтез собственного инсулина, а глюкоза матери легко проникает через плаценту в его органы и ткани. Чрезмерное сокращение дозы инсулина быстро приводит к развитию кетоацидоза, что особенно опасно, так как кетоновые тела легко преодолевают плацентарный барьер и обладают мощным тератогенным эффектом. Таким образом, поддержание нормогликемии и профилактика кетоацидоза в ранние сроки беременности являются необходимым условием для профилактики аномалий развития плода.

С 13-й недели беременности под воздействием гормонов плаценты, обладающих контринсулярным действием, потребность в инсулине возрастает, поэтому дозу инсулина, необходимую для достижения нормогликемии, постепенно увеличивают. В этот период у плода уже синтезируется собственный инсулин. При неадекватной компенсации диабета гипергликемия у матери приводит к гипергликемии и гиперинсулинемии в кровотоке плода. Гиперинсулинемия плода является причиной таких осложнений, как макросомия (диабетическая фетопатия), нарушение созревания легких плода, респираторный дистресс-синдром новорожденных, неонатальная гипогликемия.

Начиная с 32-й недели беременности и до самых родов вновь повышается риск гипогликемии. В этот период доза инсулина может быть уменьшена на 20–30%. Улучшение течения диабета в этот период беременности связывают с повышенным потреблением глюкозы растущим плодом и «старением» плаценты.

Во время родов могут происходить значительные колебания уровня глюкозы в крови. Возможно развитие как гипергликемии и кетоацидоза (на фоне выброса контринсулярных гормонов под влиянием боли, страха), так и тяжелых гипогликемий, связанных с большими физическими нагрузками при родах.

Сразу же после родов потребность в инсулине резко снижается, достигая у некоторых женщин 0 — 5 ЕД в сутки. Максимально низкий уровень гликемии приходится на 1–3-й дни после родов, в этот период доза инсулина должна быть минимальной. К 7–10-му дню послеродового периода потребность в инсулине постепенно восстанавливается до уровня, существовавшего у женщины до беременности.

### *Гестационный диабет*

Первый этап лечения ГД — диетотерапия в сочетании с дозированными физическими нагрузками. Основные принципы диетотерапии — исключение легкоусвояемых углеводов (сахара, меда, варенья, сладостей, фруктовых соков и т.д.), а также дробный равномерный прием сложных углеводов в течение дня (3 основных и 3 промежуточных приема пищи), что позволяет контролировать постпрандиальную гликемию и предотвращать голодный кетоз. Основные источники углеводов — крупы, макаронные изделия, несдобные хлебобулочные изделия, кукуруза, бобовые, картофель и др. Диета должна быть богата белками (1,5 г/кг массы тела), клетчаткой, витаминами и минеральными веществами. Умеренно ограничивают жиры (для профилактики чрезмерной прибавки массы тела). Резкое ограничение калорийности рациона и полное голодание при беременности противопоказано!

Если на фоне диеты в течение 1–2 нед целевые значения гликемии не достигнуты, назначается инсулинотерапия. Часто для нормализации углеводного обмена бывает достаточно введения небольших доз инсулина короткого действия перед основными приемами пищи. Однако по



мере прогрессирования беременности потребность в инсулине может изменяться. Следует особо отметить, что при неэффективности диеты назначать пероральные сахароснижающие препараты беременным абсолютно недопустимо! Признаки макросомии при УЗИ-биометрии плода могут служить показанием для назначения инсулинотерапии беременной с ГД. Беременным с ГД, находящимся на инсулинотерапии, необходимо ведение дневника, где регистрируются: результаты самоконтроля уровня глюкозы в крови (6–8 раз в сутки), количество углеводов на прием пищи, подсчитанных по системе хлебных единиц (ХЕ), дозы инсулина, масса тела (еженедельно), примечания (эпизоды гипогликемии, ацетонурии, АД и т.д.). Для оценки эффективности любого вида лечения ГД (диетотерапии, инсулинотерапии) не реже 1 раза в триместр исследуется уровень гликированного гемоглобина.

### **Осложнения и побочные эффекты лечения**

У беременных с СД и ГД, находящихся на инсулинотерапии и хорошо компенсированных, неизбежно возникновение легких гипогликемий, которые безвредны для матери и плода. Женщины должны уметь самостоятельно купировать легкие формы гипогликемии для предотвращения развития тяжелых (с нарушением сознания) гипогликемических реакций.

### **Сроки и методы родоразрешения**

#### *Прегестационный диабет*

Срок и метод родоразрешения определяются индивидуально. Оптимальный срок — 37–38 нед, предпочтительный метод — программированные роды через естественные родовые пути. Течение родов у женщин с СД может осложниться в связи с наличием в большинстве случаев фетоплацентарной недостаточности, гестоза, нередко — макросомии плода, многоводия. Следует стремиться к тому, чтобы кесарево сечение проводилось только по акушерским показаниям, однако на практике частота оперативного родоразрешения путем кесарева сечения у женщин с СД нередко достигает 50% и более. Дополнительными показаниями к кесареву сечению при СД могут быть прогрессирование хронических и развитие острых диабетических осложнений. Досрочное родоразрешение предпринимается при резком ухудшении состояния плода, прогрессировании гестоза, ретинопатии (появление множественных свежих геморрагий на глазном дне), нефропатии (развитии признаков почечной недостаточности). В ночь перед операцией кесарева сечения беременной с СД вводится обычная доза инсулина средней продолжительности действия. В день операции подкожные инъекции инсулина отменяются, и начинается внутривенная инфузия глюкозо-калиевой смеси с инсулином под контролем гликемии каждые 1–2 ч экспресс-методом. Целевой уровень гликемии во время родов или операции кесарева сечения (в капиллярной крови) — 4–7 ммоль/л. Для снижения

риска инфекционных осложнений в послеродовом периоде применяется антибиотикотерапия.

### *Гестационный диабет*

ГД сам по себе не является показанием для кесарева сечения или для досрочного родоразрешения до завершения полных 38 нед гестации. Оптимальный срок родоразрешения — в течение 38-й недели гестации (если акушерская ситуация не диктует другое). Пролонгирование беременности более 38 нед не показано, так как увеличивает риск макросомии. Метод родоразрешения определяется акушерскими показаниями [Дедов И.И., Фадеев В.В., 1998; Федорова М.В., 2001; Себко Т.В., 2003; Gestational Diabetes Mellitus. ADA, 2004].

## **ПРОГНОЗ**

Несмотря на то что беременность у женщин с СД сопровождается высоким риском акушерских и перинатальных осложнений, планирование беременности и ее рациональное ведение способствуют значительному снижению неблагоприятных исходов беременности для матери с СД и ее потомства.

## **ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ**

### *Прегестационный диабет*

При СД 2 типа во время грудного вскармливания рекомендуется продолжить инсулинотерапию, поскольку применение пероральных сахароснижающих препаратов при лактации может вызвать гипогликемию у ребенка. После прекращения лактации женщины с СД 1 и 2 типа нуждаются в консультации эндокринолога для модификации сахароснижающей и симптоматической терапии [назначение современных аналогов инсулина человека, пероральных сахароснижающих препаратов (при СД 2 типа), статинов и т.д.], а также для продолжения мониторинга и лечения диабетических осложнений. Перед выпиской из стационара (после родов) желательно обсудить возможные методы контрацепции.

### *Гестационный диабет*

После родов у 98% женщин, перенесших ГД, углеводный обмен нормализуется. Если этого не происходит, следует думать о впервые возникшем во время беременности СД 1 типа (если сохраняется потребность в инсулине) или СД 2 типа (если инсулинотерапия не требуется). Все женщины, перенесшие ГД, представляют собой группу повышенного риска развития СД 2 типа, поэтому через 1,5–3 мес после родов нуждаются в консультации эндокринолога для точной

оценки состояния углеводного обмена (проведения перорального теста толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы) и определения кратности динамического наблюдения.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Сахарный диабет и беременность» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# ХРОНИЧЕСКАЯ ВЕНОЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) или хронические заболевания вен включают варикозное расширение вен, посттромботическую болезнь, врожденные и травматические аномалии венозных сосудов

**МКБ-10:** • **183** Варикозное расширение вен нижних конечностей • **183.0** Варикозное расширение вен нижних конечностей с язвой • **183.1** Варикозное расширение вен нижних конечностей с воспалением • **183.2** Варикозное расширение вен нижних конечностей с язвой и воспалением • **183.9** Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы и воспаления • **186.3** Варикозное расширение вен вульвы • **187** Другие поражения вен • **187.0** Посттромбофлебитический синдром • **187.1** Сдавление вен • **187.2** Венозная недостаточность (хроническая) (периферическая) • **187.8** Другие уточненные поражения вен • **187.9** Поражения вен неуточненные • **O22** Венозные осложнения во время беременности • **O22.0** Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности.

## Эпидемиология

Частота ХВН составляет 7–51,4%, причем у женщин она равна 62,3%, у мужчин — 21,8% [15, 16]. ХВН средней тяжести и тяжелой встречается в 10,4% наблюдений (у 12,1% женщин и 6,3% мужчин), с развитием трофических язв у 0,48% в популяции. По данным разных авторов, ХВН во время беременности страдают от 7 до 35% женщин, впервые во время беременности ХВН развивается у 80% из них.

## Профилактика

Варикозно-расширенные вены представляют собой благодатную почву для развития тромбоза, так как изменения сосудистой стенки и замедление кровотока служат важнейшими причинами тромбообразования. При соответствующих изменениях адгезивно-агрегационных свойств форменных элементов крови и плазменного звена гемостаза (чему способствуют венозный застой и турбулентный характер кровотока) в них возникают тромбы. Вот почему устранение этих моментов способствует предотвращению тромбоэмболических осложнений. Важно подчеркнуть, что они представляют собой потенциально предотвратимую причину материнской заболеваемости и смертности.

Известно, что риск развития тромбоэмболических осложнений у молодых здоровых женщин составляет 1–3 на 10 000 женщин. Беременность

увеличивает этот риск в 5 раз. К счастью, абсолютный риск развития клинически значимого тромбоемболического осложнения во время беременности или после родов относительно низок. Однако, несмотря на низкие абсолютные цифры, тромбоемболия легочной артерии — ведущая причина материнской смертности после родов, заболеваемость составляет 1 на 1000 родов, смертельный исход — 1 на 100 000 родов. Наибольший риск развития этого осложнения возникает в послеродовом периоде. Многие исследователи отмечают, что частота тромбоза глубоких вен резко возрастает (в 20 раз) в послеродовом периоде по сравнению с соответствующей возрастной группой небеременных. Курение, предшествующие эпизоды тромбоемболических осложнений и наследственные формы тромбофилии повышают риск развития этого осложнения у беременных.

У страдающих ХВН пациенток частота тромбоемболических осложнений возрастает до 10%.

К наиболее современным и эффективным способам профилактики тромбоемболических осложнений у страдающих ХВН женщин относят дополнение терапии низкомолекулярными гепаринами (далтепарин натрий, эноксапарин натрий, надропарин кальций и др.). Дозу препарата и длительность курса подбирают индивидуально в каждой конкретной ситуации.

Применение низкомолекулярных гепаринов быстро нормализует показатели гемостазиограммы. Низкомолекулярные гепарины высоко эффективны для профилактики тромбоемболических осложнений. Их использование обычно не сопровождается побочными эффектами, не повышает риск кровотечения.

## **Факторы риска**

Обсуждают множество факторов риска развития ХВН как во время беременности, так и вне ее. Традиционно к ним относят проживание в индустриально развитых странах (в связи с гиподинамией), женский пол, наличие ХВН у родственников, запоры, ожирение, повторные беременности [29].

Относительный риск развития варикозной болезни во время беременности у женщин 30–34 лет и женщин старше 35 лет составляет 1,6 и 4,1, соответственно, по сравнению с таковым у женщин моложе 29 лет. Относительный риск развития ХВН у женщин, имевших 1 роды в анамнезе, и женщин, имевших двое родов и более, равен 1,2 и 3,8 по сравнению с риском у первобеременных. Наличие варикозной болезни в семье повышает риск ХВН до 1,6. В то же время связи между ХВН и массой тела пациентки не обнаружено [21, 22].

## **Этиология**

К основным этиологическим факторам развития ХВН вне беременности относят:

- слабость сосудистой стенки, в том числе соединительной ткани и гладкой мускулатуры;
- дисфункцию и повреждение эндотелия вен;
- повреждение венозных клапанов;
- нарушение микроциркуляции.

При наличии указанных факторов происходит их усугубление во время беременности.

Сдавление нижней полой вены и подвздошных вен беременной маткой приводит к венозной обструкции, повышению венозного давления и к увеличению венозной емкости, сопровождающейся стазом крови. Венозный стаз вносит свой вклад в повреждение эндотелиальных клеток и затрудняет выведение активированных факторов свертывания печенью или взаимодействие их с ингибиторами (из-за малой вероятности их смешивания между собой). Во время физиологической беременности стенки сосудов обычно остаются интактными, однако перечисленные выше расстройства служат основой для развития венозной гипертензии как в глубокой, так и в поверхностной системах [6]. Повышение давления в венозной системе приводит к нарушению равновесия между гидростатическим и коллоидно-осмотическим давлениями и, как следствие, отеку. Нарушение функции эндотелиальных клеток капилляров и венул [возможно, вследствие венозного стаза, активации лейкоцитов, изменения выработки монооксида азота (NO) во время беременности] приводит к их повреждению. Это запускает порочный круг патологических изменений на микроциркуляторном уровне и приводит к повышенной адгезии лейкоцитов к стенкам сосудов, их выходу во внеклеточное пространство, отложению фибрина в интра- и периваскулярном пространстве, выбросу биологически активных веществ.

Адгезия лейкоцитов — основной этиологический фактор трофических поражений у пациентов с хронической венозной гипертензией, что подтверждено множеством клинических исследований у пациентов вне беременности. Однако нельзя исключить такой механизм и во время беременности. Адгезия и миграция лейкоцитов вызывают частичную обструкцию просвета капилляра и снижают его пропускную способность. Этот механизм также может вносить свой вклад в развитие капиллярной гипоперфузии, сопутствующей ХВН. Накопление и активация лейкоцитов во внесосудистом пространстве сопровождаются выбросом токсических метаболитов кислорода и протеолитических ферментов из цитоплазматических гранул и могут приводить к хроническому воспалению с последующим развитием трофических расстройств и венозных тромбов.

Сохранение венозной дисфункции в течение нескольких недель после родов свидетельствует о влиянии не только венозной компрессии беременной маткой, но и других факторов. Во время беременности повышается растяжимость вен [12], причем эти изменения сохраняются у некоторых пациенток в течение 1 мес и даже года после родов. Таким

образом, беременность оказывает негативное влияние на функцию венозной системы.

Беременность и послеродовой период создают предпосылки для развития осложнений ХВН. Тромбоз — одно из грозных осложнений ХВН [11]. Венозные тромбы представляют собой внутрисосудистые отложения, состоящие преимущественно из фибрина и эритроцитов с различным количеством тромбоцитов и лейкоцитов [7]. Формирование тромба отражает дисбаланс между тромбогенными и защитными механизмами. Во время беременности в крови возрастает концентрация всех факторов свертывания, кроме XI и XIII (их содержание обычно снижается). К защитным механизмам относят связывание активированных факторов свертывания с циркулирующими в крови ингибиторами.

Тромбинизированное образование фибрина возрастает во время беременности и приводит к гиперкоагуляции. Во время нормально протекающей беременности стенки сосудов обычно остаются интактными. Однако во время беременности и родов через естественные родовые пути или во время кесарева сечения может произойти локальное повреждение эндотелия варикозно-расширенных вен, что запустит процесс тромбообразования. Повышенная агрегация эритроцитов при ХВН, дисфункция эндотелия пораженных вен и другие факторы позволяют понять, почему ХВН значительно увеличивает риск тромботических осложнений во время беременности.

## Классификация

Для того чтобы иметь возможность объективно оценить состояние венозной системы пациенток различных групп, используют международную классификацию CEAP (Clinical signs, Etiologic classification, Anatomic distribution, Pathophysiologic Dysfunction), предложенную Партиш Г. на 6-м ежегодном съезде Американского венозного форума в 1994 г. (табл. 1).

**Таблица 1.** Международная классификация CEAP

С	Для клинических проявлений (градация 0–6 баллов) с дополнением А (для асимптоматического течения) и С (для симптоматического течения)
Е	Этиологическая классификация (врожденная, первичная, вторичная)
А	Анатомическое распределение (поверхностные вены, глубокие или перфоранты)
Р	Патофизиологическая основа (рефлюкс или обструкция, отдельно или в комбинации)

## Клиническая классификация ( $C_{0-6}$ )

Клиническая классификация (табл. 2) основана на объективных клинических признаках ХВН ( $C_{0-6}$ ) с дополнением: А — для асимпто-

матичного течения заболевания или С — для симптоматического. К симптомам относят: тянущие, ноющие боли, тяжесть в нижних конечностях, трофические кожные расстройства, судорожные подергивания мышц ног и другие симптомы, присущие венозной дисфункции. Клиническая классификация составлена по восходящей по мере усиления тяжести заболевания. Конечности с более высокой оценкой имеют значительно более тяжелые проявления хронического венозного заболевания и могут иметь некоторые или все симптомы, характерные для более низкой категории. Терапия и некоторые состояния (например, беременность) могут изменять клиническую симптоматику, и тогда состояние конечности необходимо переоценить.

**Таблица 2.** Клиническая классификация

Класс 0	Никаких признаков венозного заболевания при внешнем осмотре и пальпации не обнаружено
Класс 1	Телеангиэктазии или ретикулярные вены
Класс 2	Варикозные вены
Класс 3	Отеки
Класс 4	Кожные проявления, характерные для венозных заболеваний (гиперпигментация, венозная экзема, липодерматосклероз)
Класс 5	Кожные поражения, описанные выше, с зажившей трофической язвой
Класс 6	Кожные поражения, описанные выше, с активной трофической язвой

### Этиологическая классификация ( $E_c$ , $E_p$ , $E_s$ )

Этиологическая классификация описывает 3 категории венозной дисфункции: врожденную, первичную и вторичную. Врожденные аномалии могут быть обнаружены сразу при рождении или позже. Первичные нарушения не относят к врожденным и не имеют четкой установленной причины. Вторичные нарушения — это те, которые развились вследствие известной патогенетической причины, например тромбоза. Последние две категории взаимоисключают друг друга.

- Врожденные ( $E_c$ ).
- Первичные ( $E_p$ ):
  - ◇ с неизвестной причиной.
- Вторичные ( $E_s$ ):
  - ◇ с известной причиной:
    - посттромботические;
    - посттравматические;
    - другие.

### Анатомическая классификация ( $A_s$ , $A_D$ , $E_p$ )

Эта классификация основана на анатомической локализации заболевания [в поверхностных ( $A_s$ ), глубоких ( $A_D$ ) или перфорантных ( $E_p$ )



венах]. Заболевание может затрагивать одну, две или все три части венозной системы.

Для более детального описания места поражения поверхностных, глубоких и перфорантных вен используют классификацию анатомических сегментов (табл. 3).

**Таблица 3.** Анатомическая классификация

№ сегмента	Названия вен
1	Поверхностные вены ( $A_s$ )
	Телангиэктазии/ретикулярные
	Большая подкожная
2	Выше колена
3	Ниже колена
4	Малая подкожная вена
5	Другие
	Глубокие вены ( $A_p$ )
6	Нижняя полая
	Подвздошные
7	Общая
8	Внутренняя
9	Наружная
10	Тазовые
	Бедренная
11	Общая
12	Глубокая
13	Поверхностная
14	Подколенная
15	Передняя большеберцовая, задняя большеберцовая
16	Мышечные ветви (все парные)
17	Перфорантные вены ( $E_p$ )
	Бедренные
18	Голени

### Патофизиологическая классификация ( $P_r$ , $P_o$ , $P_{r,o}$ )

Клинические проявления венозной дисфункции могут быть обусловлены рефлюксом ( $P_r$ ), обструкцией ( $P_o$ ) или наличием обеих причин ( $P_{r,o}$ ). Поскольку тяжесть венозной дисфункции зависит от локализации и протяженности рефлюкса и/или обструкции, данные показатели определяют с помощью дуплексного ангиосканирования. Для упрощения и стандартизации измерений используют хорошо распознаваемые места окклюзирования вен: нижней полой, подвздошных, бедренной, подколенной и тибиальных.

## Количественная оценка венозной дисфункции

На основании заключения экспертов, разработавших шкалу CEAP, проводят количественную оценку венозной дисфункции для научного сравнения и оценки результатов лечения. Хотя градации симптомов субъективны, сами симптомы объективны (табл. 4).

**Таблица 4.** Оценка физической дееспособности

0	Асимптоматическое течение
1	Симптоматическое течение, может обходиться без поддерживающих средств
2	Не может обходиться без поддерживающих средств
3	Затруднена физическая активность даже с поддерживающими средствами

## ДИАГНОСТИКА

### Анамнез и физикальное обследование

Среди субъективных и объективных симптомов преобладают:

- тяжесть и тянущие боли в ногах;
- отеки;
- сухость кожных покровов;
- симптомы, часто предшествующие тромбоэмболическим осложнениям:
  - ◇ эритема кожных покровов над веной;
  - ◇ болезненность по ходу вен;
- наличие варикозно-расширенных вен нижних конечностей и промежности.

По мере прогрессирования беременности частота встречаемости этих признаков возрастает, уменьшаясь лишь на 5–7-е сутки послеродового периода. По мере прогрессирования беременности возрастает число пораженных участков вен с максимумом к моменту родов.

Частота венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности у беременных с ХВН составляет 10%, в послеродовом периоде — 6%.

Всем пациенткам, помимо стандартного акушерского обследования, выполняют осмотр и пальпацию варикозно-расширенных, глубоких и магистральных подкожных вен нижних конечностей с последующей оценкой состояния венозной системы нижних конечностей по шкале CEAP.

### Специальные методы исследования

#### Ультразвуковая доплерография

Исследование вен у беременных с ХВН проводят с помощью датчиков с частотами 8 МГц (задняя тиббиальная вена, большая и малая подкожная вены) и 4 МГц (бедренная и подколенные вены).

Допплеровское исследование выполняют с целью установления:

- проходимости глубокой венозной системы;
- состоятельности клапанов;
- локализации участков рефлюкса в перфорантных венах и соустьях;
- определения наличия и локализации тромбов.

Компрессионные пробы используют для оценки не только проходимости глубоких вен, но и состоятельности клапанов глубоких, подкожных и перфорантных вен. В норме во время проксимальной компрессии и при дистальной декомпрессии кровотока в венах ног прекращается.

### *Ультразвуковые методы визуализации вен нижних конечностей*

УЗИ выполняют на аппарате с линейными датчиками 5–10 МГц. При ультразвуковом дуплексном ангиосканировании определяют:

- диаметр просвета основных венозных стволов;
- наличие или отсутствие рефлюкса;
- проходимость вен;
- характер венозного тока крови.

### *Гемостазиограмма*

Всем пациенткам с ХВН показано определение гемостазиограммы ежемесячно и дважды в послеродовом периоде. Кровь из вены забирают в стандартную пробирку, содержащую 0,5 мл цитрата натрия натощак в сроки 16–18, 28–30 и 36–38 нед беременности, а также на 2–3-и и 5–7-е сутки послеродового периода. Исследование гемостаза включает:

- агрегацию тромбоцитов;
- активированное частичное тромбопластиновое время;
- коагулограмму;
- протромбиновый индекс;
- растворимые комплексы мономеров фибрина и/или D-димера;
- фибриноген.

Помимо стандартного гемостазиологического исследования, у беременных, страдающих хронической венозной недостаточностью, определяют факторы, отвечающие за снижение коагуляционных свойств крови: протеин С, антитромбин III, плазминоген и батраксобиновое время.

### **Дифференциальная диагностика**

Дифференциальную диагностику проводят со следующими заболеваниями [5]:

- острым тромбозом глубоких вен;
- водянкой беременных;
- лимфедемой;
- хронической артериальной недостаточностью;
- недостаточностью кровообращения (ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии, хроническое легочное сердце);

- патологией почек (острый и хронический гломерулонефрит, диабетический гломерулосклероз, системная красная волчанка, нефропатии беременных);
- патологией печени (цирроз, рак);
- остеоартикулярной патологией (деформирующий остеоартроз, реактивные полиартриты);
- идиопатическими ортостатическими отеками.

**Острый тромбоз глубоких вен.** Отек при этом заболевании появляется внезапно, нередко на фоне полного здоровья. Пациенты отмечают, что за несколько часов объем конечности существенно увеличился по сравнению с контралатеральной.

В первые дни развитие отека имеет нарастающий характер, сопровождается распирающими болями в конечности, усилением венозного рисунка на бедре и в паховой области на стороне поражения. Через несколько недель отек становится постоянным и, хотя имеет тенденцию к регрессу (в связи с реканализацией тромботических масс и частичным восстановлением проходимости глубоких вен), полностью не исчезает практически никогда. Венозный тромбоз поражает, как правило, одну конечность. Часто отек охватывает одновременно голень и бедро — так называемый илиофemorальный венозный тромбоз.

Изменения в поверхностных венах (вторичное варикозное расширение) развиваются только спустя несколько лет после перенесенного острого тромбоза вместе с другими симптомами ХВН.

Дополнительным критерием острого венозного тромбоза служит отсутствие трофических расстройств поверхностных тканей (гиперпигментация, липодерматосклероз, трофическая язва), которые часто встречаются при ХВН.

Отеки, вызванные беременностью (**водянка беременных**), обычно возникают в конце II — начале III триместра беременности. Они не изменяются на протяжении суток, часто сочетаются с повышением давления и наличием белка в моче (при развитии гестоза). Для ХВН характерны появление отеков в ранние сроки беременности, наличие варикозно-расширенных вен, отсутствие признаков гестоза.

**Лимфедема (лимфостаз, слоновость).** Нарушения лимфатического оттока могут иметь врожденный характер (первичная лимфедема). Первые признаки заболевания обнаруживают в детском, подростковом или молодом возрасте (до 35 лет). Вначале обычно отмечают преходящий характер отека, который развивается во второй половине дня на стопе и голени. В некоторых случаях симптомы заболевания исчезают на несколько недель или даже месяцев. Затем, на более поздних стадиях, отек становится постоянным и может охватывать всю конечность. Характерен подушкообразный отек стопы. Варикозное расширение вен при первичной лимфедеме встречается редко.

**Вторичная лимфедема** чаще всего следствие неоднократно перенесенных рожистых воспалений. При этом отек, как правило, развивается

лишь после второго или третьего острого эпизода и затем сохраняется уже постоянно. Рожистое воспаление часто возникает у больных с ХВН. В связи с этим при вторичной лимфедеме постинфекционного генеза могут быть обнаружены признаки патологии венозной системы: варикозное расширение вен, трофические расстройства кожи и подкожной клетчатки.

**Остеоартикулярная патология.** Отек при воспалительных или дегенеративно-дистрофических изменениях в суставах нижних конечностей отличить достаточно просто. Он практически всегда локальный, возникает в области пораженного сустава в остром периоде заболевания и сочетается с выраженным болевым синдромом и ограничением движений в пораженном суставе. Деформация окружающих тканей (псевдоотек) становится постоянной при длительном течении и частых обострениях. Для больных с суставной причиной отека характерны плоскостопие и вальгусная деформация стопы. Обычно данную патологию обнаруживают до наступления беременности, что облегчает дифференциальную диагностику.

**Заболевания внутренних органов.** Тяжелая патология внутренних органов может приводить к развитию отека в дистальных отделах обеих (всегда!) конечностей. Выраженность клинических признаков основной патологии (одышка, олигурия и т.д.) практически никогда не оставляет сомнений в природе отечного синдрома.

**Хроническая артериальная недостаточность** — редкая патология при беременности. Нарушения артериального кровоснабжения нижних конечностей могут сопровождаться отеком только при критической ишемии, т.е. в терминальной стадии заболевания. Отек развивается субфасциально, затрагивает только мышечный массив голени. При осмотре обращают внимание на бледность и похолодание кожных покровов, уменьшение волосяного покрова пораженной конечности, отсутствие или резкое ослабление пульсации магистральных артерий (берцовых, подколенной, бедренной).

**Липедема.** Таким термином обозначают симметричное увеличение объема подкожной жировой клетчатки только на голени. Это приводит к появлению довольно характерных очертаний этой части конечности при сохранении неизменного объема и формы бедра и стопы. Вместе с тем отеком это состояние назвать нельзя, хотя именно так и формулируют свою основную жалобу больные. Пальпация голени у этих пациентов довольно часто вызывает болезненные ощущения.

Этиология этого состояния неизвестна, и, вероятнее всего, можно говорить о наследуемом дефекте подкожной клетчатки, так как липедеме диагностируют только у женщин. Сходную картину можно также наблюдать у их родственниц по нисходящей или восходящей линии.

Ультразвуковые доплерография и дуплексное ангиосканирование позволяют с высокой точностью определить состояние венозной системы и обнаружить острое тромботическое поражение или хроническую

патологию вен. Помимо этого, при ангиосканировании можно судить о причине отека по характеру изменений подкожной клетчатки. Для лимфедемы характерна визуализация каналов, заполненных межтканевой жидкостью. При ХВН сканографическую картину подкожной жировой клетчатки можно сравнить со «снежной бурей». Эти данные дополняют полученную ранее информацию и помогают установить, патология какой системы (венозной или лимфатической) играет ведущую роль в генезе отечного синдрома.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Цель лечения**

Не допустить прогрессирования заболевания, уменьшить тяжесть проявления клинических симптомов, предотвратить развитие тромбоэмболических осложнений.

### **Показания к госпитализации**

Развитие тромбоэмболических осложнений (тромбофлебит, варикотромбофлебит, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии).

### **Немедикаментозное лечение**

Наиболее современный метод неспецифической профилактики и лечения ХВН во время беременности — использование специального компрессионного трикотажа 1–2-го класса компрессии, в том числе и госпитального. Проведенные исследования эффективности лечебного трикотажа 1–2-го класса компрессии во время беременности и в послеродовом периоде показали, что его использование во время беременности, родов и послеродового периода способствует ускорению венозного кровотока в нижних конечностях и улучшает субъективные ощущения пациенток. По данным УЗИ у пациенток, применявших изделия из лечебного трикотажа 1–2-го класса компрессии, отмечено более выраженное уменьшение диаметра венозных стволов в послеродовом периоде.

Компрессионный трикотаж пациенткам необходимо использовать ежедневно на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде, как минимум в течение 4–6 мес.

Применение компрессионных средств не вызывает достоверных изменений в гемостазиограмме, что позволяет использовать их во время родоразрешения (как через естественные родовые пути, так и во время кесарева сечения). Антитромбоэмболическое действие медицинского компрессионного трикотажа связано, в основном, с ускорением венозного кровотока, уменьшением стаза крови. Применение компрессионной терапии предотвращает повреждение кровеносных сосудов

(при их чрезмерном растяжении), устраняя одну из причин развития тромбоэмболических осложнений.

Применение антитромбоэмболических чулок в акушерстве у беременных, страдающих ХВН, снижает риск развития тромбоэмболических осложнений в 2,7 раза. По данным некоторых исследователей, компрессионный трикотаж улучшает маточно-плацентарный кровоток.

## Медикаментозное лечение

Один из важнейших методов лечения ХВН — использование местных топических форм. Легкость применения, отсутствие системного действия делают его незаменимым, особенно в ранние сроки беременности. Наиболее часто используют гепаринсодержащие мази и гели, которые различаются по эффективности и содержанию гепарина натрия (от 100 до 1000 МЕ). Гели обладают несколько большей эффективностью по сравнению с мазями.

Использование местных средств снижает выраженность таких симптомов венозной недостаточности, как отеки, утомляемость, тяжесть и судороги в икроножных мышцах. На фоне проводимой терапии обычно не возникает каких-либо побочных реакций. Необходимо отметить, что компрессионную терапию часто комбинируют с гелевыми формами гепарина и не рекомендуют совмещать с мазевыми формами (из-за жирового компонента в мази, который удлиняет процесс всасывания и увеличивает риск развития кожной инфекции).

Местные формы гепарина оказывают достаточно эффективное симптоматическое действие при ХВН, но не обладают значительным профилактическим действием на венозные тромбоэмболические осложнения. Таким образом, использование топического средства в лечении ХВН может быть лишь дополнением к основной терапии.

Препаратами выбора при медикаментозной терапии считаются флеботоники (дипиридамо́л и др.). Медикаментозную терапию назначают при выраженных клинических симптомах: болях в нижних конечностях, отеках и др. (клинический класс ХВН С<sub>3</sub> и выше).

Наибольшей эффективностью обладает диосмин + гесперидин, который состоит из растительных микронизированных биофлавоноидов: диосмин 450 мг (90%) и гесперидина 50 мг (10%). По данным экспериментальных и клинических исследований, диосмин + гесперидин не обладает токсическим, эмбриотоксическим и мутагенным свойствами, хорошо переносится женщинами, оказывает выраженное венотонизирующее действие. Под действием норадrenalина растяжимость варикозно-расширенных вен приближается к норме. Препарат также обладает выраженным положительным действием на лимфатический дренаж. Он приводит к существенному увеличению оттока лимфы из пораженной конечности за счет усиления перистальтики лимфатических сосудов и увеличения онкотического давления. Не менее важным эффектом препарата является предотвращение миграции, адгезии и активации

лейкоцитов — важного звена патогенеза трофических расстройств при ХВН.

Препарат рекомендуют принимать по 1 таблетке 2 раза в день, начиная со II триместра беременности, курс лечения 1 мес, при необходимости он может быть увеличен. Применение микронизированных флавоноидов во время беременности способствует ускорению венозного кровотока в нижних конечностях, улучшению субъективных ощущений пациенток. Среди женщин, получавших лечение, частота тромбоэмболических осложнений достоверно снижается (собственные данные). Применение препарата у беременных приводит к значимому снижению риска тромбоэмболических осложнений как во время беременности, так и в послеродовом периоде, улучшению состояния нижних конечностей, уменьшению субъективных и объективных симптомов.

Использование комплекса мероприятий, включающих компрессионную терапию, местные средства и флеботропные препараты, дает наилучший эффект.

### **Хирургическое лечение**

Лечение во время беременности ограничено в основном терапевтическими мероприятиями, так как хирургическая коррекция связана с высоким риском послеоперационных осложнений. Хирургическое лечение производят только в случае развития тромбоэмболических осложнений (тромбофлебит проксимальнее верхней трети бедра, тромбоз глубоких вен).

### **Показания к консультации других специалистов**

При тяжелом течении (ХВН С<sub>3</sub> и выше) или при развитии осложнений показана консультация сосудистого хирурга или флеболога. После консультации флебологом или сосудистым хирургом в ряде случаев возможно консервативное лечение без госпитализации.

### **ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ**

После завершения беременности обычно наблюдают улучшение (как при поражении конечности, так и варикозе промежности), однако в послеродовом периоде рекомендуют продолжать использование местных и компрессионных средств в течение 4–6 мес (период наибольшего риска развития тромбоэмболических осложнений). В дальнейшем при сохранении симптомов ХВН необходима консультация сосудистого хирурга или флеболога для выбора тактики лечения.

### **ПРОГНОЗ**

Прогноз для жизни благоприятный.



### Рекомендуемая литература

*Бицадзе В.О., Макацария А.Д.* Патогенетическое обоснование и возможности применения низкомолекулярных гепатитов в акушерской практике // Акуш. и гин. — 1999. — № 2. — С. 37–41.

*Гологорский В.А., Кириенко А.И., Андрияшкин В.В.* Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у госпитальных больных // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 3–4. — С. 34–39.

Клиническая ультразвуковая диагностика патологии вен нижних конечностей : рук. для врачей / под ред. Ю.В. Новикова. — Кострома : ДиАР, 1999. — 72 с.

*Савельев В.С.* Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность? // Хирургия. — 1999. — № 6. — С. 60–63.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Хроническая венозная недостаточность и беременность» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений.

**МКБ-10:** • **К 21.0** — Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом  
• **К 21.9** — Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита.

## Эпидемиология

Изжога, основной симптом ГЭРБ, встречается приблизительно у 50% беременных женщин [1], достигая 80% по результатам отдельных исследований [2]. Изжога столь часто беспокоит беременных, что как сами пациентки, так и многие акушеры считают ее нормальным проявлением беременности, не требующим особого внимания.

Индекс массы тела до беременности, прибавка веса во время последней, раса не влияют на частоту появления и тяжесть симптома. Развитие изжоги в первую беременность повышает риск ее повторения при последующих.

Нередко изжога является следствием обострения имевшейся ранее ГЭРБ. Наш опыт показывает, что из 55 беременных женщин с рефлюкс-эзофагитом, подтвержденным эндоскопически, лишь у 10 (18,2%) заболевание впервые в жизни возникло во время беременности [1]. Выказывается и такая точка зрения, что большинство женщин начинают жаловаться на изжогу только тогда, когда она реально ухудшает качество жизни, приносит значительное беспокойство, т.е. гораздо позже, чем появляется в действительности [2, 3].

## Классификация

В 2002 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе была принята новая клиническая классификация ГЭРБ, согласно которой различают:

- неэрозивную (или эндоскопически негативную) форму болезни (НЭРБ), т.е. ГЭРБ без признаков эзофагита; данное определение распространяется на те случаи, когда у пациента с проявлениями

заболевания, прежде всего изжогой, отвечающими клиническим критериям ГЭРБ, отсутствовали повреждения слизистой оболочки пищевода;

- эрозивно-язвенную (или эндоскопически позитивную) форму болезни, включающую осложнения в виде развития язв, стриктур пищевода;
- пищевод Баррета (метаплазию многослойного плоского эпителия в цилиндрический в дистальном отделе пищевода как следствие ГЭРБ. Выделение данной формы заболевания связано с тем, что эта форма метаплазии рассматривается как предраковое состояние. На сегодня в литературе не описано случаев заболевания у беременных).

## Профилактика

Состоит в соблюдении общих «режимных» и диетических мероприятий, разработанных для больных, страдающих ГЭРБ (см. ниже).

## Скрининг

Не существует.

## Диагностика

### *Жалобы, анамнез, физикальное обследование*

Клиническая картина ГЭРБ в период беременности практически не отличается от таковой вне ее. Основным симптомом является изжога, которая обычно развивается после еды [4], особенно после употребления обильной, жирной, жареной и острой пищи. Некоторые женщины, чтобы избежать появления изжоги, предпочитают кушать один раз в сутки, что может привести к существенной потере массы тела. Продолжается изжога от нескольких минут до часов, повторяется многократно по нескольку раз в день, усиливаясь в горизонтальном положении, при повороте с одного бока на другой. Некоторые беременные обращают внимание на тот факт, что изжога беспокоит больше на левом боку. Кроме того, наклоны туловища вперед, например, чтобы надеть или застегнуть обувь (симптом «шнурка»), провоцируют ее появление.

В ряде случаев, чтобы снять изжогу, возникающую ночью во время сна, больная вынуждена встать, некоторое время походить по комнате, выпить воды. Некоторым женщинам приходится спать сидя в кресле. Ощущение изжоги сопровождается тягостным чувством тоски, подавленным настроением. На фоне длительной изжоги возможно появление болей за грудиной, одинофагии, отрыжки воздухом. Нередко боль иррадирует в затылок, межлопаточное пространство, усиливается во время или непосредственно после еды. Подчас у пациенток с изжогой увеличивается слюноотделение.

Таким образом, во время беременности первичная диагностика ГЭРБ должна основываться на клинических проявлениях болезни, поскольку чувствительность и специфичность такого симптома, как изжога,

появляющаяся после еды или в положении пациентки лежа на спине, достигает 90%.

При физикальном обследовании может быть выявлена умеренная болезненность при пальпации в подложечной области.

Обострение ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит чаще наблюдаются во второй половине беременности. В I триместре изжога и обострение ГЭРБ нередко провоцируются ранним токсикозом — рвотой беременных. Поэтому, если в конце гестационного периода (последние 6–7 нед) появляется рвота, данный симптом не следует игнорировать, поскольку рвота может быть признаком грыжи пищеводного отверстия диафрагмы или развивающихся осложнений.

### *Осложнения*

Осложнения ГЭРБ во время беременности, включающие язву, кровотечение и стриктуру пищевода, встречаются редко, возможно, это обусловлено тем, что длительность эзофагита у беременных сравнительно небольшая.

### *Инструментальные методы диагностики*

Диагноз ГЭРБ в период беременности устанавливается на основании жалоб, данных анамнеза, а также результатов инструментального обследования.

Рентгенологическое исследование из-за возможного повреждающего влияния на плод у беременных не применяется, рН-метрия может быть использована, но необходимость ее применения сомнительна.

#### **Эзофагогастродуоденоскопия**

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) является методом выбора для диагностики ГЭРБ, особенно ее осложнений. Хотя метод и обременителен для матери, но его безопасность для плода, высокая информативность, возможность точной диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний выдвигают его на 1-е место среди инструментальных методов диагностики патологии верхних отделов пищеварительного тракта у беременных. Начав применять эндоскопию в urgentных ситуациях, мы пришли к убеждению о необходимости ее использования при плановом обследовании беременных, имеющих соответствующие показания [4].

Показания к проведению ЭГДС:

- острое пищеводно-желудочное кровотечение;
- подозрение на повреждение или перфорацию пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки; подозрение на наличие инородного тела;
- для подтверждения или исключения опухолевого процесса;
- острые приступы болей в животе, упорные диспепсические жалобы в сочетании с болями в верхней части живота при отрицательных результатах эзографии органов брюшной полости;

- подозрение на тяжелый пептический эзофагит, стриктуру пищевода;
- у беременных с циррозом печени для исключения или подтверждения наличия варикозно-расширенных вен пищевода.

Плановая фиброэндоскопия **противопоказана** беременным с деформацией шейно-грудного отдела позвоночника, резко выраженным кифозом, сколиозом или лордозом; сужениями пищевода, размер которых меньше диаметра эндоскопа; ригидностью глотки; большим зобом; чрезмерной рвотой беременных; нефропатией, эклампсией или преэклампсией; предлежанием плаценты, высокой степенью миопии. Как относительное противопоказание можно выделить истмико-цервикальную недостаточность в сочетании с угрозой прерывания беременности.

Другой безопасный высокоинформативный инструментальный метод диагностики ГЭРБ у беременных — ультразвуковой. Достоверным эхографическим признаком грыжи считают увеличение диаметра сечения пищеварительного тракта на уровне пищеводного отверстия диафрагмы более  $1,58 \pm 0,18$  см, а ультразвуковыми признаками гастроэзофагеального рефлюкса — расширение абдоминального отдела пищевода в течение 9 мин от начала эхоконтрастного исследования и увеличение диаметра пищевода более  $0,35 \pm 0,06$  см [5].

## Лечение

Основа лечебных мероприятий при ГЭРБ (изжоге) — максимальное усиление факторов защиты от рефлюкса и ослабление агрессивного кислотно-пептического фактора, которые должны начинаться с соблюдения рекомендаций по изменению стиля жизни и соблюдению диеты.

Женщине следует избегать тех положений, которые способствуют возникновению изжоги. При отсутствии противопоказаний — сон с приподнятым головным концом кровати (он должен быть поднят под углом  $15^\circ$ , одних «высоких» подушек недостаточно). Крайне нежелательны длительное пребывание в наклонном положении, вынужденное положение в постели с опущенным изголовьем, выполнение гимнастических упражнений, связанных с напряжением брюшного пресса, ношение тугих поясов, корсетов. Необходимо избегать запора, если таковой развивается, так как любое натуживание приводит к повышению внутрибрюшного давления, забросу кислого желудочного содержимого в пищевод и появлению изжоги.

После еды не следует ложиться — лучше посидеть или даже постоять: это способствует более быстрой эвакуации пищи из желудка.

Показано дробное питание (5–7 раз в день) малыми порциями, женщине следует избегать переедания. В рацион желательно включать продукты с щелочной реакцией («пищевые антациды»): молоко, сливки, сметану, творог, паровые белковые омлеты, отварное мясо, рыбу, птицу, сливочное и растительное масло, белый хлеб. Блюда и гарниры из овощей следует употреблять в отварном или протёртом виде. Яблоки лучше запекать. Не рекомендуют жирные жареные блюда из мяса, птицы,

рыбы, копчения, острые соусы и приправы, кислые фруктовые соки и компоты, овощи, содержащие грубую клетчатку (белокочанная капуста, редис, редька, репчатый лук, чеснок), грибы, черный хлеб, шоколад, газированные и шипучие напитки, горячий чай, черный кофе.

При незначительной изжоге этих мероприятий может оказаться вполне достаточно. В случаях выраженной изжоги, появлении других симптомов ГЭРБ необходимо обсудить с пациенткой все положительные и возможные отрицательные стороны медикаментозной терапии.

### *Медикаментозное лечение*

К сожалению, препараты, используемые для терапии ГЭРБ, не тестировались с применением рандомизированных контролируемых исследований у беременных. Большинство рекомендаций по их применению основывается на описаниях случаев терапии и когортных исследованиях, проводившихся фармацевтическими компаниями, или на рекомендациях Управления по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США /FDA/.

Традиционно в терапии ГЭРБ используются антациды, сукралфат, прокинетики, H<sub>2</sub>-блокаторы рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы. FDA разделила по безопасности все лекарства, применяемые в период беременности, на пять категорий: А, В, С, D и X (см. ниже), основываясь на их системной доступности и всасываемости, а также сообщениях о врожденных уродствах у человека и животных.

### *Антациды*

Антациды относятся к одной из самых часто предписываемых врачами (употребляемых) беременным групп лекарственных средств, уступающей по частоте лишь препаратам железа [6]. Около 30–50% беременных женщин принимают их для лечения изжоги и других проявлений рефлюкса.

Антацидные лекарственные средства принято подразделять на всасывающиеся (системные, растворимые) и невсасывающиеся (несистемные, нерастворимые). К всасывающимся относятся магния окись, кальция карбонат, натрия гидрокарбонат, последний часто применяется в повседневной жизни для избавления от изжоги, но он не подходит для длительного систематического приема. Во-первых, несмотря на способность питьевой соды быстро купировать изжогу, действие ее кратковременное, а поскольку при взаимодействии с желудочным соком образуется углекислота, обладающая выраженным сокогонным действием, происходит повторное выделение новых порций соляной кислоты, и изжога вскоре возобновляется с новой силой. Во-вторых, натрий, содержащийся в соде, всасываясь в кишечнике, может привести к появлению отеков, что крайне нежелательно у беременных женщин.

К невсасывающимся антацидам относятся магния карбонат основной, алюминия фосфат, алюминия гидроксид. Они обладают высокой эффек-

тивностью и слабой выраженностью побочных эффектов, их допустимо назначать беременным, не опасаясь подвергнуть мать и плод особому риску [7, 8]. Проведившиеся исследования на животных доказали отсутствие тератогенного воздействия магний-, алюминий- и кальций-содержащих антацидов [8]. На сегодня большинство из них считаются безопасными и допустимы к применению в средних терапевтических дозах беременными женщинами. Более того, существуют наблюдения, показывающие, что у женщин, принимавших окись магния, беременность реже осложнялась нефропатией и эклампсией. Однако замечено, что сульфат магния может привести к задержке родов и слабости родовой деятельности, развитию судорог. Поэтому магнийсодержащие антациды лучше исключить в последние недели беременности.

Говоря об антацидах, нельзя не упомянуть о популярных в нашей стране лекарственных средствах, в состав которых входят основной нитрат висмута (викалин, ротер, бисмофалк) и коллоидный субцитрат висмута (де-нол), оказывающих не только антацидное, но и цитопротективное действие, применять которые во время беременности не следует из-за недостатка информации о возможном неблагоприятном влиянии солей висмута на плод. Препараты висмута по классификации FDA отнесены к категории С.

### *Препараты, оказывающие защитное действие на слизистую оболочку*

#### **Сукралфат**

Сукралфат — алюминиевая соль сульфатированного дисахарида, блокирующего разрушающее действие пепсина, соляной кислоты и желчных солей на слизистую оболочку и оказывающего слабое антацидное действие. В каждом грамме вещества содержится 207 мг алюминия. Возможная токсичность для плода обусловлена содержащимся в препарате алюминием. В экспериментальных условиях сукралфат не оказывал отрицательного влияния на фертильность и не имел тератогенного действия у мышей, крыс и кроликов даже в дозах, в 50 раз превышающих таковые, используемые у человека [9].

Сукралфат считают единственным из невсасывающихся препаратов, действие которого оценивалось в рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном во время беременности.

Хотя токсичность солей алюминия в принципе известна, терапевтические дозы алюминия, содержащегося в сукралфате, не повышают риск поражения плода у беременных женщин с нормальной функцией почек, поскольку лишь мизерные количества всасываются из желудочно-кишечного тракта. FDA отнесла сукралфат к категории В.

### *H<sub>2</sub>-блокаторы рецепторов гистамина*

Хотя в последние годы H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов всё реже применяются для лечения ГЭРБ в общей популяции, это наиболее

часто предписываемая группа лекарственных средств, используемых для лечения изжоги у беременных, у которых рекомендации по изменению стиля жизни и антациды не приносят желаемого результата. Все четыре группы препаратов (циметидин, ранитидин, фамотидин и низатидин) отнесены FDA в период беременности к категории В.

### **Циметидин**

Используют в клинической практике уже более 25 лет. За это время накоплен значительный опыт его применения у различных групп пациентов, в том числе и беременных женщин. При этом по классификации FDA препарат достаточно безопасен, поскольку не приводит к повышению риска развития врожденных уродств. Однако некоторые эксперты полагают, что его не следует назначать беременным, поскольку циметидин может привести к феминизации новорожденных мужского пола.

### **Ранитидин**

Эффективность препарата у беременных изучалась специально. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании [10] сравнивали эффективность действия ранитидина, принимавшегося 1 или 2 раза в день, и плацебо у беременных женщин с симптомами ГЭРБ, у которых лечение антацидами оказалось неэффективным. 20 женщинам после 20 нед беременности назначались 150 мг ранитидина 2 раза в день, или 150 мг 1 раз в день на ночь, или плацебо. Эффективным оказался двукратный прием препарата, при этом никаких побочных действий или негативных исходов беременности не наблюдалось.

Существует и определенная статистика, включающая материалы, основанные на обобщении единичных случаев применения ранитидина в различные сроки беременности. При этом никаких побочных эффектов действия препарата зарегистрировано не было.

Экспериментальные исследования, выполненные на крысах и кроликах, не выявили признаков нарушения фертильности или фетотоксичности даже при введении ранитидина в дозе, в 160 раз превышавшей рекомендуемую для человека.

Несколько работ было посвящено изучению безопасности применения ранитидина в I триместре беременности. Выполненное в 1996 г. проспективное когортное исследование [11], включавшее 178 женщин, принимавших H<sub>2</sub>-блокаторы (71% назначался ранитидин, 16% — циметидин, 8% — фамотидин и 5% — низатидин), и 178 женщин из группы контроля, не принимавших каких-либо лекарственных средств (того же возраста, с аналогичными указаниями в анамнезе относительно употребления алкоголя и курения), доказало безопасность препаратов. Так, врожденные уродства наблюдались в 2,1% случая у пациенток, принимавших H<sub>2</sub>-блокаторы, против 3% в группе сравнения.

Аналогичные сведения получены в Swedish Medical Birth Registry Study в 1998 г.: 6 (3,8%) случаев врожденных уродств зарегистрировано среди 156 новорожденных, матери которых принимали ранитидин во время беременности. А сводные показатели по Великобритании и Италии [12]



приводят уровень риска развития врожденных уродств, ассоциированных с приемом препарата, равную 1,5.

Отсутствие тератогенного или токсического воздействия в экспериментальных условиях и данные, полученные в клинике, показывают, что ранитидин безопасен во время беременности, даже во время I триместра, причем это единственный  $H_2$ -блокатор с доказанной эффективностью действия у беременных.

#### **Фамотидин**

Существует небольшое число работ, посвященных применению фамотицина в период беременности. Экспериментальные исследования, выполненные на крысах и кроликах, свидетельствуют об отсутствии фетотоксического или тератогенного действия. В приводившемся ранее исследовании Michigan Medicaide [9] было показано, что у 2 (6,1%) из 33 новорожденных, матери которых принимали фамотидин в I триместре беременности, были выявлены врожденные уродства (в сравнении с прогнозированным одним случаем). Но количество имеющихся в настоящее время наблюдений слишком мало, чтобы сделать однозначные выводы.

#### **Низатидин**

Данные по безопасности применения низатидина во время беременности также ограничены. При этом экспериментальные исследования не подтверждают наличия возможного эмбрио- или фетотоксического эффекта, а единственное сообщение в литературе касается благополучного исхода беременности у женщины, принимавшей низатидин с 14-й по 16-ю неделю беременности. Следует отметить, что если изначально низатидин был отнесен FDA к категории C, то недавно он был рекласифицирован в категорию B.

#### **Прокинетики**

Прокинетики (метоклопрамид, домперидон, цизаприд) дают существенное облегчение симптомов, сопоставимое с применением  $H_2$ -блокаторов при легких формах ГЭРБ, но они значительно менее эффективны для заживления эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки пищевода. Метоклопрамид отнесен FDA к категории B, а цизаприд — к категории C. У беременных применяется только метоклопрамид.

#### **Метоклопрамид**

Метоклопрамид, являясь блокатором допаминовых рецепторов, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера и тем самым уменьшает гастроэзофагеальный рефлюкс, улучшает кинетику и тем самым самоочищение пищевода, улучшает эвакуаторную функцию желудка. У беременных основным показанием к назначению являются тошнота и рвота беременных. Экспериментальные исследования показали безопасность его применения во время беременности у лабораторных животных. Никаких врожденных уродств или токсических поражений новорожденных вследствие применения метоклопрамида не зарегистрировано и у

человека. В то же время в исследовании Michigan Medicaide [9] было зарегистрировано 10 случаев врожденных уродств (8 из них ожидалось) (5,2%) на 192 новорожденных, матери которых принимали метоклопрамид в I триместре. Метоклопрамид отнесен FDA к категории В.

### **Ингибиторы протонной помпы**

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – наиболее действенный класс лекарственных средств, используемый для лечения как эндоскопически негативной, так и позитивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Хотя эффективность ИПП в лечении ГЭРБ превосходит таковую H<sub>2</sub>-блокаторов, они не так часто, как последние, применяются у беременных. Именно поэтому сведения о безопасности использования данной группы терапевтических агентов во время беременности еще более ограничены. По устоявшемуся мнению, ИПП должны назначаться во время беременности только пациенткам с подтвержденным эндоскопически тяжелым или осложненным течением ГЭРБ, у которых лечение H<sub>2</sub>-блокаторами неэффективно.

#### **Омепразол**

Омепразол отнесен FDA к категории С, поскольку в дозах, применяемых у человека, вызывает дозозависимую смерть эмбриона или плода у крыс и кроликов при отсутствии тератогенного воздействия [13].

С другой стороны, в литературе имеются сведения о безвредности омепразола.

Существует и несколько проспективных исследований [12, 14, 15], подтверждающих безопасность ИПП и, в частности, омепразола у беременных.

А обобщенный мировой опыт позволил компании АстраЗенека разрешить применение оригинального препарата омепразола (Лосек МАПС) во время беременности, указав в инструкции по медицинскому его применению (Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 27.05.05), что «результаты исследований показали отсутствие побочного действия омепразола на здоровье беременных женщин, на плод или новорожденного. Лосек МАПС может применяться во время беременности».

#### **Лансопризол**

Экспериментальные исследования, проводившиеся на беременных крысах и кроликах, показали, что лансопризол в дозах в 40 и 16 раз, соответственно, превышающих рекомендуемые у человека, не оказывает отрицательного влияния на фертильность и не является фетотоксичным.

Данные по безопасности клинического применения препарата у женщин в гестационном периоде ограничены. Самое безопасное решение проблемы — избегать применения препарата во время беременности, особенно в I триместре, однако если существует необходимость терапии лансопризолом или таковая проводилась в ранних сроках гестации, риск для плода представляется весьма небольшим [14, 16].

### **Рабепразол, пантопразол, эзомепразол**

Судя по информации, предоставляемой фирмами-производителями, экспериментальные данные, полученные на крысах и кроликах, свидетельствуют о безопасности применения данных лекарственных средств во время беременности. Однако в литературе отсутствуют сведения по использованию этих препаратов у человека, поэтому в лечении ГЭРБ у беременных женщин применения рабепразола, пантопразола и эзомепразола лучше избегать.

### **Профилактика аспирационного синдрома в родах**

У беременных женщин риск аспирации желудочного содержимого в родах, особенно если они проводятся под анестезией, достаточно высок. Синдром Мендельсона или кислотно-аспирационный синдром является самой частой причиной акушерской заболеваемости и смертности от анестезии. Именно поэтому проведение профилактики данного осложнения столь необходимо во время родоразрешения. Суммируя полученные различными исследователями сведения, можно сделать вывод, что с точки зрения безопасности для ребенка для профилактики кислотно-аспирационного синдрома в родах или при оперативном разрешении наиболее оправданным является назначение  $H_2$ -блокаторов гистаминовых рецепторов [9], в частности ранитидина. Целый комплекс работ, доказывая этот факт, указывает, что при назначении препарата рогеницам не было зарегистрировано его отрицательного влияния на частоту и силу схваток, частоту сердцебиений плода, оценку по шкале Апгар. Помимо этого, не отмечено и отрицательного влияния на кислотность желудочного сока у новорожденных в течение 24 ч после рождения. Для профилактики кислотно-аспирационного синдрома в родах или во время кесарева сечения допустимо и назначение ИПП, о чем свидетельствуют заключения, сделанные экспертами FDA.

### **Заключение**

С учетом всех сведений, представленных в данной главе, может быть предложен следующий алгоритм лечения ГЭРБ у беременных женщин. В легких случаях назначения диеты и соблюдения рекомендаций по изменению стиля жизни может быть достаточно.

При отсутствии эффекта медикаментозную терапию следует начинать с назначения антацидов (по 1 терапевтической дозе 3 раза в день через 1 ч после приема пищи и 4-й раз на ночь) или сукралфата (по 1 г 3 раза в день).

В случае неэффективности данного терапевтического подхода после всестороннего обсуждения проблемы с пациенткой, включая профиль безопасности рекомендуемых препаратов, могут быть назначены  $H_2$ -блокаторы гистаминовых рецепторов (1 раз в день вечером, после ужина). По мнению большинства исследователей, безопасным является ранитидин в дозе 150 мг/сут (однократно вечером, после приема пищи).

ИПП являются препаратами резерва для лечения тяжелых и осложненных случаев ГЭРБ после предварительно проведенной ЭГДС. По-видимому, предпочтение следует отдавать оригинальному омепразолу, имеющему лучший из всех ИПП профиль безопасности. Естественно, предпочтительнее не назначать антисекреторные препараты в I триместре беременности.

Хирургического лечения ГЭРБ во время беременности не проводится.

## **Лечение ГЭРБ в период грудного вскармливания**

Хотя основные проявления ГЭРБ обычно исчезают вскоре после родов, некоторые женщины продолжают испытывать симптомы рефлюкса, в частности изжогу, и в послеродовом периоде и нуждаются в медикаментозной терапии.

Установлено, что большинство препаратов системного действия, используемых в терапии ГЭРБ, секретируется в молоко матери и может отрицательно сказаться на развитии ребенка. Безопасность применения лекарственных средств в период лактации так же, как и у беременных, основывается на экспериментальных данных и приводимых в литературе сведениях по их применению кормящими матерями.

Невсасывающиеся антациды (гидроокись алюминия, трисиликат магния) не накапливаются в материнском молоке и поэтому считаются безопасными.

Все  $H_2$ -блокаторы секретируются в молоко матери, поэтому теоретически они могут отрицательно повлиять на кислотность желудочного содержимого новорожденных, ингибировать метаболизм лекарств, стимулировать ЦНС. В 1994 г. American Academy of Pediatrics классифицировала ранитидин и фамотидин как безопасные препараты при кормлении грудью, причем назначение фамотидина более предпочтительно, поскольку он обладает меньшей способностью накапливаться в грудном молоке. Низатидин женщинам в период лактации лучше не назначать, поскольку его действие малоизучено.

Точно так же мало известно о секреции ИПП в молоко матери и безопасности для ребенка. По-видимому, ИПП попадают в молоко, поскольку имеют относительно низкий молекулярный вес. Как это следует из единственной опубликованной работы по применению омепразола в период кормления грудью [17], его применение у человека безопасно. Экспериментальное исследование, проведенное на крысах, показало, что препарат приводит к замедлению прибавки веса крысят [13]. Поэтому ввиду столь ограниченного числа наблюдений ИПП не рекомендуется применять в период лактации. Женщины, страдающие тяжелой формой ГЭРБ и нуждающиеся в постоянной антисекреторной терапии, должны или прекратить кормление и продолжить лечение, или использовать препараты других классов.

Итак, в период беременности и лактации для лечения ГЭРБ новым лекарственным средствам лучше предпочесть препараты, действие ко-

торых хорошо изучено в течение многих лет. Только строгий контроль врача за приемом беременными медикаментозных средств, осмотровая терапия сведут риск возможных нежелательных эффектов к минимуму.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и беременность» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором играют роль многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление вызывает сопутствующее повышение гиперреактивности дыхательных путей, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, обратимой спонтанно или под влиянием лечения [4].

**МКБ-10: • J45** Астма.

## Эпидемиология

Заболеваемость бронхиальной астмой значительно возросла в последние три десятилетия, и, по заключению экспертов ВОЗ, ее относят к числу наиболее часто встречающихся хронических болезней человека. У 8–10% взрослого населения выявлена бронхиальная астма (БА), а среди детей, в зависимости от региона, от 5 до 15%. При этом число заболевших детей растет с каждым годом [2, 10, 14, 15, 20, 32]. В нашей стране этим недугом страдают более 8 млн человек [3, 14].

Женщины болеют БА в 2 раза чаще, чем мужчины [5, 19, 24, 33]. Болезнь манифестирует, как правило, в молодом возрасте, что, безусловно, приводит к увеличению числа больных БА детородного возраста.

## Распространенность

Распространенность бронхиальной астмы у беременных варьирует от 1 до 8% [20, 30]. При этом доказано, что бронхиальная астма приводит к осложненному течению беременности. Наиболее частые осложнения — гестозы (46,8%), угроза прерывания беременности (27,7%), фетоплацентарная недостаточность (53,2%). Среди новорожденных задержку внутриутробного развития выявляют у 28,9%, нарушение мозгового кровообращения гипоксического генеза — у 25,1%, внутриутробную инфекцию — у 28% [9, 11, 12, 16, 32].

## Классификация

Бронхиальная астма может быть классифицирована на основе этиологии, тяжести и временных характеристик бронхиальной обструкции [4].

Классификация по этиологии, особенно в отношении сенсibiliзирующих веществ окружающей среды не может быть полной из-за наличия пациентов, у которых не выявлены причинные факторы. Однако идентификация этих факторов, должна быть частью клинической оценки, так как представляет возможность проводить элиминационные мероприятия.

В соответствии с временными характеристиками бронхиальной обструкции, измеренными с помощью пиковой скорости выдоха (ПСВ) выделяют:

- интермиттирующую бронхиальную астму, характеризующуюся наличием редких, случайных респираторных симптомов и сопутствующего снижения ПСВ (за последний год) в сочетании с нормальными значениями ПСВ и нормальной/близкой к нормальной реактивностью дыхательных путей между эпизодами ухудшения состояния;
- персистирующую бронхиальную астму с характерными фазами обострения и ремиссии, разбросом дневных и ночных показателей ПСВ, частым появлением симптомов и стойкой гиперреактивностью дыхательных путей. У некоторых пациентов с длительной персистирующей бронхиальной астмой и необратимым компонентом обструкции не удается достичь нормальных показателей функций легких, несмотря на интенсивную терапию глюкокортикоидами.

Наиболее удобна в практическом отношении, в том числе при ведении таких больных в период беременности классификация заболевания по степени тяжести. Тяжесть состояния пациента перед началом лечения может быть классифицирована по одной из четырех ступеней на основе отмеченных клинических признаков и показателей функции легких.

1. Бронхиальная астма интермиттирующего (эпизодического) течения:
  - ◇ симптомы астмы возникают реже 1 раза в неделю;
  - ◇ ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц;
  - ◇ короткие обострения (от нескольких часов до нескольких дней);
  - ◇ отсутствуют симптомы бронхообструкции между обострениями;
  - ◇ показатели функций легких вне обострения в пределах нормы;
  - ◇ объем форсированного выдоха ( $ОФВ_1$ ) за 1 с или ПСВ  $> 80\%$  от должных значений;
  - ◇ суточные колебания ПСВ или  $ОФВ_1 < 20\%$ .
2. Бронхиальная астма легкого персистирующего течения:
  - ◇ симптомы удушья чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день;
  - ◇ обострения могут нарушать физическую активность и сон;
  - ◇ ночные симптомы болезни возникают чаще 2 раз в месяц;
  - ◇  $ОФВ_1$  или ПСВ  $> 80\%$  от должной величины;
  - ◇ суточные колебания  $ОФВ_1$  или ПСВ = 20–30%.
3. Бронхиальная астма средней тяжести:
  - ◇ ежедневные симптомы болезни;
  - ◇ обострения нарушают физическую активность и сон;
  - ◇ ночные симптомы болезни возникают чаще 1 раза в неделю;

- ❖ ежедневная потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия;
  - ❖ ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ от 60 до 80% от должных значений;
  - ❖ суточные колебания ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ > 30%.
4. Бронхиальная астма тяжелого течения:
- ❖ ежедневные симптомы болезни;
  - ❖ частые обострения;
  - ❖ частые ночные симптомы;
  - ❖ ограничение физической активности;
  - ❖ ежедневная потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия;
  - ❖ ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ < 60% от должной величины;
  - ❖ суточные колебания ПСВ > 30%.

Если пациент уже получает лечение, классификация тяжести заболевания должна основываться на имеющихся клинических признаках и количествах ежедневно принимаемых при этом лекарственных препаратов. Пациентов с сохраняющимися (несмотря на проведение терапии, соответствующей данной ступени) симптомами легкой персистирующей бронхиальной астмы необходимо рассматривать как имеющих персистирующую бронхиальную астму средней тяжести. А у больных с сохраняющимися (несмотря на проводимое адекватное лечение) симптомами персистирующей бронхиальной астмы средней степени тяжести должен быть выставлен диагноз «бронхиальная астма, тяжелое персистирующее течение».

## Диагностика

### *Анамнез и физикальное обследование*

Клинический диагноз «Бронхиальная астма» устанавливают при наличии следующих симптомов: эпизодическая одышка, свистящие хрипы, чувство стеснения в грудной клетке. Наличие в семейном анамнезе бронхиальной астмы и атопического заболевания также помогают диагностировать бронхиальную астму.

Поскольку симптомы бронхиальной астмы достаточно variabelны, результаты физикального обследования иногда могут не выявлять патологии. Обычно при аускультации выслушивают сухие хрипы. Несмотря на то что свистящие сухие хрипы относят к наиболее частым симптомам бронхиальной астмы, они могут отсутствовать при выраженном обострении («немое легкое»). В этом состоянии у больных выявляют другие признаки, отражающие тяжесть обострения: тахикардия, цианоз, участие дополнительной мускулатуры в акте дыхания, втяжение межреберных промежутков, сонливость, затруднения при разговоре.

### *Лабораторные исследования*

Оценка функций легких, в особенности обратимости ее нарушений обеспечивает наиболее точную оценку обструкции дыхательных путей. Измерение вариабельности скоростных показателей позволяет провести непрямую оценку гиперреактивности дыхательных путей.



Наиболее важное значение для оценки степени бронхиальной обструкции имеют: объем формированного выдоха за 1 с ( $ОФВ_1$ ) и связанная с ним форсированная жизненная емкость легких ( $ФЖЕЛ$ ), а также ПСВ. Измерение  $ОФВ_1$  и  $ФЖЕЛ$  проводят с использованием спирометра (спирометрия). Должные значения показателей определены по результатам популяционных исследований на основании возраста, пола и роста пациента. Ввиду того что ряд заболеваний, помимо вызывающих бронхиальную обструкцию, может приводить к снижению  $ОФВ_1$ , полезно применять соотношение  $ОФВ_1$  к  $ФЖЕЛ$ . При нормальной функции легких оно составляет  $> 80\%$ . Более низкие значения предполагают бронхиальную обструкцию. Увеличение  $ОФВ_1$  более чем на  $12\%$  свидетельствует о преобладании функционального компонента обструкции и подтверждает диагноз «бронхиальная астма». Измерение ПСВ с помощью пикфлоуметра (пикфлоуметрия) позволяет провести домашнее мониторирование и объективно оценить степень нарушения функций легких в динамике. При этом тяжесть бронхиальной астмы отражает не только средний уровень бронхиальной обструкции, но и колебания ПСВ в течение 24 ч. ПСВ нужно измерять утром, когда показатель находится на наиболее низком уровне, и вечером, когда ПСВ обычно наиболее высокая. Дневной разброс показателей ПСВ более чем на  $20\%$  следует рассматривать как диагностический признак бронхиальной астмы, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания.

### *Дифференциальный диагноз*

Бронхиальную астму относят к одной из наиболее частых причин возникновения респираторных симптомов. Однако существует много других заболеваний с похожими симптомами: ХОБЛ, муковисцидоз, облитерирующий бронхит, опухоль или инородное тело гортани, трахеи, бронхов. Основным подтверждением диагноза «бронхиальная астма» служит обнаружение (предпочтительно с помощью спирометрии) обратимой и вариабельной бронхиальной обструкции.

### **Профилактика и лечение акушерской и перинатальной патологии у беременных с бронхиальной астмой**

Бронхиальная астма — наиболее распространенное серьезное заболевание, осложняющее течение беременности. Астма может дебютировать или быть впервые диагностирована во время беременности, а тяжесть течения может изменяться с течением беременности. Примерно  $1/3$  женщин сообщают об улучшении состояния,  $1/3$  — не отмечают изменения течения заболевания в период беременности,  $1/3$  — свидетельствуют об ухудшении состояния. Более чем у половины беременных наблюдают обострение заболевания во время беременности. При этом чаще всего обострения бывают во II триместре беременности. При последующей беременности  $2/3$  женщин испытывают те же изменения течения заболевания, что и при первой беременности [30, 19].

## *Причины осложненного течения беременности и перинатальной патологии*

Развитие осложнений беременности и перинатальной патологии сопряжено с тяжестью бронхиальной астмы, наличием обострений бронхиальной астмы во время беременности и качеством проводимой терапии. Количество осложнений беременности нарастает пропорционально увеличению тяжести заболевания. При тяжелом течении бронхиальной астмы перинатальные осложнения регистрируют в 2 раза чаще, чем при легком течении астмы. Важно отметить, что у женщин, имевших обострения астмы во время беременности, перинатальную патологию встречают в 3 раза чаще, чем у пациенток со стабильным течением болезни.

К непосредственным причинам осложненного течения беременности у больных бронхиальной астмой относят:

- изменения ФВД (гипоксия);
- иммунные нарушения;
- нарушения гемостатического гомеостаза;
- метаболические нарушения.

Изменения ФВД, напрямую связанные с качеством проводимого в период беременности лечения и тяжестью бронхиальной астмы, считают главной причиной гипоксии. Они могут способствовать развитию фетоплацентарной недостаточности.

Иммунные нарушения, чей основной смысл заключается в сдвиге дифференцировки Т-хелперов в сторону Th<sub>2</sub> и соответственно преобладании Th<sub>2</sub>-зависимых эффекторных процессов иммунного воспаления с участием ряда цитокинов (IL4, IL5, IL6, IL10) и воздействием на антителопродукцию в В-лимфоцитах (IgE) [17, 23, 28], способствуют развитию аутоиммунных процессов [антифосфолипидный синдром (АФС)], снижению противовирусной противомикробной защиты, а также высокой частоте воспалительных заболеваний органов малого таза. При исследовании микробиоценоза родовых путей нормальную микрофлору определяют только у 10% беременных с бронхиальной астмой. У 35% больных выявляют кандидоз, у 55% беременных — смешанную вирусно-бактериальную флору. Перечисленные выше особенности — главные причины часто наблюдающейся внутриутробной инфекции у беременных с бронхиальной астмой. Аутоиммунные процессы, в частности АФС, в период беременности приводят к поражению ткани плаценты, ее сосудистого русла иммунными комплексами, в результате чего развивается плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития. В подобных ситуациях беременность может закончиться гибелью плода или досрочным ее прерыванием [7, 8, 26].

Гипоксия с одной стороны и поражение сосудистой стенки с другой стороны ведут к расстройству гемостатического гомеостаза — развитию хронического синдрома ДВС, что проявляется ускорением свертывания

крови, повышенной циркуляцией растворимых комплексов мономеров фибрина, повышенной спонтанной и сниженной индуцированной агрегацией тромбоцитов и ведет к нарушению микроциркуляции в плаценте.

Следует отметить еще одну важную причину формирования плацентарной недостаточности у женщин с бронхиальной астмой — метаболические нарушения. В ряде исследований показано, что у больных бронхиальной астмой присутствует усиление перекисного окисления липидов, снижение антиокислительной активности крови и уменьшение активности внутриклеточных ферментов [18, 22]. При тяжелом и нестабильном течении бронхиальной астмы наблюдают наиболее значительные нарушения гомеостаза, являющиеся основными причинами осложненного течения беременности.

В связи с этим подготовка больных с бронхиальной астмой к беременности, тщательное обследование их в период беременности, а также адекватное лечение заболевания, обеспечивающее отсутствие обострений и клинических проявлений астмы, являются залогом физиологического течения беременности и рождения здорового ребенка [4, 11, 12, 16, 31].

Наиболее благоприятный исход беременности для матери и плода при бронхиальной астме обеспечивает качество медицинской помощи как на этапе прегравидарной подготовки, так и в период беременности.

### *Прегравидарная подготовка*

Беременным с ХНЗЛ показано обязательное планирование беременности с прегравидарной подготовкой, заключающейся в обследовании у врача акушера-гинеколога и у пульмонолога. Пульмонолог проводит исследование функций внешнего дыхания, оценку состояния больной для определения необходимого объема специфической базисной терапии легочного заболевания с целью его максимальной компенсации еще до наступления беременности. Одно из обязательных звеньев контроля за эффективностью проводимого лечения — ведение беременной дневника пикфлоуметрии.

У значительного числа беременных (74%) с бронхиальной астмой выявляют ИППП, а частота внутриутробной инфекции достигает 30%. В связи с этим при осмотре у гинеколога особое внимание следует уделить обследованию женщин, планирующих беременность, на хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз и т.д., вирусологическому обследованию. При выявлении инфекции проводят курс антибактериальной и противовирусной терапии.

Больным бронхиальной астмой следует планировать наступление беременности с учетом возможных сезонных обострений заболевания легких.

Обязательный момент — исключение как активного, так и пассивного курения. Астма у курящих протекает тяжелее, а обострения более выражены и требуют больших доз противовоспалительных препаратов.

Учитывая неблагоприятное действие хронических неспецифических заболеваний легких на течение беременности, женщины, страдающие бронхолегочной патологией, с наступлением беременности должны быть под постоянным контролем пульмонолога. В связи с тем что ведущую роль в развитии акушерской и перинатальной патологии играет не столько тяжесть заболевания, сколько отсутствие его обострений, главная задача пульмонолога — проведение специфической базисной терапии легочного заболевания в адекватном объеме с целью его максимальной компенсации.

### *Обследование беременных*

Обследование беременных с бронхиальной астмой следует проводить в специализированных стационарах и родильных домах, имеющих возможность наряду с консультацией специалиста-пульмонолога осуществить современные инструментальные и биохимические исследования.

Обязательно исследование ФВД, центральной гемодинамики, показателей свертывающей системы крови. Бактериологическое и вирусологическое обследование (цервикальный канал, влагалище, зев, нос) является крайне важным мероприятием в связи с высокой частотой урогенитальной инфекции у этих больных, а также значительной доли внутриутробной инфекции в структуре перинатальной патологии у их новорожденных. Учитывая высокий риск развития внутриутробного страдания плода, беременным с бронхиальной астмой требуется тщательное исследование функции фетоплацентарной системы, включающее ультразвуковую диагностику (фетометрию, оценку гемодинамики плода), исследование гормонов (плацентарный лактоген, эстриол,  $\alpha$ -фетопроtein, прогестерон, кортизол), кардиомониторного наблюдения (КТГ).

Изучение гомеостаза позволяет, наряду с решением вопроса о необходимом объеме антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, провести оценку степени риска развития перинатальных осложнений. Особое внимание следует обратить на выявление признаков потребления фибриногена: контроль за динамикой изменения его концентрации, выявление растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), определение антитромбиновой активности крови. Оценка состояния тромбоцитарного звена свертывания крови необходимо проводить обязательно в связи с возможным нарушением функционального состояния тромбоцитов у беременных с бронхиальной астмой. Целесообразно изучить не только индуцированную, но и спонтанную агрегацию, так как их сравнение дает более полную оценку состояния тромбоцитов.

В связи с высокой частотой урогенитальных инфекций у беременных с ХНЗЛ, наряду с обычным бактериоскопическим изучением мазков, таким пациентам необходимо проводить детальное бактериологическое и вирусологическое обследования с целью диагностики возможной инфекции урогенитального тракта и назначения своевременной терапии.

Изучение отдельных параметров иммунной системы также может оказать большое подспорье в профилактике и лечении осложнений беременности у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Выявление антифосфолипидных АТ (волчаночный антикоагулянт), а при возможности и характера нарушений функции системы интерферона позволяет более эффективно проводить прогнозирование и медикаментозную терапию акушерских осложнений.

Обследование беременных с бронхиальной астмой необходимо проводить при первом посещении врача, в 18–20, 28–32 нед и при доношенной беременности перед родами, а также после завершения курса терапии осложнений беременности, для оценки ее эффективности и уточнения тактики дальнейшего ведения.

### *Прогнозирование акушерской и перинатальной патологии у беременных с бронхиальной астмой*

Аntenatalный прогноз риска рождения ребенка с перинатальной патологией осуществляют выделением группы риска, куда следует включать беременных с обострением заболевания во время беременности, присоединением гестоза, с нарушением ФВД, центральной гемодинамики, гомеостаза, при снижении концентрации плацентарного лактогена, эстриола, кортизола ниже 40 перцентильного уровня в срок 28–32 нед беременности. Рождение ребенка с перинатальной патологией можно ожидать при снижении пиковой скорости выдоха < 55% от должной величины. Точность правила 86%. При наличии гестоза у беременной с бронхиальной астмой и регистрации при этом изменений ПСВ перинатальную патологию можно прогнозировать с точностью до 94%. При сочетании снижения ПСВ менее 55% и ФЖЕЛ менее 63% от должных величин у всех беременных развивается перинатальная патология. При отсутствии снижения повышенной концентрации IgE на фоне проводимого лечения у беременных с бронхиальной астмой можно с точностью 86% ожидать развития осложненного течения беременности [16].

### *Медикаментозная профилактика акушерских и перинатальных осложнений*

Исходя из основных патогенетических звеньев развития осложнений беременности у больных ХНЗЛ медикаментозная профилактика акушерских и перинатальных осложнений должна включать лечение основного легочного заболевания, оптимизацию окислительно-восстановительных процессов (применение эссенциале, витамина Е — с целью снижения интенсивности липидной перекисидации, стабилизации структурно-функциональных свойств клеточных мембран, нормализации функционального состояния эритроцитов и улучшения трофики плода, актовегин, под действием которого улучшается снабжение тканей кислородом и глюкозой, активизируются ферменты окислительного фосфорилирования, нормализуется кислотно-основное состояние клетки), иммунокоррекцию

(виферонотерапия, способствующая снижению инфекционных осложнений и влияющая на патогенетические механизмы развития бронхиальной астмы, метипред при выявлении признаков АФС) и лечение хронического синдрома ДВС (гепарин, активизирующий антитромбиновую систему и тем самым нормализующий показатели гемостаза, а также связывающий циркулирующие иммунные комплексы; антиагреганты — курантил, трентал, эуфиллин, повышающие синтез простаглицлина сосудистой стенкой и позволяющие снизить внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов). При выявлении повышенного уровня IgE, маркеров аутоиммунных процессов (волчаночный антикоагулянт, антитела к ХГЧ) с признаками внутриутробного страдания плода и отсутствии достаточного эффекта от проводимой консервативной терапии показано проведение лечебного плазмафереза. Проводится 4–5 процедур 1–2 раза в неделю с выведением до 30% объема циркулирующей плазмы.

## **Лечение бронхиальной астмы у женщин в период беременности**

К главным задачам лечения бронхиальной астмы у беременных относят нормализацию ФВД, предотвращение обострений бронхиальной астмы, исключение побочных эффектов противоастматических средств, купирования приступов бронхиальной астмы, что считают залогом правильного неосложненного течения беременности и рождения здорового ребенка.

Терапию БА у беременных проводят по тем же правилам, что и у небеременных. Основные принципы — увеличение или уменьшение интенсивности терапии по мере изменения тяжести заболевания, учет особенностей течения беременности, обязательный контроль за течением болезни и эффективностью назначенного лечения методом пикфлоуметрии, предпочтительное использование ингаляционного пути введения медикаментозных препаратов [1, 3, 12, 14].

Лекарственные препараты, назначаемые при бронхиальной астме, подразделяют на:

- базисные — контролирующее течение заболевания (системные и ингаляционные глюкокортикоиды, кромоны, метилксантины длительного действия,  $\beta_2$ -агонисты длительного действия, антилейкотриеновые препараты), их принимают ежедневно, длительно;
- симптоматические, или препараты неотложной помощи (ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты быстрого действия, антихолинергические препараты, метилксантины, системные глюкокортикоиды) — быстро устраняющие бронхоспазм и сопровождающие его симптомы: свистящие хрипы, чувство «стеснения» в грудной клетке, кашель.

Лечение выбирают исходя из тяжести течения бронхиальной астмы, доступности противоастматических препаратов и индивидуальных условий жизни больного.

Среди  $\beta_2$ -адреномиметиков во время беременности возможно использовать сальбутамол, тербуталин, фенотерол. К холинолитикам,

используемым при лечении бронхиальной астмы у беременных, относят ипратропия бромид в форме ингалятора или комбинированного препарата «Ипратропия бромид + фенотерол». Препараты этих групп (как  $\beta_2$ -миметики, так и холинолитики) достаточно часто применяют в акушерской практике с целью лечения угрозы прерывания беременности. Метилксантины, к которым относят аминофиллин, эуфиллин, также применяют в акушерской практике при лечении беременных, в частности при терапии гестозов. Кромоны — кромоглициевая кислота, применяемые при лечении бронхиальной астмы в качестве базисного противовоспалительного средства при легком течении бронхиальной астмы, в связи с их малой эффективностью, с одной стороны, и необходимостью получения быстрого терапевтического эффекта — с другой (учитывая наличие беременности и риск развития либо нарастания явлений фетоплацентарной недостаточности в условиях нестабильного течения болезни), имеют ограниченное применение при беременности. Их можно использовать у пациенток, применявших эти препараты с достаточным эффектом до наступления беременности, при условии, что во время беременности сохраняется стабильное течение заболевания. При необходимости назначения базисной противовоспалительной терапии в период беременности следует отдать предпочтение ингаляционным глюкокортикоидам (будесонид).

- При интермиттирующей бронхиальной астме большинству больных не рекомендовано ежедневное применение лекарственных средств. Лечение обострений зависит от степени тяжести. При необходимости для устранения симптомов бронхиальной астмы назначают ингаляционный  $\beta_2$ -агонист быстрого действия. Если при интермиттирующей бронхиальной астме наблюдают тяжелые обострения, то таких больных следует лечить как пациентов с персистирующей бронхиальной астмой средней степени тяжести.
- Больным с легкой персистирующей бронхиальной астмой для поддержания контроля заболевания необходимо ежедневное применение препаратов. Предпочтительно лечение ингаляционными глюкокортикоидами (будесонид 200–400 мкг/сут или  $\leq 500$  мкг/сут беклометазона или эквивалент). Метилксантины длительного действия, кромоны и антилейкотриеновые средства могут быть альтернативным выбором.
- При персистирующей бронхиальной астме средней степени тяжести назначают комбинации ингаляционных глюкокортикоидов (будесонид 400–800 мкг/сут, или 500–1000 мкг/сут беклометазона или эквивалент) и ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия 2 раза в сутки. Альтернатива  $\beta_2$ -агонисту в рамках этой комбинированной терапии — метилксантин длительного действия.
- Терапия тяжелой персистирующей бронхиальной астмы включает ингаляционные глюкокортикоиды в больших дозах (будесонид  $\geq 800$  мкг/сут или  $\geq 1000$  мкг/сут беклометазона или эквивалент) в сочетании с ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами длительного действия

2 раза в сутки. Альтернативой ингаляционным  $\beta_2$ -агонистам длительного действия является пероральный  $\beta_2$ -агонист или метилксантин длительного действия. Возможно назначение глюкокортикоидов внутрь.

- После достижения контроля бронхиальной астмы и его поддержания не менее 3 мес проводят постепенное уменьшение объема поддерживающей терапии, а затем определение минимальной концентрации, необходимой для контроля заболевания.

Наряду с прямым воздействием на астму такое лечение оказывает влияние и на течение беременности и развитие плода. В первую очередь это спазмолитический и антиагрегационный эффект, получаемые при применении метилксантинов, токолитический эффект (снижение тонуса, расслабление матки) при применении  $\beta_2$ -агонистов, иммуносупрессивный и противовоспалительный эффекты при проведении терапии глюкокортикоидами.

При проведении бронхолитической терапии больным с угрозой прерывания беременности следует отдать предпочтение таблетированным  $\beta_2$ -миметикам, которые наряду с бронхолитическим будут оказывать и токолитическое действие. При наличии гестоза в качестве бронхолитического средства целесообразно использовать метилксантины — эуфиллин. При необходимости системного применения гормонов следует предпочесть преднизолон либо метилпреднизолон.

При назначении фармакотерапии беременным, больным БА, следует учитывать, что для большинства противостагматических препаратов неблагоприятного влияния на течение беременности не отмечено. В то же время лекарств с доказанной безопасностью у беременных в настоящее время не существует, потому что контролируемых клинических испытаний на беременных не проводят. Главная задача лечения состоит в подборе минимально необходимых доз препаратов для восстановления и поддержания оптимальной и стабильной проходимости бронхов. Следует помнить, что вред от нестабильного течения болезни и дыхательной недостаточности, развивающейся при этом, для матери и плода несоизмеримо выше возможных побочных влияний лекарств. Быстрое купирование обострения БА, даже с использованием системных глюкокортикоидов, предпочтительнее, чем длительно неконтролируемое или плохо контролируемое течение болезни. Отказ от активного лечения неизменно повышает риск осложнений как для матери, так и для плода [19, 20, 29, 30].

Во время родов лечение бронхиальной астмы не нужно прекращать. Терапию ингаляционными препаратами следует продолжать. Роженицам, получавшим таблетированные гормоны в период беременности, преднизолон вводят парентерально.

В связи с тем что применение в родах  $\beta$ -миметиков связано с риском ослабления родовой деятельности, при проведении бронхолитической терапии в этот период следует отдавать предпочтение эпидуральной анестезии на грудном уровне. С этой целью проводят пункцию и ка-



тетеризацию эпидурального пространства в грудном отделе на уровне Th<sub>VII</sub>–Th<sub>VIII</sub> с введением 8–10 мл 0,125% раствора бупивакаина. Эпидуральная анестезия позволяет добиться выраженного бронхолитического эффекта, создать своего рода гемодинамическую защиту. Ухудшения плодово-плацентарного кровотока на фоне введения местного анестетика не наблюдаются. При этом создают условия для самопроизвольного родоразрешения без исключения потуг во втором периоде родов, даже при тяжелом течении заболевания, инвалидизирующем пациенток.

Обострение бронхиальной астмы в период беременности является неотложным состоянием, угрожающим не только жизни беременной, но и развитием внутриутробной гипоксии плода вплоть до его гибели [27]. В связи с этим лечение таких пациенток должно проводиться в условиях стационара с обязательным контролем за состоянием функции фетоплацентарного комплекса. Основой лечения обострений является введение  $\beta_2$ -агонистов (сальбутамол) или их комбинации с антихолинэргическим препаратом (ипратропия бромид + фенотерол) через небулайзер. Ингаляционное введение глюкокортикостероидов (будесонид — 1000 мкг) через небулайзер является эффективным компонентом комбинированной терапии [1, 11]. Системные глюкокортикостероиды должны включаться в лечение, если после первого небулайзерного введения  $\beta_2$ -агонистов стойкого улучшения не получено либо обострение развилось на фоне приема пероральных глюкокортикостероидов. В связи с особенностями, происходящими в системе пищеварения при беременности (более длительное опорожнение желудка), парентеральное введение глюкокортикостероидов является предпочтительным по сравнению с приемом препаратов per os.

Бронхиальная астма не является показанием для прерывания беременности. В случае нестабильного течения болезни, тяжелого обострения прерывание беременности сопряжено с высоким риском для жизни больной, а после купирования обострения и стабилизации состояния больной вопрос о необходимости прерывания беременности вообще отпадает.

## **РОДОРАЗРЕШЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Родоразрешение беременных с легким течением заболевания при адекватном обезболивании и корригирующей медикаментозной терапии не представляет затруднений и не ухудшает состояния больных.

У большинства пациенток роды заканчиваются самопроизвольно (83%). Среди осложнений родов наиболее часто встречаются быстрое течение родов (24%), родовое излитие околоплодных вод (13%). В первом периоде родов — аномалии родовой деятельности (9%). Течение второго и третьего периодов родов определяется наличием дополнительной экстрагенитальной, акушерской патологии, особенностями акушерско-гинекологического анамнеза. В связи с имеющимися данны-

ми о возможном бронхоспастическом действии метилэргометрина [24], при проведении профилактики кровотечения во втором периоде родов следует отдать предпочтение внутривенному введению окситоцина. Роды, как правило, не ухудшают состояния больных. При адекватном лечении основного заболевания, бережном ведении родов, тщательном наблюдении, обезболивании и профилактике гнойно-воспалительных заболеваний осложнений в послеродовом периоде у этих пациенток не наблюдается.

Однако при тяжелом течении заболевания, инвалидизирующем пациенток, высоком риске развития или с наличием дыхательной недостаточности родоразрешение становится серьезной проблемой.

У беременных с тяжелой бронхиальной астмой или неконтролируемым течением бронхиальной астмы средней степени тяжести, астматическим статусом во время данной беременности, обострением заболевания в конце III триместра родоразрешение является серьезной проблемой в связи со значительными нарушениями функции внешнего дыхания и гемодинамики, высоким риском возникновения внутриутробного страдания плода. Данный контингент больных угрожаем по развитию тяжелого обострения болезни, острой дыхательной и сердечной недостаточности при родоразрешении.

Учитывая высокую степень инфекционного риска, а также риск осложнений, связанных с операционной травмой при тяжелом заболевании с признаками дыхательной недостаточности, методом выбора является плановое родоразрешение через естественные родовые пути.

При родоразрешении через естественные родовые пути перед родовозбуждением производится пункция и катетеризация эпидурального пространства в грудном отделе на уровне Th<sub>viii</sub>–Th<sub>ix</sub> с введением 0,125% раствора маркаина, обеспечивающего выраженный бронхолитический эффект. Затем производится родовозбуждение методом амниотомии. Поведение роженицы в этот период активное.

С началом регулярной родовой деятельности начинается обезболивание родов путем эпидуральной анестезии на уровне L1–L2.

Введение анестетика с пролонгированным действием в низкой концентрации не ограничивает подвижность женщины, не ослабляет потуги во втором периоде родов, оказывает выраженный бронхолитический эффект (увеличение форсированной жизненной емкости легких — ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПОС) и позволяет создать своего рода гемодинамическую защиту. Происходит увеличение ударного выброса левого и правого желудочков. Отмечаются изменения плодового кровотока — снижение резистентности кровотоку в сосудах пуповины и аорте плода.

На этом фоне становится возможным самопроизвольное родоразрешение без исключения потуг у пациенток с обструктивными нарушениями. С целью укорочения второго периода родов производится эпизиотомия. При отсутствии достаточного опыта или технических возможностей проведения эпидуральной анестезии на грудном уровне

следует провести родоразрешение путем кесарева сечения. В связи с тем, что эндотрахеальный наркоз представляет наибольший риск [21], методом выбора обезболивания операции кесарева сечения является эпидуральная анестезия.

Показаниями к оперативному родоразрешению у беременных с бронхиальной астмой являются:

наличие признаков сердечно-легочной недостаточности после купирования длительного тяжелого обострения или астматического статуса;

наличие спонтанных пневмотораксов в анамнезе;

также кесарево сечение может быть проведено по акушерским показаниям (таким, как наличие несостоятельного рубца на матке после предыдущего кесарева сечения, узкий таз и т.д.).

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Бронхиальная астма и беременность» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# СИНДРОМ ГИПОТИРЕОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Гипотиреоз — клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы (ЩЗ) в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

## Эпидемиология

В регионах с легким йодным дефицитом беременность является довольно жестким фактором стимуляции ЩЖ. Стимуляция функции ЩЖ в процессе гестации происходит за счет возрастания степени связывания тиреоидных гормонов с белками крови, повышения уровня хорионического гонадотропина (ХГТ), обладающего слабым «тиреотропным» эффектом, недостаточного снабжения ЩЖ матери йодом в связи с повышенной экскрецией йода с мочой во время беременности и потреблением йода фетоплацентарным комплексом, а также повышения плацентарного дейодирования тироксина ( $T_4$ ). Все перечисленные механизмы носят адаптационный физиологический характер и, при наличии достаточного количества йода, приводят к тому, что выработка тиреоидных гормонов в первой половине беременности повышается на 30–50%. Сниженное поступление йода во время беременности приводит к хронической стимуляции ЩЖ, *относительной гестационной гипотироксинемии* (увеличение выработки  $T_4$  только на 15–20%) и формированию зоба, причем как у матери, так и у плода.

Частота впервые выявленного гипотиреоза во время беременности (по разным данным) колеблется от 2 до 5% [5–7]. Носительство АТ к тиреоидной пероксидазе в популяции беременных составляет 5–14% [5–7]. Носительство антител к щитовидной железе (даже при нормальной исходной функции и структуре ЩЖ) во время беременности сопровождается повышением риска самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках, манифестации гипотиреоза, развития послеродового тиреоидита.

В связи с этим, по современным рекомендациям, всем женщинам, проживающим в зонах йодного дефицита, в сроке 8–12 нед беременности (а оптимально еще на этапе планирования беременности) необходимо определять уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного  $T_4$  и АТ к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови [4].

Манифестный гипотиреоз в популяции встречается в 0,2–1% случаев, субклинический — в 7–10% [1]. По данным обращаемости в наш институт, причинами прегестационного гипотиреоза у беременных были: послеоперационный гипотиреоз в 51,1%, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) в 42,2% и врожденный гипотиреоз в 6,7% случаев.

## Профилактика

Учитывая тот факт, что ранние стадии эмбриогенеза (до 12 нед) протекают под контролем только материнских тиреоидных гормонов, то и компенсация гипотиреоза должна быть проведена еще на стадии прегравидарной подготовки. Компенсированный гипотиреоз — не противопоказание к планированию беременности.

На прегравидарном этапе проводят определение содержания свободного  $T_4$  в сыворотке крови, коррекцию дозы левотироксина натрия. Считают, что адекватная компенсация гипотиреоза на стадии планирования беременности соответствует концентрации ТТГ 0,4–2,0 мМЕ/л и концентрации свободного тироксина ( $T_4$ ) ближе к верхней границе нормы.

У женщин с декомпенсированным гипотиреозом довольно часто отмечают нарушения менструального цикла различной степени тяжести (наиболее часто — гиполютеинизм), что в дальнейшем при наступлении беременности может привести к угрозе прерывания беременности в ранние сроки и развитию первичной фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Кроме того, при первичном гипотиреозе примерно у 40% пациенток выявляют гиперпролактинемию. Адекватная заместительная терапия левотироксином натрия в большинстве случаев нормализует секрецию пролактина.

Учитывая высокую частоту врожденных пороков развития плода (ВПР) у новорожденных от матерей с гипотиреозом (по нашим данным — 10,3%) [3], в периконцепционный период (оптимально за 2–3 мес до зачатия) и до 12 нед беременности показано применение поливитаминных препаратов с высоким содержанием фолиевой кислоты (0,8–1,0 мг) или таблетированной фолиевой кислоты 1 мг/сут.

## Классификация

Выделяют первичный гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани ЩЖ, и гипотиреоз центрального генеза (гипофизарный и гипоталамический).

## Диагностика гипотиреоза при беременности

При субклиническом первичном гипотиреозе выявляют изолированное повышение концентрации тиреотропного гормона при нормальном содержании свободного  $T_4$ , при манифестном первичном гипотиреозе — сочетание повышенного уровня ТТГ и пониженной концентрации свободного  $T_4$ . При вторичном гипотиреозе снижено содержание как ТТГ, так и  $T_4$ .

Почти в 90% случаев причина спонтанного гипотиреоза — АИТ. Основанием для диагноза АИТ, по рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2002 г.), считают следующие «большие» клинико-лабораторные признаки.

- Первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический).
- Наличие АТ к ткани ЩЖ и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии (увеличение объема при гипертрофической форме, диффузное снижение или повышение эхогенности и неоднородность ткани ЩЖ). Антитиреоидные АТ (АТ к тиреоглобулину, АТ к тиреоидной пероксидазе) определяются при АИТ в 80–90% случаев, и, как правило, в очень высоких титрах. Среди АТ к ткани ЩЖ при диагностике аутоиммунного заболевания принципиальное значение имеют АТ к тиреоидной пероксидазе, поскольку изолированное носительство АТ к тиреоглобулину встречаются крайне редко и оно имеет меньшее клиническое и диагностическое значение.

При отсутствии хотя бы одного из этих диагностических признаков диагноз АИТ носит вероятностный характер.

При выявлении у женщин, планирующих беременность, АТ к ЩЖ и/или ультразвуковых признаков АИТ в отсутствие гипотиреоза необходимо исследовать функцию ЩЖ (концентрации ТТГ и свободного  $T_4$  в крови) перед наступлением зачатия, а также контролировать ее в каждом триместре беременности. При выявлении гипотиреоза (манифестного или субклинического) немедленно назначают терапию левотироксином натрия.

### *Динамическое наблюдение за беременной с гипотиреозом*

- При компенсированном состоянии гипотиреоза регулярность наблюдения эндокринологом составляет 1 раз в 8–12 нед, акушером-гинекологом — согласно нормативам.
- Пренатальную диагностику состояния плода проводят в сроки генетического скрининга: УЗИ в срок 10–14 нед для оценки анатомии плода и состояния хориона с измерением толщины воротникового пространства для формирования группы риска ВПР и хромосомной патологии; в 22–24 нед для оценки анатомии плода, состояния плаценты и количества вод, с целью выявления ВПР и маркеров (абсолютных и относительных) хромосомной патологии у плода; в 34 нед для оценки анатомии и степени развития плода, для выявления ВПР у плода с поздним их выявлением [2]. В сроки 16–20 нед осуществляют забор проб крови матери для проведения исследования не менее двух сывороточных маркеров:  $\alpha$ -фетопротеина (АФП) и ХГТ. Инвазивную диагностику состояния плода (амиоцентез, кордоцентез, биопсия хориона) проводят по показаниям после консультации генетика.
- Начиная с 20-й недели, при УЗИ проводят доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода. Частота проведения УЗИ составляет 1 раз в 4 нед.

- С 12-й недели беременности 1 раз в месяц — исследование гормонов фетоплацентарного комплекса (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол) и АФП. Оценка полученных результатов должна быть динамической, комплексной с использованием перцентильной оценки всех пяти параметров.
- Начиная с 26-й недели беременности, показано проведение кардиографического исследования с объективной оценкой показателей моторики матки и частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода.

#### **Опасность гипотиреоза для матери и плода**

Неадекватное лечение материнского гипотиреоза может вести к таким осложнениям беременности, как спонтанные выкидыши (19,8%), ранний токсикоз (33%), угроза прерывания беременности в различные сроки гестации (62%), железодефицитная анемия (66%), гестоз (11,2%), ФПН (70%), отслойка плаценты (5%), внутриутробная гибель плода (2–7%), послеродовые кровотечения (4,2%) [3, 4].

У плода трансплацентарный пассаж материнского тироксина в ранние сроки беременности может играть критическую роль в нормальном развитии мозга. Так, мы наблюдали проявления перинатальной энцефалопатии у 19,8% детей. Частота ante- и интранатальной гипоксии и асфиксии среди данного контингента новорожденных составила 19,6%, гипотрофия — 13,7%. Даже при рождении здоровыми 50% детей от матерей с недостаточно хорошо компенсированным гипотиреозом могут иметь нарушения полового созревания, снижение интеллектуальной функции, высокую заболеваемость. У детей, родившихся у матерей с повышенным содержанием АТ к тиреоидной пероксидазе, даже при нормальной функции ЩЖ возрастает риск задержки умственного развития.

### **Лечение гипотиреоза во время беременности**

Лечение гипотиреоза во время беременности сводят к назначению заместительной терапии тиреоидными гормонами (левотироксин натрия), причем сразу же после наступления беременности доза левотироксина натрия увеличивается примерно на 50 мкг/сут.

При гипотиреозе, впервые выявленном во время беременности (как манифестном, так и субклиническом) или при декомпенсации ранее существовавшего гипотиреоза, полную заместительную дозу левотироксина натрия назначают сразу, т.е. без постепенного ее увеличения.

Левотироксин натрия необходимо принимать на голодный желудок за 30–40 мин до еды. Учитывая, что некоторые лекарства могут значительно снижать биодоступность левотироксина натрия (например, карбонат кальция, препараты железа), прием любых других препаратов следует по возможности перенести на 4 ч после приема левотироксина натрия.

Исследования концентраций ТТГ и свободного  $T_4$  на фоне приема левотироксина натрия проводят каждые 8–12 нед. Содержание ТТГ при назначении тиреоидных гормонов изменяется очень медленно, поэтому

во время беременности окончательный подбор дозы левотироксина натрия проводят по концентрации свободного  $T_4$  в сыворотке крови, который должен находиться ближе к верхней границе лабораторной нормы.

При определении содержания свободного  $T_4$  у беременных, находящихся на заместительной терапии левотироксином натрия, перед забором крови для гормонального анализа не следует принимать препарат, поскольку в этом случае результаты исследования могут быть несколько завышены. При исследовании только ТТГ прием левотироксина натрия никак не отразится на результатах исследования.

Дозу левотироксина натрия на протяжении процесса гестации постепенно увеличивают, к концу беременности повышают на 30–50%.

Нет оснований отказываться от обязательного для всех беременных, проживающих в йоддефицитном регионе, приема профилактических физиологических (200 мкг/сут калия йодида) доз йода (пациентки с АИТ и изолированным носительством АТ к ЩЖ — не исключение).

### *Лечение угрозы прерывания беременности*

Лечение проводят по общепринятым схемам. Препараты из группы  $\beta$ -адреномиметиков (фенотерол, гексоприналин) при лечении угрозы прерывания у пациенток с гипотиреозом не противопоказаны.

### *Профилактика и лечение фетоплацентарной недостаточности*

Принимая во внимание высокий риск развития ФПН у пациенток с гипотиреозом, с профилактической целью целесообразно применять комплекс метаболической терапии в течение 21 дня во II и III триместре беременности.

При появлении клинико-лабораторных признаков ФПН лечение проводят в условиях акушерского стационара. Комплексное лечение ФПН включает инфузии вазоактивных, метаболических и улучшающих обменные процессы препаратов.

#### **Ингаляции гепарином**

При лечении ФПН у беременных с заболеваниями ЩЖ целесообразно применять ингаляции гепарина натрия. Преимущества метода заключаются в отсутствии коагуляционных (кровотечения, тромбоцитопения, симптом «рикошета») и инъекционных (гематомы, некрозы, абсцессы) осложнений, возможности длительного ее применения и отсутствии необходимости жесткого коагулологического контроля во время проведения терапии.

Показания:

- первичная ФПН;
- декомпенсированная форма ФПН;
- профилактика присоединения гестоза;
- наличие гестоза легкой и средней степени тяжести.



Учитывая непроницаемость плацентарного барьера для гепарина натрия, возможно его использование в любом сроке гестации.

Противопоказания:

- установленный дефект гемостаза (гемофилия);
- снижение содержания протромбина менее 50%;
- тромбоцитопения ниже 100 г/л;
- гипофибриногенемия менее 1 г/л.

Дозирование

Для профилактики присоединения гестоза: суточная доза — 250–300 Ед/кг, продолжительность курса — 5–7 дней, количество курсов — 2–3, интервалы между курсами — 2 дня.

При лечении ФПН и гестоза: суточная доза — 500–700 Ед/кг, продолжительность курса — 21–28 дней, количество курсов — 1–2, интервалы между курсами — 2–3 нед.

Ингаляции проводят 2 раза в сутки с интервалом 12 ч.

Для лечения анемии у беременных с гипотиреозом необходима комбинация железа, фолиевой кислоты и витаминов группы В, так как при гипотиреозе понижается кислотность желудочного сока и в условиях ахлоргидрии снижается всасывание вышеупомянутых витаминов и микроэлементов. Рекомендован препарат железа сульфат + фолиевая кислота + цианкобаламин (Ферро-Фольгамма) по 1 капсуле 3 раза в день, после еды. Продолжительность курса — 4 нед.

### *Показания к госпитализации*

- При выраженной угрозе прерывания беременности показана госпитализация в акушерский стационар для проведения терапии, направленной на пролонгирование беременности.
- При выявлении признаков ФПН — госпитализация в любые сроки гестации для обследования и лечения.
- На сроке 37–38 нед — госпитализация для тщательного наблюдения за состоянием плода, лечения акушерских осложнений и выбора оптимального срока и метода родоразрешения.

Подбор дозы левотироксина натрия в отсутствие гестационных осложнений не требует стационарного лечения и возможен амбулаторно.

### **Ведение родов у больных с гипотиреозом**

Течение родов при гипотиреозе часто осложняется несвоевременным излитием околоплодных вод, патологическим прелиминарным периодом, гипоксией плода, послеродовыми кровотечениями.

Для профилактики возможных аномалий родовой деятельности у данной категории пациенток целесообразно проводить программированные роды при абсолютной биологической готовности организма к родам:

- при необходимости в родах предоставить лечебный акушерский наркоз, провести адекватное обезболивание;

- при несвоевременном излитии околоплодных вод с целью родовозбуждения использовать препараты группы простагландинов или окситоцин, при выявлении слабости родовой деятельности своевременно применить окситоцин с целью родостимуляции в адекватных дозировках.

По нашим данным, частота послеродовых кровотечений у пациенток с гипотиреозом составляет 4,2% (при среднепопуляционных показателях 0,5%). Практически у каждой 10-й пациентки с гипотиреозом присутствует осложненное течение последового и раннего послеродового периода. В связи с этим особое значение приобретает профилактика кровотечения у данной категории беременных (ведение родов с подключением инфузионной системы, адекватное обезболивание, своевременное введение утеротонических препаратов).

### *Лактация*

Пациенткам с гипотиреозом лактация не противопоказана. После родов доза левотироксина натрия должна быть уменьшена до исходной. При наличии полноценной лактации потребность в левотироксине натрия может повышаться в среднем на 20%.

В послеродовом периоде у женщин с носительством АТ к ЩЖ может развиваться послеродовой тиреоидит. После необязательной фазы деструктивного гипертиреоза, протекающей в виде безболевого асимптомного тиреоидита (1–4-й месяц послеродового периода), примерно в 23% случаях наступает фаза стойкого гипотиреоза (5–7-й месяц послеродового периода). В этом случае назначается заместительная терапия левотироксином натрия по обычной схеме.

### **Прогноз**

Прогноз при гипотиреозе благоприятный. При впервые выявленном во время беременности гипотиреозе (особенно субклиническом) в послеродовом периоде возможна отмена тироксина с последующей ревизией диагноза.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Синдром гипотиреоза у беременных» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ

Кесарево сечение — хирургическая операция с целью извлечения плода и последа из матки после ее рассечения.

**МКБ-10: • O82** Роды одноплодные, родоразрешение посредством кесарева сечения • **O84.2** Роды многоплодные, полностью путем кесарева сечения.

## Эпидемиология

Частота кесарева сечения в Российской Федерации в 2004 г. составила 16,7%, в США 21–22%<sup>A</sup> [7, 31, 32].

## Профилактика

- Адекватное ведение беременности и родов.
- Рациональное ведение родов через естественные родовые пути при аномалиях родовой деятельности с использованием современных утеротонических, спазмолитических, обезболивающих средств<sup>A</sup> [4, 25].

## Скрининг

Своевременный учет и наблюдение за беременными, которые подлежат родоразрешению путем операции кесарева сечения, особенно с рубцом на матке после оперативных вмешательств.

## Классификация

- Абдоминальное кесарево сечение производят путем разреза передней брюшной стенки. Выполняют в качестве родоразрешающей операции и, реже, для прерывания беременности по медицинским показаниям при сроке 16–28 нед.
- Влагалищное кесарево сечение производят через переднюю часть свода влагалища (в настоящее время не применяют).
- Интраперитонеальное кесарево сечение производят в нижнем сегменте матки поперечным разрезом.
- Корпоральное кесарево сечение выполняют при:
  - ◇ выраженном спаечном процессе в нижнем сегменте матки после предыдущей операции;
  - ◇ выраженном варикозном расширении вен;
  - ◇ большом миоматозном узле;

- ◇ неполноценном рубце после предыдущего корпорального кесарева сечения;
  - ◇ полном предлежании плаценты с переходом ее на переднюю стенку матки;
  - ◇ недоношенном плоде и неразвернутом нижнем сегменте матки;
  - ◇ сросшейся двойне;
  - ◇ запущенном поперечном положении плода;
  - ◇ мертвой или умирающей больной, если плод живой;
  - ◇ условии, что хирург не владеет техникой кесарева сечения в нижнем сегменте матки.
- Истмико-корпоральное кесарево сечение производят при недоношенной беременности и неразвернутом нижнем сегменте матки.
  - Экстраперитонеальное кесарево сечение или кесарево сечение в нижнем сегменте матки с временной изоляцией брюшной полости показано при возможной или уже существующей инфекции, живом и жизнеспособном плоде и отсутствии условий для родоразрешения через естественные родовые пути. От этого способа практически отказались после введения в практику эффективных антибиотиков и в связи с частыми случаями повреждения мочевого пузыря и мочеточников.
- Оптимальным является кесарево сечение в нижнем сегменте матки поперечным разрезом<sup>А</sup> [1, 16, 30–32].

## Диагностика

### *Показания к операции кесарева сечения*

#### **Абсолютные показания**

Абсолютными показаниями выступают осложнения беременности и родов, при которых иной способ родоразрешения (даже с учетом плодоразрушающей операции) представляет смертельную опасность для матери:

- полное предлежание плаценты;
- тяжелые и среднетяжелые формы преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты при неподготовленных родовых путях;
- угрожающий разрыв матки;
- абсолютно узкий таз;
- опухоли и рубцовые сужения, препятствующие рождению плода.

В тех случаях когда возникают абсолютные показания к выполнению операции кесарева сечения, все остальные условия и противопоказания не учитывают.

#### **Относительные показания**

Относительные (со стороны матери и плода) показания возникают, если нельзя исключить возможность родоразрешения через естественные родовые пути, но с высоким риском перинатальной смертности и угрозой здоровью или жизни матери. В основе этой группы показаний

лежит принцип сохранения здоровья и жизни матери и плода, поэтому кесарево сечение производят с обязательным учетом условий и противопоказаний, определяющих сроки и метод операции.

### *Показания к операции во время беременности*

- Полное предлежание плаценты.
- Неполное предлежание плаценты с выраженным кровотечением.
- Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с выраженным кровотечением или наличием внутриутробной гипоксии.
- Несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения или других операций на матке.
- Два и более рубца на матке после кесарева сечения.
- Анатомически узкий таз II–IV степени сужения, опухоли или деформации костей таза.
- Состояние после операций на тазобедренных суставах и тазовых костях, позвоночнике.
- Пороки развития матки и влагалища.
- Опухоли органов малого таза, блокирующие родовые пути.
- Множественная миома матки больших размеров, дегенерация миоматозных узлов, низкое расположение узла.
- Тяжелые формы гестоза при отсутствии эффекта от терапии и неподготовленных родовых путях.
- Тяжелые экстрагенитальные заболевания.
- Рубцовые сужения шейки матки и влагалища после пластических операций ушивания мочеполовых и кишечно-влагалищных свищей.
- Состояние после разрыва промежности III степени при предшествующих родах.
- Выраженное варикозное расширение вен в области влагалища и вульвы.
- Поперечное положение плода.
- Сросшаяся двойня.
- Тазовое предлежание плода при массе плода более 3600 г и менее 1500 г или с анатомическими изменениями таза.
- Тазовое предлежание или поперечное положение одного плода при многоплодной беременности.
- Три и более плода при многоплодии.
- Хроническая внутриутробная гипоксия плода, гипотрофия плода, не поддающаяся медикаментозной терапии.
- Гемолитическая болезнь плода при неподготовленных родовых путях.
- Длительное бесплодие в анамнезе в сочетании с другими отягощающими факторами.
- Беременность, наступившая в результате использования вспомогательных технологий (экстракорпорального оплодотворения, искусственной инсеминации спермой) при осложненном акушерско-гинекологическом анамнезе.

- Переносная беременность в сочетании с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, неподготовленностью родовых путей и отсутствием эффекта от родовозбуждения.
- Экстрагенитальный рак и рак шейки матки.
- Обострение герпетической инфекции половых путей.

### *Показания к операции во время родов*

- Клинически узкий таз.
- Преждевременное излитие околоплодных вод и отсутствие эффекта от родовозбуждения.
- Аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной терапии.
- Острая внутриутробная гипоксия плода.
- Преждевременная отслойка нормально или низко расположенной плаценты.
- Угрожающий или начинающийся разрыв матки.
- Предлежание или выпадение петель пуповины.
- Неправильное вставление или предлежание головки плода (лобное, передний вид лицевого, задний вид высокого прямого стояния стреловидного шва).
- Состояние агонии или внезапная смерть роженицы при живом плоде.

### *Противопоказания к абдоминальному родоразрешению*

- Неудавшаяся попытка влагалищного родоразрешения (акушерские щипцы, вакуум-экстракция плода).
- Неблагоприятные состояния плода (внутриутробная гибель, глубокая недоношенность, длительно существующая внутриутробная гипоксия плода, при которой нельзя исключить мертворождение или раннюю смерть плода, уродства плода, несовместимые с жизнью).

Эти противопоказания имеют значение только в том случае, если операцию производят в интересах плода. При наличии показаний к кесареву сечению со стороны роженицы противопоказания не принимают во внимание.

### *Показания к консультации других специалистов*

- Анестезиолог: необходимость проведения абдоминального родоразрешения.
- Неонатолог-реаниматолог: необходимость проведения реанимационных мероприятий при рождении новорожденного со среднетяжелой и тяжелой асфиксией.

## **Лечение**

### *Цель лечения*

Эффективное родоразрешение с благоприятным прогнозом для матери и новорожденного.

## *Показания к госпитализации*

Наличие показаний для проведения операции кесарева сечения.

### **Условия для проведения кесарева сечения**

- Живой и жизнеспособный плод (не всегда выполнимо при абсолютных показаниях).
- Отсутствие симптомов инфекционного процесса в родах.
- Опорожненный мочевой пузырь.
- Выбор оптимального времени операции (не следует выполнять слишком поспешно или как «операцию отчаяния»).
- Присутствие врача, владеющего техникой операции, анестезиолога.
- Согласие беременной (роженицы) на операцию.

## *Лекарственная терапия*

Анестезиологическое пособие: общая многокомпонентная анестезия, регионарная анестезия.

## *Хирургическое лечение*

Этапы выполнения операции кесарева сечения в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом.

- Рассечение передней брюшной стенки: поперечный надлобковый разрез по Пфанненштилю (используют чаще всего), поперечный по Джоел-Кохен, продольный нижнесрединный разрез.
- Выявление и исправление ротации матки: выведение матки в срединное положение для исключения разреза по ребру матки и ранения сосудистого пучка.
- Вскрытие пузырно-маточной складки: после рассечения пузырно-маточной складки отслаивают брюшину не более чем на 1–1,5 см для исключения кровоточивости и образования гематом под складкой брюшины после операции.
- Рассечение матки: поперечное рассечение нижнего сегмента матки по Гусакову или Дерфлеру.
- Извлекать плод следует бережно, особенно при крупном или недоношенном плоде.
  - ◇ При головном предлежании ладонной поверхностью правой руки захватывают головку и поворачивают затылком кпереди, смещая головку кпереди. Ассистент слегка надавливает на дно матки, и головка выводится из матки.
  - ◇ При расположении головки высоко от линии разреза матки следует захватить ее рукой в области шеи плода и низвести книзу.
  - ◇ После выведения головки из матки ее захватывают ладонями обеих рук за щечно-височные области и осторожными тракциями постепенно извлекают оба плечика.
  - ◇ При чисто ягодичном предлежании плод извлекают за паховый сгиб, при ножном предлежании — за ножку, обращенную кпереди.

- ◇ При поперечном положении плода рукой, введенной в полость матки, отыскивают переднюю ножку, производят поворот плода и его извлечение. Головку выводят приемом, идентичным приему Морисо–Левре.

С целью профилактики гнойно-септических осложнений после перерезания пуповины внутривенно следует вводить один из антибиотиков широкого спектра действия из группы пенициллина и цефалоспоринов (ампициллин, цефазолин, цефотаксим по 1 г и др.) и продолжить их введение через 6 и 12 ч после операции<sup>А</sup> [5, 8, 11, 14, 16, 21, 22, 24].

Контроль за кровопотерей: после извлечения ребенка в мышцу матки вводят 1 мл 0,02% раствора метилэргометрина и приступают к внутривенному капельному введению окситоцина 5 ЕД, разведенного в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

- На углы разреза матки накладывают кровоостанавливающие зажимы<sup>В</sup> [3].
- Удаление последа: послед необходимо удалить сразу после извлечения ребенка потягиванием за пуповину или путем ручного отделения плаценты и выделения последа с последующим контролем стенок матки.
- Расширение цервикального канала: для беспрепятственного выделения лохий при проведении операции во время беременности необходимо произвести его расширение пальцем или расширителем Гегара.
- Ушивание раны на матке: наложение однорядного непрерывного викрилового (дексонового) шва на матку с прокалыванием слизистой оболочки, перитонизация за счет пузырьно-маточной складки брюшины с использованием однорядного непрерывного викрилового (дексонового) шва<sup>А</sup> [6, 9, 17, 18, 23].
- Ушивание передней брюшной стенки:
  - ◇ при продольном ее рассечении брюшину и мышцы ушивают непрерывным дексоновым или викриловым швом, апоневроз — отдельными викриловыми или капроновыми швами, подкожную клетчатку — отдельными рассасывающимися швами, на кожу накладывают отдельные капроновые или шелковые швы;
  - ◇ при поперечном ее рассечении брюшину и мышцы ушивают непрерывным дексоновым или викриловым швом, апоневроз — непрерывным обвивным максоновым или полидиоксаноновым швом, для его укрепления в центре накладывают реверденовский шов, на подкожную клетчатку накладывают отдельные швы (дексоновые, викриловые, дермалоновые, этилоновые), на кожу — непрерывный внутрикожный шов (дермалоновый, этилоновый), отдельные швы, хирургические скобки<sup>А</sup> [7, 10, 19, 26–29].

### *Осложнения операции*

- Хирургические: продление разреза на матке в сторону параметрия и повреждение сосудистых пучков, ранение мочевого пузыря, мочеточ-



ника, кишечника, ранение предлежащей части плода, прошивание мочевого пузыря, пришивание верхнего края раны нижнего сегмента матки к ее задней стенке, внутренние и наружные кровотечения, гематомы различной локализации.

- Анестезиологические: аортокавальный синдром, аспирационный синдром (синдром Мендельсона), неудавшаяся попытка интубации трахеи.
- Послеоперационные гнойно-септические: субинволюция матки, эндометрит, перитонит, сепсис, тромбофлебит, тромбоз глубоких вен<sup>А</sup> [3, 6].

### **Обучение пациентки**

Родильницу необходимо обучить уходу за молочными железами, наружными половыми органами, контролю функций мочевого пузыря и кишечника.

### **Дальнейшее ведение пациентки**

При гладком течении послеоперационного периода через несколько часов после операции больным рекомендуют поворачиваться в постели, на 2-е сутки ходить. На 5-е сутки проводят УЗИ для оценки размеров матки, ее полости, состояния швов после кесарева сечения, обнаружения гематом. На 6–7-е сутки снимают швы с передней брюшной стенки. На 9–10-е сутки выписывают домой.

### **Прогноз**

По данным Минздрава РФ (2004), при частоте кесарева сечения 16,7% летальность составила 0,08%. Умершие после кесарева сечения составили более 50% от всех случаев материнских смертей.

Показатель перинатальной смертности составил 11,4 на 1000 родившихся живыми и мертвыми, при этом соотношение мертворождаемости и ранней неонатальной смертности 1:1 (53 и 47% соответственно).

#### **Рекомендуемая литература**

Абрамченко В.В., Ланцев Е.А. Кесарево сечение. — СПб. : Медицина, 1991.

Акушерство / под ред. Г.М. Савельевой. — М. : Медицина, 2000.

Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абубакирова и др. — М. : 2000.

Кесарево сечение / под ред. В.И. Краснопольского. — М.: Медицина, 1997.

Кесарево сечение в снижении перинатальной смертности и заболеваемости / Г.М. Савельева, Ю.М. Блошанский, Л.Г. Сичинава и др. // Акуш. и гин. — 1989. — № 3. — С. 9–13.

*Кулаков В.И., Чернуха Е.А.* Дискуссионные вопросы кесарева сечения : Материалы VI Рос. форума «Мать и Дитя». — 2004. — С. 109–112.

*Кулаков В.И., Чернуха Е.А., Комиссарова Л.М.* Кесарево сечение. — М.: Триада-Х, 2004.

*Ланцев Е.А., Абрамченко В.В., Бабаева В.А.* Эпидуральная аналгезия и анестезия в акушерстве. — Екатеринбург, 1996.

*Логутова Л.С.* Оптимизация кесарева сечения (медицинские и социальные аспекты) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996.

Оперативное акушерство / под ред. В.Е. Радзинского. — М. : УДН, 2002.

*Персианинов Л.С., Чернуха Е.А., Комиссарова Л.М.* Экстраперитонеальное кесарево сечение // Акуш. и гин. — 1977. — № 5. — С. 34–38.

*Расстригин Н.Н.* Анестезия в акушерстве и гинекологии. — М., 1978.

*Слепых А.С.* Абдоминальное родоразрешение. — М.; Л., 1986.

*Старостина Т.А., Фролова О.Г.* Летальность после операции кесарева сечения // Акуш. и гин. — 1989. — № 3. — С. 22–24.

*Стрижаков А.Н., Лебедев В.А.* Кесарево сечение в современном акушерстве. — М., 1998.

*Фролова О.Г., Токова З.З.* Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы и репродуктивного здоровья // Акуш. и гин. — 2005. — № 1. — С. 3–6.

*Чернуха Е.А.* Кесарево сечение — настоящее и будущее // Там же. — 1997. — № 5. — С. 22–28.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Кесарево сечение» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ЭНДОМЕТРИТ

Эндометрит — воспаление слизистой оболочки матки полимикробной этиологии. Эндометрит во время родов (хориоамнионит) — полимикробная инфекция плодных оболочек и амниотической жидкости.

**МКБ-10: • O86** Другие послеродовые инфекции • **N71.0** Острая воспалительная болезнь.

## Этиология

Полимикробное заболевание, которое может быть вызвано стафилококками, стрептококками, грамотрицательными палочками семейства *Enterobacteriaceae* и неспорообразующими анаэробами; редко микоплазмами, хламидиями, вирусами. Наиболее частые возбудители — условно-патогенные аэробные и анаэробные бактерии.

## Эпидемиология

Частота встречаемости эндометрита после самопроизвольных физиологических родов — 1–5%, после патологически протекающих — 4–6%, после операции кесарева сечения — свыше 12%. Хориоамнионит развивается у 0,78–1% женщин. У каждой 5-й роженицы хориоамнионит переходит в послеродовой эндометрит.

## Профилактика

Необходимо выделять группу риска развития эндометрита. К ней относят беременных с обострением или хроническими инфекционными заболеваниями; рожениц, оперированных в экстренном порядке при длительности родов более 15 ч и/или безводном промежутке свыше 6 ч.

Необходимо профилактическое применение антибиотиков при кесаревом сечении (внутривенное введение антибиотика после пережатия пуповины и использование короткого курса — через 6 и 12 или 12 и 24 ч), после ручного обследования послеродовой матки, при безводном промежутке 12 ч и более.

Для профилактики используют пенициллины широкого спектра действия и цефалоспорины. Целесообразно их сочетание с метронидазолом, линкомицином, клиндамицином (воздействие на неспорообразующие анаэробы)<sup>А</sup> [2, 4, 8, 10–12, 15, 17, 18].

## Скрининг

С целью выявления родильниц с субинволюцией матки, составляющих группу риска развития послеродового эндометрита, проводят ультразвуковое исследование на 3–5-е сутки после родоразрешения.

## Классификация

Выделяют 3 клинические формы эндометрита:

- легкую;
- средней тяжести;
- тяжелую.

## ДИАГНОСТИКА

### Анамнез и физикальное обследование

- Легкая форма — заболевание начинается на 5–12-й день послеродового периода. Признаки интоксикации отсутствуют. Общее состояние больных в течение 24 ч существенно не ухудшается. Сон и аппетит хорошие. Головных болей нет. Матка несколько увеличена, чувствительна при пальпации. Лохии в течение длительного времени остаются кровяными. Под влиянием лечения температура тела снижается в течение 2–3 дней, болезненность матки при пальпации исчезает через 1–2 дня, характер лохий нормализуется на 2–3-и сутки.
- Среднетяжелая форма — заболевание развивается на 2–7-е сутки послеродового периода. Клинические проявления более выражены. Отмечается умеренная интоксикация. Матка увеличена, болезненна при пальпации. Лохии мутные, кровянисто-гнойные, иногда со зловонным запахом. На фоне лечения симптомы заболевания постепенно исчезают в течение 8–10 дней. Высокая температура сохраняется 5–7 дней и переходит в конце заболевания в субфебрильную.
- Тяжелая форма — заболевание начинается на 2–3-и сутки послеродового периода преимущественно у женщин после кесарева сечения. Общая интоксикация выражена. Состояние больных в течение 24 ч не улучшается, возможна отрицательная динамика. Для клинической картины характерны головная боль, слабость, тахикардия с ЧСС более 110 в минуту, повышение температуры тела с ознобом, нарушения сна, аппетита, сухость во рту, парез кишечника, снижение диуреза, боли внизу живота. Матка увеличена, выраженно болезненна при пальпации. Лохии гнойные, с ихорозным запахом.

В настоящее время на фоне профилактического введения антибиотиков и ИТГ часто возникают стертые формы эндометрита. При данных формах клиническая картина не отражает тяжесть состояния родильницы. Первые симптомы заболевания появляются в течение 1–7-х суток. Клинические данные и результаты лабораторных тестов соответствуют легкой форме течения эндометрита. При бимануальном исследовании

матка безболезненна и не увеличена в размерах, что связано с перегибом матки по области послеоперационного шва. Отек области послеоперационного шва и перегиб матки способствуют задержке кровяных сгустков в ее полости и созданию условий для постоянной резорбции бактериальных и тканевых токсинов. После ослабления терапии при этом варианте заболевания быстро наступает генерализация инфекции.

Хориоамнионит развивается при безводном промежутке более 24 ч или при наличии у роженицы бактериального вагиноза. Характерны: ухудшение общего состояния роженицы, повышение температуры тела, озноб, тахикардия, болезненность матки при пальпации, гнойные выделения из половых путей. Заболевание может протекать бессимптомно, но приводит к внутриутробному инфицированию плода (проявляется тахикардией у плода).

### Специальные методы исследования

Исследования 1, 2, 3, 5 проводят всем больным, 4, 6 — при наличии технических возможностей и при сомнении в постановке диагноза.

1. Термометрия. При легкой форме повышение температуры тела до 38–38,5 °С, при тяжелой форме — температура выше 39 °С.
2. Клинический анализ крови. При легкой форме количество лейкоцитов —  $9-12 \times 10^9/\text{л}$ , определяют незначительный нейтрофильный сдвиг формулы белой крови влево; СОЭ 30–55 мм/ч. При тяжелой форме количество лейкоцитов достигает  $10-30 \times 10^9/\text{л}$ , обнаруживают нейтрофильный сдвиг влево, токсическую зернистость лейкоцитов; СОЭ — 55–65 мм/ч.
3. УЗИ матки. Проводят всем родильницам после самопроизвольных родов или кесарева сечения на 3–5-е сутки. Объем матки и ее переднезадний размер увеличены. Определяют плотный фибринозный налет на стенках матки, наличие газа в ее полости и в области лигатур.
4. Гистероскопия. Выделяют 3 варианта течения эндометрита по степени интоксикации организма и локальным проявлениям:
  - ◇ эндометрит (белесоватый налет на стенках матки вследствие фибринозного воспаления);
  - ◇ эндометрит с некрозом децидуальной ткани (структуры эндометрия черного цвета, тяжистые, несколько выбухающие над стенкой матки);
  - ◇ эндометрит с задержкой плацентарной ткани, чаще встречается после родов (бугристая структура с синеватым отливом резко контурирует и выделяется на фоне стенок матки).
 У ряда больных диагностируют дефект ткани в виде ниши или хода — признак частичного расхождения швов на матке<sup>с</sup> [21, 22].
5. Бактериологическое исследование аспирата из полости матки с определением чувствительности к антибиотикам. Преобладают неспорообразующие анаэробы (82,7%) и их ассоциации с аэробными

микроорганизмами. Анаэробная флора высокочувствительна к метронидазолу, клиндамицину, линкомицину, аэробная — к ампициллину, карбенициллину, гентамицину, цефалоспорином.

6. Определение кислотно-основного состояния лохий. Для эндометрита характерны  $\text{pH} < 7,0$ ,  $\text{pCO}_2 > 50$  мм рт. ст.,  $\text{pO}_2 < 30$  мм рт. ст. Изменение этих показателей предшествует клиническим проявлениям заболевания<sup>с</sup> [19, 20, 23].

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с послеродовым параметритом, пельвиоперитонитом, метротромбофлебитом, тромбофлебитом вен таза.

- Послеродовой параметрит — воспаление ретроперитонеальной фиброзно-жировой клетчатки малого таза. Заболевание начинается на 10–12-е сутки послеродового периода с озноба и повышения температуры до 39–40 °С. Родильница жалуется на тупую боль в нижних отделах живота. Через 2–3 дня после начала заболевания пальпируют инфильтрат между боковой поверхностью матки и стенкой таза тестоватой или плотной консистенции, умеренно болезненный, неподвижный. Боковой свод уплощен. При одностороннем параметрите матка смещена в противоположную сторону от локализации процесса, при двустороннем — вверх и кпереди. При распространении инфильтрата кпереди его пальпируют над паховой связкой, при перкуссии верхних передних остей подвздошных костей определяют приглушение перкуторного звука. Переход воспаления на околопузырную клетчатку приводит к его распространению по задней поверхности передней брюшной стенки к пупку. Из верхнего отдела параметрия инфильтрат может распространиться до почек.
- Послеродовой пельвиоперитонит — воспаление брюшины, ограниченное полостью таза. Преобладают местные симптомы заболевания. Начало заболевания напоминает клинику разлитого перитонита: возникает остро, сопровождается лихорадкой, ознобом, резкими болями внизу живота, тошнотой, рвотой, вздутием и напряжением живота. Через 1–2 дня состояние родильницы улучшается, вздутие живота ограничивается нижней половиной. На передней брюшной стенке на границе между воспаленной и здоровой частями брюшной полости определяют поперечную борозду. При влагалищном исследовании в первые дни заболевания отмечают только уплотнение и болезненность заднего свода; затем позади матки появляется выпот, выпячивающий задний свод в виде купола и имеющий сначала тестоватую, затем плотнoэластическую консистенцию. Выпот смещает матку кпереди и вверх. Заболевание длится 1–2 мес.
- Метротромбофлебит — поражение вен матки. Возникают тахикардия до 100 и более в минуту, субинволюция матки, болезненность в области ребер матки при пальпации; при влагалищном исследовании

определяют болезненные тяжи на матке. Кровяные выделения из половых путей длительные, обильные.

- Тромбофлебит вен таза — развивается в конце 2-й недели послеродового периода. Отмечается субинволюция матки. При влагиалищном исследовании пораженные вены пальпируют в основании широкой связки и на боковой стенке таза в виде болезненных, плотных и извитых тяжей.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Цель лечения

Удаление возбудителя, купирование симптомов заболевания, нормализация лабораторных показателей и функциональных нарушений, профилактика осложнений заболевания.

### Показания к госпитализации

Появление клинических и лабораторных признаков эндометрита.

### Немедикаментозное лечение

- Постельный режим.
- Холод на низ живота.
- Воздействие на очаг инфекции (см. Хирургическое лечение)
- Физиотерапия в стадии ремиссии:
  - ◇ лекарственный электрофорез;
  - ◇ магнитотерапия;
  - ◇ ультрафонофорез мазей;
  - ◇ ультрафиолетовое облучение;
  - ◇ диадинамические токи;
  - ◇ местная дарсонвализация.

### Медикаментозное лечение

Основной компонент — антибактериальная терапия. Необходимо раннее назначение антибиотиков широкого спектра действия.

При легкой и среднетяжелой формах эндометрита проводят антибактериальную монотерапию. Используют цефалоспорины: цефокситин по 2 г через каждые 6 ч в/в, цефтазидим по 1 г через каждые 8 ч в/в.

При подозрении на энтерококковую инфекцию предпочтение отдают антибиотикам пенициллинового ряда: ампициллин по 3 г через 6 ч в/м.

При тяжелой форме эндометрита целесообразно использование комбинации антибиотиков:

- клиндамицин по 600–900 мг каждые 8 ч + гентамицин по 1,5 мг/кг каждые 8 ч в/в;
- метронидазол по 500 мг каждые 6–8 ч в/в + гентамицин по 1,5 мг/кг каждые 8 ч в/в.

Эффективны цефалоспорины III поколения:

- цефтазидим по 1 г каждые 8 ч или по 2 г через 12 ч в/в или в/м;
- цефоперазон 1–2 г в/м каждые 12 ч, в/в медленно в виде раствора 100 мг/мл, максимальная разовая доза 2 г<sup>A</sup> [1–3, 5, 7, 9, 20].

## Лечение хориоамнионита

Необходимо комбинированное использование препаратов, воздействующих на аэробную и анаэробную микрофлору:

- ампициллин по 2 г в/в каждые 6 ч в сочетании с гентамицином (1,5 мг/кг в/м каждые 8 ч) и метронидазолом (500 мг в/в каждые 6 ч);
- сочетание цефалоспоринов I и II поколения (цефалексин 250–500 мг каждые 6–12 ч в/в, цефазолин 1 г в/в 2 раза в сутки, цефокситин 1–2 г каждые 8 ч в/в, в/м) с клиндамицином (по 600–900 мг в/в каждые 8 ч)<sup>B</sup> [6, 13, 14, 16].

Эффективно использование цефалоспоринов III поколения (см. выше).

Для профилактики кандидоза и дисбактериоза применяют:

- нистатин по 500 000 ЕД 4 раза в сутки внутрь;
- леворин по 250 000 ЕД 4 раза в сутки внутрь.

Для предупреждения аллергических реакций на фоне антибактериальной терапии показаны антигистаминные препараты:

- хлоропирамин по 0,025 г 2 раза в сутки внутрь или 2% раствор по 1 мл 1–2 раза в сутки в/м;
- дифенгидрамин по 0,05 г 2 раза в сутки внутрь или 1% раствор по 1 мл 1–2 раза в сутки в/м;
- прометазин по 0,025 г 2 раза в сутки внутрь или 2,5% раствор по 1 мл 1–2 раза в сутки в/м.

Необходимо проводить инфузионную терапию. Соотношение между коллоидными и кристаллоидными растворами должно быть 1:1 (400 мл раствора оксигилированного крахмала, 200 мл плазмы крови, 400 мл 10% раствора глюкозы, 250 мл раствора Рингера. Общий объем инфузии 1250 мл/сут).

## Хирургическое лечение

Для воздействия на очаг инфекции используют вакуум-аспирацию послеродовой матки и промывание антисептическими растворами. Данные мероприятия необходимо проводить на фоне антибактериальной, инфузионной, детоксикационной терапии.

## Показания к консультации других специалистов

Перед проведением хирургического лечения необходима консультация анестезиолога.



## **ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ**

Родильницу необходимо информировать, что при ухудшении общего самочувствия, нарушении сна, аппетита, повышении температуры, появлении выделений с неприятным запахом необходимо немедленно обратиться к врачу.

## **ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ**

Наблюдение в женской консультации в течение 3 мес после клинического выздоровления и снятие с учета.

## **ПРОГНОЗ**

Хориоамнионит у каждой 4-й роженицы переходит в послеродовой эндометрит. Эндометрит чаще протекает в легкой форме и заканчивается выздоровлением, однако может быть причиной несостоятельности швов на матке с последующим перитонитом или сепсисом.

Полный список литературы к клинической рекомендации «Гнойно-септические заболевания. Эндометрит» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).

# ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ПОСЛЕРОДОВОЙ МАСТИТ

Послеродовой мастит — воспалительное заболевание молочной железы бактериального характера, развивающееся после родов и связанное с процессом лактации.

**МКБ-10: • O91** Инфекции молочной железы, связанные с деторождением.

## Эпидемиология

Мастит преимущественно возникает у первородящих старше 30 лет. У 90% больных поражается одна молочная железа.

## Профилактика

Следует проводить правильный уход за молочными железами и контролировать технику кормления ребенка. Необходимы своевременное распознавание и лечение трещин сосков и лактостаза<sup>С</sup> [4, 6].

## Классификация

Послеродовой мастит классифицируют по стадиям.

- Патологический лактостаз (латентная стадия мастита).
- Серозный мастит.
- Инфильтративный мастит.
- Гнойный мастит.
  - ◇ Инфильтративно-гнойный (диффузный, узловый).
  - ◇ Абсцедирующий (фурункулез ареолы, абсцесс ареолы, абсцесс в толще железы, ретромаммарный абсцесс).
  - ◇ Флегмонозный (гнойно-некротический).
- Гангренозный.

## Диагностика

### *Анамнез и физикальное обследование*

Больные жалуются на познобливание или озноб, слабость, головные боли, нарушение сна, аппетита, боли в молочной железе, увеличение ее размеров. Клиническая картина заболевания зависит от стадии послеродового абсцесса.

- Патологический лактостаз развивается на 2–6-е сутки после родов. Общее самочувствие изменяется мало. Температура тела повышается

до 38–38,5 °С. Возникают равномерное нагрубание и болезненность молочных желез при пальпации. Без стадии лактостаза мастит развивается редко, но между лактостазом и первыми проявлениями серозного мастита может пройти от 8 до 30 сут, т.е. лактостаз — латентная стадия мастита.

- Серозный мастит начинается остро. Ухудшается общее состояние больной. Развиваются головная боль, слабость, познабливание или озноб; температура тела повышается до 38 °С. Появляются постепенно усиливающиеся боли в молочной железе, особенно при кормлении. Кожа в области поражения слегка или умеренно гиперемирована. Молочная железа увеличивается в объеме, при пальпации определяют уплотненные участки овальной формы, плотноэластической консистенции, умеренно болезненные. Длительность данной стадии составляет 1–3 сут. При неадекватном лечении серозный мастит переходит в инфильтративный.
- При инфильтративном мастите у больной сохраняется лихорадка, сон и аппетит нарушены. В молочной железе происходят более выраженные изменения: под измененным участком кожи пораженной молочной железы пальпируется плотный малоподвижный инфильтрат, увеличиваются регионарные подмышечные лимфатические узлы. Длительность данной стадии равна 4–5 сут и если инфильтрат не рассасывается, происходит его нагноение.
- Гнойный мастит. Общее состояние больной тяжелое. Отмечают озноб, повышение температуры тела до 39 °С и выше, жалобы на плохой сон, потерю аппетита. Очертания пораженной молочной железы изменяются в зависимости от локализации и степени распространенности процесса, кожа железы резко гиперемирована, пальпация ее болезненна. Увеличиваются и становятся болезненными при пальпации подмышечные лимфатические узлы.
  - ❖ Преобладающая форма гнойного мастита — инфильтративно-гнойная (в 60% случаев). Диффузная форма характеризуется гнойным пропитыванием тканей без явного абсцедирования. При узловой форме образуется изолированный округлый инфильтрат без образования абсцесса.
  - ❖ Абсцедирующий мастит развивается реже.
  - ❖ Флегмонозный мастит представляет собой обширное диффузное гнойное поражение молочной железы. Он формируется у каждой 6–7-й больной с гнойным маститом и характеризуется очень тяжелым течением. Отмечают резкое ухудшение общего состояния, повторный озноб, повышение температуры тела выше 40 °С. Возможна генерализация инфекции с переходом в сепсис.
- Гангренозный мастит — крайне редкая и очень тяжелая форма заболевания. Наряду с местными проявлениями определяют признаки выраженной интоксикации (обезвоживание, гипертермия, тахикардия, тахипноэ).

В настоящее время для мастита характерно позднее начало, после выписки женщины из родильного дома. Часто выявляют субклинические, стертые формы заболевания, характеризующиеся невыраженностью или отсутствием отдельных симптомов.

### *Лабораторно-инструментальные исследования*

- Общий анализ крови: лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево, нарастание скорости оседания эритроцитов (СОЭ).
- Бактериологическое исследование молока с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам. Исследование желательно проводить до начала антибактериальной терапии. Молоко для исследования берут из пораженной и здоровой молочных желез. Необходимо количественно определять бактериальную обсемененность молока, поскольку диагностический критерий мастита — наличие в молоке  $5 \times 10^2$  КОЕ/мл.
- УЗИ молочных желез: для серозного мастита характерны загущенность рисунка ткани, лактостаз; для инфильтративного мастита — участки гомогенной структуры, окруженные зоной воспаления, лактостаз; для гнойного мастита — расширенные протоки и альвеолы, с зоной инфильтрации вокруг («пчелиные соты»); для абсцедирующего мастита — полость с неровными краями и перемычками, окруженная зоной инфильтрации<sup>c</sup> [7, 8].

### *Показания к консультации других специалистов*

Консультация хирурга и анестезиолога показана в связи с необходимостью хирургического лечения гнойного и флегмонозного мастита.

### *Дифференциальная диагностика*

Редко послеродовой мастит необходимо дифференцировать с мастопатией и раком молочной железы, которые, как правило, имеют длительный анамнез, в отличие от лактационного мастита, возникающего непосредственно после родов.

## **Лечение**

### *Цель лечения*

- Эрадикация возбудителя, купирование симптомов заболевания, нормализация лабораторных показателей и функциональных нарушений.
- Профилактика осложнений заболевания.

### *Показания к госпитализации*

Появление клинических и лабораторных признаков мастита.

### *Немедикаментозное лечение*

Во время заболевания независимо от клинической формы вскармливание ребенка как больной, так и здоровой грудью недопустимо.

Необходимо использовать повязку, подвешивающую молочную железу, и сухое тепло на область поражения.

#### Физиотерапия

- При серозном мастите используют микроволны дециметрового или сантиметрового диапазона, ультразвук, УФ-лучи; при инфильтративном мастите показаны те же физические факторы, но с увеличением тепловой нагрузки.
- При гнойном мастите после хирургического лечения вначале используют электрическое поле УВЧ в слаботепловой дозе, затем УФ-лучи в субэритемной и слабоэритемной дозах.

#### Лекарственная терапия

- Следует при помощи ЛС тормозить или подавлять лактацию.
  - ◇ При серозном и инфильтративном мастите прибегают к торможению лактации, а при отсутствии эффекта от терапии в течение 2–3 сут подавляют ее. На подавление лактации необходимо получить согласие родильницы.
  - ◇ При гнойном мастите лактацию всегда необходимо подавлять.
  - ◇ В зависимости от выраженности клинической картины заболевания и выраженности лактации используют каберголин в дозе 0,25 мг каждые 12 ч в течение 2 сут или бромокриптин по 2,5 мг 2–3 раза в сутки курсом 2–14 дней.
- Антибактериальная терапия.
  - ◇ Препараты выбора — пенициллины (например, оксациллин в дозе 4 г/сут в/в, в/м или внутрь).
  - ◇ Эффективны цефалоспорины I–III поколений.
    - Цефалотин в дозе 4–6 г/сут в/в или в/м.
    - Цефазолин в дозе 4–6 г/сут в/в или в/м.
    - Цефуроксим в дозе 4–6 г/сут в/в или в/м.
    - Цефотаксим в дозе 4–6 г/сут в/в или в/м.
    - Цефалексин в дозе 2 г/сут в/в или в/м.
  - ◇ При аллергии к пенициллинам и цефалоспорином используют линкомицин в дозе 1,8 г/сут в/в, в/м.
  - ◇ Эффективны аминогликозиды: гентамицин в дозе 0,12–0,24 г/сут в/м, амикацин в дозе 0,9 г/сут в/в или в/м, сизомицин в дозе 3 мг/кг массы тела в сутки в/в или в/м, тобрамицин в дозе 3 мг/кг массы тела в сутки в/в или в/м.
- Лекарственные средства, повышающие специфическую иммунную реактивность и неспецифическую защиту организма.
  - ◇ Антистафилококковый иммуноглобулин человека по 100 МЕ через день в/м, курсом 3–5 инъекций.
  - ◇ Стафилококковый анатоксин по 1 мл с интервалом 3–4 дня, на курс 3 инъекции.
  - ◇ Иммуноглобулин человеческий нормальный в дозе 0,4–1 г/кг массы тела в/в капельно ежедневно в течение 1–4 дней<sup>B</sup> [1, 3–5, 7].

## *Хирургическое лечение*

При гнойном мастите показано оперативное лечение: необходимо производить широкое вскрытие гнойного очага при минимальной травматизации молочных протоков. Применяют радиальный разрез от границы околососкового кружка к периферии. Тупым путем разрушают перемычки между пораженными дольками, эвакуируют гной, удаляют некротические ткани. В рану вводят дренаж. При флегмонозном и гангренозном мастите иссекают и удаляют некротизированные ткани<sup>С</sup> [8, 10].

## **Обучение больной**

Необходимо обучить родильницу правильному уходу за молочными железами, сцеживанию молока, технике кормления ребенка.

## **Дальнейшее ведение больной**

Вопрос о возобновлении грудного вскармливания после перенесенного мастита следует решать индивидуально в зависимости от тяжести процесса и результатов бактериологического исследования грудного молока.

## **Прогноз**

Течение заболевания характеризуется большим числом гнойных форм, резистентностью к лечению, обширностью поражения молочных желез. При флегмонозном мастите возможна генерализация инфекции с переходом в сепсис.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Гнойно-септические заболевания. Послеродовой мастит» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) — антропонозная инфекция, характеризующаяся прогрессирующим поражением иммунной системы, приводящим к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и смерти от вторичных заболеваний. Возбудитель относится к семейству ретровирусов (*Retroviridae*), подсемейству медленных вирусов (*Lentivirus*).

К июню 2006 г. в России зарегистрировано более 350 тыс. ВИЧ-инфицированных, среди них 34% — женщины, из которых 84% — в возрасте 15–30 лет. Количество выявленных ВИЧ-инфицированных среди беременных составило 115 на 100 000 обследованных. Вследствие этого постоянно увеличивается количество детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Поэтому проблема профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку приобретает в России важное не только медицинское, но и государственное значение.

**МКБ-10: • O98.9** Инфекционные и паразитарные болезни матери, осложняющие беременность, деторождение или послеродовой период, неуточненные.

## Эпидемиология

Инфицирование ВИЧ может происходить следующими путями:

- половым (при гетеросексуальных и гомосексуальных контактах);
- инъекционным (при введении наркотиков общими иглами и шприцами);
- инструментальным (при использовании необеззараженного медицинского инструментария: эндоскопов, хирургических инструментов, гинекологических зеркал, стоматологических боров, а также перчаток и т.д.);
- гемотранфузионным (при переливании зараженной донорской крови или ее компонентов);
- трансплантационным (при пересадке донорских органов, искусственной инсеминации спермой донора, пребывающего в периоде серонегативного «окна»);
- профессиональным (заражение медицинских работников через поврежденную кожу и слизистые оболочки при контакте с инфицированной кровью или другими выделениями ВИЧ-инфицированных);

■ перинатальным (вертикальным — передача от матери ребенку во время беременности и родов, горизонтальным — во время кормления грудью, а также передача ВИЧ от инфицированного ребенка здоровой женщине, кормящей его грудью).

Основные пути распространения инфекции в мире — половой, инъеционный и перинатальный.

Передача вируса от инфицированной матери ребенку может происходить:

■ антенатально (трансплацентарно, через амниотические оболочки и околоплодные воды, при диагностических инвазивных манипуляциях);

■ интранатально (во время родов);

■ постнатально (в период грудного вскармливания).

Внутриутробное инфицирование ВИЧ может произойти в любой срок беременности: ВИЧ был выделен из тканей 10–15-недельных абортусов, амниотической жидкости в I и II триместрах беременности, из плацентарной ткани после своевременных родов. Свидетельством внутриутробной передачи (начиная с 8 нед беременности) могут служить обнаружение ВИЧ-1 и вирусных антигенов (p24) в плодных пробах и плацентарной ткани; выделение вируса у некоторых инфицированных младенцев при рождении, что предполагает передачу его до рождения; факт очень раннего развития заболевания некоторых инфицированных новорожденных, позволяющий предположить, что они приобрели инфекцию внутриутробно. При инфицировании эмбриона в I триместре беременность чаще всего самопроизвольно прерывается, а при инфицировании в более поздние сроки пролонгируется. Внутриутробное инфицирование происходит преимущественно в поздние сроки беременности, незадолго до родов [1].

Однако наиболее часто ВИЧ передается во время родов. Этот вывод основан на отсутствии синдрома дисморфизма, связанного с ВИЧ, и проявлений инфекции ВИЧ при рождении, а также на наблюдении, что 50% детей, у которых ВИЧ не выявлен в первую неделю жизни, действительно оказываются инфицированными при более поздних проверках. На долю грудного вскармливания следует отнести около 20% от всех случаев инфицирования детей.

Ежегодно в мире от больных матерей инфицируются около 600–800 тыс. новорожденных, общее число детей с ВИЧ/СПИДом превысило 3 млн, около 500 тыс. детей ежегодно умирают от ВИЧ/СПИДа [2].

Уровень перинатальной трансмиссии ВИЧ колеблется:

■ от 24 до 40% в развивающихся странах при грудном вскармливании и отсутствии других мер профилактики;

■ от 2 до 10% в развитых странах при проведении комплекса профилактических мероприятий.

Причина, по которой вертикальная передача ВИЧ-инфекции происходит не всегда, — сложность и многообразие факторов, способствующих передаче вируса от матери ребенку. Это различные патологические



состояния матери и плода, нарушение защитной функции плаценты, особенности течения родов.

Безусловно, имеет значение общее состояние здоровья матери. Отрицательно влияют употребление наркотиков, алкоголя, беспорядочные половые связи во время беременности, неполноценное питание. Риск перинатального инфицирования возрастает при острой стадии ВИЧ-инфекции и прогрессировании заболевания, когда отмечают высокий уровень вирусии — более 10 000 копий в 1 мл. Показано, что свыше половины женщин передали инфекцию при уровне вирусной нагрузки более 50 000 копий в 1 мл. Риск возрастает при снижении количества CD4-лимфоцитов менее 500 в 1 мл крови, а также при наличии у матери экстрагенитальной патологии (заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет) и заболеваний, передающихся половым путем.

Определенное значение имеют генотип и фенотип вируса. Установлен целый ряд подтипов ВИЧ-1 с различными географическими зонами распространения. При инфицировании ВИЧ-2 частота вертикальной трансмиссии значительно ниже.

Важное значение придают состоянию плаценты, ее целостности, наличию повреждения клеток и чувствительности клеток к вирусу. Доказана корреляция между увеличением частоты передачи ВИЧ и наличием хориоамнионита, плацентарной недостаточности, а также в случае преждевременной отслойки плаценты и кровотечения.

Необходимо учитывать гестационный возраст плода при рождении: инфицирование недоношенных детей выше. ВИЧ-инфекция может быть причиной преждевременных родов при антенатальном варианте инфицирования. В родах недоношенный ребенок также подвержен большому риску в связи с незрелостью иммунной системы. Нарушение целостности кожных покровов и слизистых оболочек новорожденного — дополнительный фактор риска.

Аномалии родовой деятельности, продолжительность родов более 12 ч, безводный период более 4 ч, большое количество влагалищных исследований, применение амниотомии, эпизиотомии, перинеотомии, наложение акушерских щипцов, мониторинг с использованием инвазивных методов в родах увеличивают вероятность передачи вируса.

## Классификация

Согласно классификации В.И. Покровского (создана в 1989 г., модифицирована в 2001 г.), выделяют следующие стадии ВИЧ-инфекции:

1. Стадия инкубации — период от момента заражения до появления признаков острой инфекции и/или выработки антител.
2. Стадия ранней ВИЧ-инфекции — первичный ответ организма на внедрение возбудителя в виде клинических проявлений и/или выработки антител. Варианты течения:
  - ❖ бессимптомная сероконверсия;
  - ❖ острая ВИЧ-инфекция без вторичных проявлений.

3. Субклиническая стадия — происходит медленное прогрессирование иммунодефицита с постепенным снижением уровня CD4-лимфоцитов, умеренной репликацией вируса и незначительной лимфоаденопатией.
4. Стадия вторичных заболеваний — продолжающаяся репликация ВИЧ, приводящая к гибели CD4-лимфоцитов и истощению их популяции, развитию на фоне иммунодефицита вторичных (оппортунистических), инфекционных и/или онкологических заболеваний. В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяют стадии IVA, IVB, IVB.
5. Терминальная стадия — вторичные заболевания приобретают необратимое течение, проводимая терапия не дает результатов, пациенты погибают в течение нескольких месяцев [3]. У взрослых время от инфицирования до появления клинических проявлений заболевания обычно составляет 2–4 нед, однако описаны случаи более длительного инкубационного периода — до 10 мес.

Сероконверсия — появление антител к ВИЧ — происходит в течение 3–12 нед после заражения.

Длительность стадии первичных клинических проявлений составляет 5–44 сут (у 50% пациентов 1–2 нед).

Следующий за стадией первичных клинических проявлений латентный период может длиться многие годы (от 2 до 20 лет и более) [4].

По определению Центра по контролю за заболеваемостью США, диагнозом СПИДа ustanавливают у пациентов, имеющих антитела к ВИЧ, с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл и наличием одного из СПИД-индикаторных заболеваний. Из СПИД-индикаторных заболеваний в нашей стране наиболее часто встречаются:

- туберкулез;
- кандидоз пищевода, трахеи, бронхов и легких;
- цитомегаловирусную инфекцию;
- саркому Капоши;
- пневмоцистную пневмонию;
- токсоплазмоз.

Высокоактивная антиретровирусная терапия может остановить естественное прогрессирование инфекции. Благодаря улучшению иммунного статуса предупреждают развитие или излечивают оппортунистические инфекции, увеличивают продолжительность жизни пациентов. Однако не все больные, получающие антиретровирусную терапию, отвечают на лечение: у них возможно прогрессирование болезни с развитием вторичных и оппортунистических заболеваний.

## Диагностика

Диагностика ВИЧ-инфекции включает 2 этапа:

- установление собственно факта зараженности ВИЧ;
- определение стадии, характера течения и прогноза заболевания.

Диагноз устанавливают на основании комплексной оценки эпидемиологических данных, результатов клинического обследования и лабораторных исследований.

### *Лабораторные исследования*

- Иммуноферментный анализ — скрининговый тест, выявляющий в сыворотке крови антитела к ВИЧ, проводят при добровольном тестировании, в комплексе с диагностическим обследованием пациентов, а также по клиническим показаниям. В случае положительного результата анализ в лаборатории проводят дважды (с той же сывороткой) и при получении хотя бы еще одного положительного результата сыворотку направляют для постановки подтверждающего теста.
  - ◇ Наиболее ранний срок обнаружения антител — 2 нед с момента заражения.
  - ◇ У 90–95% пациентов антитела появляются в течение 3 мес.
  - ◇ У 5–9% пациентов — через 6 мес.
  - ◇ У 0,5–1% пациентов — в более поздние сроки.
- Необходимо помнить, что отрицательный результат иммуноферментного анализа наблюдают у недавно зараженного человека, пребывающего в так называемом периоде «окна», но уже источника инфекции.
- Иммуный блоттинг — метод для проверки специфичности результатов иммуноферментного анализа. Принцип метода состоит в выявлении антител к определенным белкам вируса. До получения положительного результата и при отрицательном результате этого теста человека считают здоровым.
- Полимеразная цепная реакция (ПЦР) применяется для уточнения прогноза и тяжести ВИЧ-инфекции. Позволяет определить вирусную нагрузку — количество копий рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ в сыворотке крови.

Показатель вирусной нагрузки используют для быстрой оценки эффективности антиретровирусной терапии. Значимым изменением концентрации РНК ВИЧ считают разницу не менее чем в 3 раза. При эффективной антиретровирусной терапии уже к 4–8-й неделе отмечают снижение уровня РНК ВИЧ в 3–5 раз. К 12–16-й неделе у большинства пациентов уровень РНК ВИЧ становится неопределяемым.

ПЦР успешно применяют для диагностики ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, поскольку до 18 мес жизни у детей циркулируют материнские антитела, определяемые методом иммуноферментного анализа.

Преимущество ПЦР состоит в том, что она позволяет обнаружить вирус в инкубационном и раннем клиническом периодах, когда антител может не быть.

Помимо специфических методов диагностики применяют иммунологические методы, позволяющие определить стадию заболевания на основании:

- общего количества лимфоцитов;
- количества Т-хелперов (CD4);
- количества Т-супрессоров (CD8);
- иммунорегуляторного индекса — соотношения CD4/CD8.

У большинства здоровых взрослых людей минимальное число CD4-лимфоцитов составляет около 1400 в 1 мкл.

- Уменьшение количества Т-хелперов до 500 в 1 мкл свидетельствует о развивающейся иммуносупрессии, а в стадии СПИДа их может быть менее 200.
- Содержание Т-хелперов — важный прогностический признак: риск развития СПИДа и смерти в ближайшие 24 мес у больных с количеством CD4-лимфоцитов менее 500 в 1 мкл составляет 5%, а у лиц с количеством менее 50 в 1 мкл — 70%.
- Уровень Т-хелперов помогает оценить потребность в антиретровирусной терапии, а повышение содержания Т-хелперов через 1 мес после начала терапии считают критерием ее эффективности.
- Коэффициент CD4/CD8 у здоровых людей составляет 1,8–2,2, его снижение свидетельствует об иммуносупрессии.

При установлении диагноза ВИЧ-инфекции обязательно указывают стадию заболевания и дают подробную расшифровку вторичных заболеваний.

На протяжении последних 10 лет в РФ проводят порядка 20–25 млн иммуноферментных анализов ежегодно, в том числе 2,5 млн — у беременных. Согласно принятым стандартам оказания медицинской помощи, тестирование беременных осуществляют первый раз при постановке на учет по беременности (при первом обращении), второй раз — в срок беременности 30–32 нед. В некоторых родовспомогательных учреждениях при поступлении женщины на роды проводят третье тестирование.

### *Дифференциальная диагностика*

Двукратное исследование при помощи иммуноферментного анализа с последующим подтверждением результата в иммуноблоттинге позволяет установить диагноз ВИЧ-инфекции практически со 100% достоверностью.

### **Лечение**

Основная цель лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией — продление жизни с максимальным сохранением ее качества.

### *Основные принципы лечения*

- Создание охранительного психологического режима.
- Своевременное начало эффективной антиретровирусной терапии и профилактики вторичных заболеваний.

- Тщательный подбор необходимого минимума лекарственных средств.
- Ранняя диагностика и своевременное лечение вторичных заболеваний. Для лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа применяют препараты следующих групп:
  - ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ;
  - ингибиторы протеазы ВИЧ;
  - препараты из группы индукторов интерферонов, обладающие неспецифической антивирусной активностью.

### *Особенности антиретровирусной терапии при беременности*

Выделяют 2 основные группы показаний к антиретровирусной терапии у беременных:

- антиретровирусную терапию ВИЧ-инфекции;
- химиопрофилактику перинатальной передачи ВИЧ.

Это принципиально важно, поскольку антиретровирусную терапию ВИЧ-инфекции следует рассматривать как терапию, проводимую по жизненным показаниям. При решении вопроса о ее назначении необходимо соблюдать принцип о приоритете сохранения жизни матери перед сохранением плода [5].

Химиопрофилактику перинатальной передачи инфекции проводят в интересах плода, поскольку состояние матери в это время не требует применения антиретровирусных препаратов.

В некоторых случаях терапия ВИЧ-инфекции у матери представляет собой и профилактику заражения плода.

### *Варианты лечения в зависимости от ВИЧ-статуса женщины*

1. При выявлении ВИЧ-инфекции в ранние сроки беременности (I триместр), если женщина планирует сохранить беременность, вопрос о начале терапии крайне сложен из-за вероятности эмбриотоксического и тератогенного эффекта, но при высокой вирусной нагрузке задержка с назначением антиретровирусной терапии ухудшит прогноз заболевания у матери и повысит риск заражения плода. Поэтому в таких случаях целесообразно предложить женщине прервать беременность.

Показания к антиретровирусной терапии определяют с учетом:

- стадии ВИЧ-инфекции;
- уровня CD4-лимфоцитов;
- количества вирусных копий;
- срока беременности.

При сроке беременности до 10 нед лечение следует начинать:

- в стадии IА, IБ и IВ при вирусной нагрузке выше 100 000 копий в 1 мл;
- в стадии III и IVа при количестве CD4 менее 100 в 1 мкл, вирусной нагрузке выше 100 000 копий в 1 мл;

■ в стадии IVB независимо от количества CD4 и уровня вирусной нагрузки.

Если лечение проводят в первые 14 нед беременности, предпочтительнее схемы, включающие диданозин и фосфазид — препараты, наименее опасные для плода в эти сроки [6].

Из ингибиторов протеазы предпочтение отдают нелфинавиру. Теоретически все ныне известные ингибиторы протеазы могут повышать у беременных риск развития диабета или по крайней мере гипергликемии. Поэтому беременные, получающие ингибиторы протеазы, должны быть проинструктированы относительно симптомов гипергликемии. Контроль сахара крови необходимо осуществлять не реже 1 раза в 2 нед.

При наступлении беременности на фоне уже проводимого лечения его рекомендуют продолжать, если ВИЧ-инфекция находится в стадиях IIB, IIB, IVB и IVB.

При этом необходимо учитывать риск для плода и корректировать схемы лечения. Женщине необходимо объяснить высокую вероятность тератогенного воздействия препаратов, применяемых в ранних стадиях эмбриогенеза. Наилучшим вариантом в данной ситуации следует считать прерывание беременности [7].

При продолжении ранее назначенной терапии рекомендуют заменить зидовудин или ставудин фосфазидом, а залцитабин или ламивудин — диданозином [14, 18].

Интенсивность терапии определяют исходя из имеющихся клинических, иммунологических и вирусологических показаний и данных об особенностях действия препаратов на организм беременной и плода.

При более благоприятных стадиях заболевания, если уровень CD4-лимфоцитов составляет не менее 200 в 1 мкл, проводимое лечение следует прервать до завершения 13 нед беременности. Однако, если в этот период болезнь будет прогрессировать, лечение следует возобновить.

Необходимо иметь в виду, что при планируемой беременности прием антиретровирусных препаратов следует прекратить до наступления у женщины фертильного менструального цикла, чтобы избежать эмбриотоксического воздействия. Отмена препаратов после задержки менструации менее эффективна, в связи с тем что процессы раннего эмбриогенеза уже завершены.

Химиопрофилактика передачи ВИЧ от матери ребенку

Для снижения риска передачи ВИЧ от матери ребенку во время родов в РФ разработано несколько схем химиопрофилактики:

1. Схема с зидовудином: химиопрофилактику начинают при сроке беременности 28 нед. Если ВИЧ-инфекция у беременной была выявлена в более поздние сроки, химиопрофилактику начинают как можно раньше (с момента установления диагноза):

- зидовудин внутрь по 200 мг 3 раза в сутки на весь срок беременности;
- при непереносимости — фосфазид по 200 мг 3 раза в сутки на весь срок беременности.

2. Схема с невирапином: таблетка 0,02 г однократно при начале родовой деятельности (прием зидовудина, если пациентка получала его во время беременности, не прекращают до завершения родов) [8, 9].

Схема с внутривенным введением зидовудина: в форме раствора для внутривенного введения назначают при начале родовой деятельности. В течение 1-го часа вводят из расчета 0,002 г/кг, затем (если необходимо) — из расчета 0,001 г/(кг×ч) до завершения родов.

Схема с невирапином более проста в применении и дешева. Кроме того, добавление нового препарата — невирапина способствует преодолению резистентности к зидовудину, которая может развиться при длительном его применении в период беременности. Схему с внутривенным введением зидовудина рекомендуют применять преимущественно у пациенток, не получавших препарат в период беременности, а также у пациенток, ранее получавших невирапин [10, 20].

Кроме того, предложены так называемые резервные схемы. Их рекомендуют при невозможности по каким-либо причинам применить одну из основных схем [11, 12].

Схема с пероральным введением зидовудина: 0,3 г при начале родовой деятельности, затем по 0,3 г каждые 3 ч до родоразрешения [13, 16].

Схема с фосфазидом: перорально 0,6 г при начале родовой деятельности, затем по 0,4 г каждые 4 ч. Если в период беременности больная получала зидовудин, его следует отменить [5].

### *Оценка эффективности лечения*

Критерий эффективности химиопрофилактики — предотвращение инфицирования ребенка.

Химиопрофилактика позволяет снизить вероятность инфицирования ребенка в 3–4 раза. Тем не менее полностью обезопасить его от передачи ВИЧ в настоящее время невозможно [15].

При проведении химиопрофилактики необходимы контрольные обследования, цель которых:

- оценить, как соблюдается беременной режим приема препаратов;
- оценить безопасность (выявление побочных эффектов химиопрепаратов);
- оценить течение ВИЧ-инфекции;
- выявить показания к назначению антиретровирусной терапии.

Первое плановое обследование проводят через 2 нед, второе — через 4 нед после начала химиопрофилактики, затем каждые 4 нед. Все обследования включают консультирование пациентки и физикальное обследование. При каждом контрольном обследовании необходимо проводить анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы. По завершении 4-й, 8-й, 12-й и 20-й недели терапии, а также за 4 нед до предполагаемого срока родов определяют уровень CD4-лимфоцитов.

Через 4 и 12 нед химиопрофилактики и за 4 нед до предполагаемого срока родов определяют вирусную нагрузку. При уровне CD4-лимфоцитов ниже 300 в 1 мл или вирусной нагрузке более 30 000 копий в 1 мл рекомендуют повторить эти исследования через 2 нед и при получении тех же результатов начать высокоинтенсивную антиретровирусную терапию. Ее необходимо также начинать по клиническим показаниям при развитии у пациентки связанных с ВИЧ-инфекцией вторичных заболеваний.

### *Побочные эффекты лечения*

Не доказана безопасность для плода при применении большинства антиретровирусных препаратов в первые 13 нед беременности [17].

Отсутствие токсического влияния на плод в экспериментах на животных доказано для диданозина, зидовудина, ламивудина, невирапина, нелфинавира и саквинавира, однако клинические испытания не проводились [19].

Экспериментальные исследования на животных показали, что индинавир, эфавиренз потенциально могут быть опасны для плода в I триместре беременности. Наиболее токсичен для плода эфавиренз.

Наиболее частые из серьезных осложнений терапии зидовудином — анемия, гранулоцитопения и (реже) тромбоцитопения,

Из-за выраженного токсического действия на плод женщинам, которые планируют сохранить беременность, не следует назначать схемы терапии, содержащие эфавиренз и индинавир. Если лечение уже проводят этими препаратами, их необходимо заменить аналогами.

### **Прогноз**

До настоящего времени возможности полного излечения пациентов с ВИЧ-инфекцией нет. Средняя продолжительность заболевания от момента заражения ВИЧ-1 до смерти составляет 11–13 лет. Некоторые пациенты, особенно ведущие асоциальный образ жизни, умирают значительно раньше, в то время как отдельные лица живут 15 лет и более с момента заражения.

#### *Рекомендуемая литература*

*ВИЧ-инфекция* (клиника и лечение) / А.Г. Рахманова, Е.Н. Виноградова, Е.Е. Воронин и др. — СПб. : XXI век, 2004.

Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции: практ. рук. / В.В. Покровский О.Г. Юрин, В.В. Беляева и др. — М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001.

Кулаков В.И., Баранов И.И. ВИЧ: профилактика передачи от матери ребенку. — М. : Веди, 2003.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «ВИЧ-инфекция у беременных» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**



# ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ

Преждевременное половое созревание (ППС) — нарушение развития девочки, проявляющееся одним или всеми признаками половой зрелости в возрасте, который на 2,5 и более стандартного отклонения (2,5 SD или  $\sigma$ ) ниже среднего возраста их появления в популяции здоровых детей. В настоящее время в большинстве стран мира половое созревание считают преждевременным при наличии любых его признаков у девочек белой расы до 7 лет и негроидной расы до 6 лет жизни<sup>A</sup> [11].

**МКБ-10:** • **E30.1** Преждевременное половое созревание • **E30.8** Другие нарушения полового созревания (преждевременное телархе) • **E30.9** Нарушение полового созревания неуточненное • **E22.8** Преждевременная половая зрелость центрального происхождения • **Q78.1** Преждевременное половое созревание при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева • **E25.0** Врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов, в том числе врожденная гиперплазия надпочечников и дефицит 21-гидроксилазы • **E25** Женская гетеросексуальная преждевременная ложная половая зрелость • **Q87.1** Синдромы врожденных аномалий, проявляющиеся преимущественно карликовостью.

## Эпидемиология

ППС встречаются у 0,5% девочек в популяции. Среди всей гинекологической патологии детского возраста ППС составляет 2,5–3,0%. У 90% девочек полная форма ППС обусловлена патологией центральной нервной системы (ЦНС), в том числе на фоне объемных образований мозга (45%). Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева выявляют у 5%, эстрогенпродуцирующие опухоли яичников — у 2,6% девочек с ППС. Преждевременное телархе встречаются у 1% девочек в возрасте до 3 лет и оно в 2–3 раза превышает частоту истинных форм ППС. Частота врожденной гиперплазии коры надпочечников при дефиците 21-гидроксилазы составляет 0,3% в популяции детей в возрасте до 8 лет<sup>A</sup> [16].

## Летальность

При преждевременном половом созревании к летальному исходу может привести растущая злокачественная опухоль мозга, яичников и надпочечников.

## Профилактика

Отсутствуют данные, подтверждающие наличие разработанных мер профилактики ППС у девочек.

## Классификация

Официально принятой классификации ППС не существует. В настоящее время выделяют гонадотропинзависимое (центральное или истинное) и гонадотропиннезависимое (периферическое или ложное) ППС (таблица). Согласно МКБ-10, гонадотропинзависимое (ГТ-зависимое) ППС обозначают как преждевременную половую зрелость центрального происхождения. ГТ-зависимое ППС всегда бывает полным, так как проявляется всеми признаками половой зрелости и ускоренным закрытием зон роста у девочек младше 8 лет при сохранении физиологической скорости созревания других органов и систем.

**Таблица.** Классификация ППС

ГТ-зависимое (истинное) ППС	ГТ-независимое (ложное) ППС	
	изосексуальное	гетеросексуальное
Полное первичное ППС: идиопатическое церебральное, синдром Рассела–Сильвера	Частичное ППС: преждевременное телархе, преждевременное пубархе, преждевременное телархе и менархе: при синдроме Ван-Вика–Громбаха, при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева, на фоне развития опухоли, секретирующей эстрогены, хорионический гонадотропин или гонадотропины. Полное вторичное ППС	Частичное ППС: преждевременное пубархе при нелеченой ВГКН на фоне развития опухоли, секретирующей андрогены или АКТГ. Полное вторичное ППС

Примечание: ВГКН — врожденная гиперплазия коры надпочечников.

Больные с ГТ-независимым ППС в соответствии с причиной заболевания имеют изосексуальные или гетеросексуальные проявления. Частичное ГТ-независимое ППС характеризуется преждевременным развитием одного из признаков половой зрелости — молочных желез (преждевременное телархе), лобкового оволосения (преждевременное пубархе), менструаций (преждевременное менархе), реже — 2 признаков (телархе и менархе)<sup>A</sup> [23].

Преждевременное телархе — одно- или двустороннее увеличение молочных желез до  $M_2$  по Таннеру, чаще левой молочной железы. При этом, как правило, отсутствует пигментация ареолы сосков, не появляются половое оволосение и признаки эстрогенизации наружных и внутренних половых органов.

Преждевременное пубархе — оволосение лобка у девочек 6–8 лет, не сочетающееся с развитием других признаков полового созревания. Если преждевременное пубархе появляется у девочек, имеющих вирилизацию наружных половых органов, то его относят к гетеросексуальному гонадотропин-релизинг-гормон-независимому ППС (ГнРГ-независимому).

Преждевременное менархе — наличие циклических маточных кровотечений у девочек младше 10 лет в отсутствие других вторичных половых признаков.

## Этиология

ГТ-зависимое ППС может быть вызвано семейной предрасположенностью (идиопатический вариант), опухолями или другими патологическими процессами в гипоталамо-гипофизарной области (церебральный вариант). Редкой причиной ГТ-зависимого ППС признают наследственно обусловленный синдром Рассела–Сильвера, сопровождающийся умеренно избыточной продукцией гонадотропинов с раннего детства.

Преждевременное пубархе может быть обусловлено избыточной секрецией адреналовых андрогенов при неклассической форме врожденной дисфункции коры надпочечников, андрогенпродуцирующими опухолями яичников (арренобластома, липидоклеточная опухоль, гонадобластома, дисгерминома, тератома, хориокарцинома) или надпочечников (аденома, андробластома). Андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников и яичников поражают девочек редко<sup>А</sup>.

Преждевременное телархе и менархе (встречают крайне редко) может возникнуть на фоне персистирующих фолликулярных кист, гранулезоклеточных опухолей яичников, врожденного и/или нелеченого гипотиреоза (синдром Ван-Вика–Громбаха), опухолей, продуцирующих эстрогены, хорионический гонадотропин и гонадотропины, а также при экзогенном введении эстрогенов и эстрогеноподобных соединений в виде лекарственных форм или с пищевыми продуктами. ГТ-независимое изосексуальное ППС возникает при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева, когда преждевременное телархе и менархе развиваются в результате врожденной мутации гена рецепторного белка (GSA-протеина), что обуславливает неуправляемую активацию синтеза эстрогенов<sup>А</sup> [17].

У девочек с частичным ППС возможен спонтанный регресс вторичных половых признаков, и дальнейшее развитие ребенка происходит в соответствии с возрастными нормативами. С другой стороны, фоновое состояние, вызвавшее появление вторичного полового признака, может по принципу обратной связи активировать гипоталамические структуры и привести к полному ППС.

## ДИАГНОСТИКА

Основная цель диагностики преждевременного полового созревания:

- определение формы заболевания (полная, частичная);

- выявление характера активации ППС (ГТ-зависимое и ГТ-независимое);
- определение источника избыточной секреции гонадотропных и стероидных гормонов.

### *Анамнез и физикальное обследование*

Обязательные для всех девочек с любыми признаками ППС методы:

- сбор анамнеза;
- физикальное обследование и сопоставление степени физического и полового созревания по Таннеру с возрастными нормативами;
- измерение АД у девочек с гетеросексуальным ППС;
- уточнение психологических особенностей пациентки.

### *Специальные методы исследования*

*Лабораторные методы:*

- Определение уровня ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ, эстрадиола, тестостерона, 17-гидроксипрогестерона (17-ОП), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), кортизола, свободного  $T_4$  и свободного  $T_3$ . Однократное определение уровня ЛГ и ФСГ малоинформативно в диагностике ППС<sup>А</sup> [25].
- Проведение проб, стимулирующих и подавляющих продукцию стероидных гормонов.
  - ◇ Пробу с синтетическим аналогом ГнРГ проводят в утренние часы после полноценного сна. Поскольку секреция гонадотропинов имеет импульсный характер, исходные значения ЛГ и ФСГ следует определить дважды — за 15 мин и непосредственно перед введением гонадолиберина<sup>А</sup> [12, 13]. Базальную концентрацию рассчитывают как среднеарифметическую 2 измерений. Препарат, содержащий аналог ГнРГ для ежедневного использования (трипторелин), вводят быстро однократно в/в в дозе 25–50 мкг/м<sup>2</sup> (обычно 100 мкг) с последующим забором венозной крови исходно, через 15, 30, 45, 60 и 90 мин<sup>В</sup> [4, 15]. Сравнивают исходный уровень с любыми 3 наивысшими стимулированными значениями. Максимальное повышение уровня ЛГ определяют, как правило, через 30 мин после введения препарата, ФСГ — через 60–90 мин<sup>А</sup> [1]. Повышение уровня ЛГ и ФСГ более чем в 10 раз от исходного либо до значений, характерных для пубертатного периода, т.е. превышающих 5–10 МЕ/л, указывает на развитие полного ГТ-зависимого ППС<sup>А</sup> [17]. Повышение уровня ФСГ при сохранении минимальных концентраций ЛГ в ответ на пробу с трипторелином у больных с преждевременным телархе свидетельствует о низкой вероятности развития ГТ-зависимого ППС<sup>В</sup> [5]. У детей с другими частичными формами ППС уровень ЛГ и ФСГ после пробы равен таковому у детей в возрасте до 8 лет.

- ◇ Малую пробу с глюкокортикоидами нужно проводить у девочек с преждевременным пубархе при выявлении повышенного содержания 17-ОП и/или ДГЭАС и тестостерона в венозной крови<sup>А</sup> [17]. Препараты, содержащие глюкокортикоидные гормоны (дексаметазон, преднизолон), следует принимать внутрь в течение 2 дней. Суточная доза дексаметазона должна составлять 40 мкг/кг, а преднизолона у девочек младше 5 лет — 10 мг/кг, 5–8 лет — 15 мг/кг. При выполнении пробы необходимо забрать венозную кровь утром накануне приема препарата и наутро 3-го дня (после 2-го дня приема). В норме в ответ на прием препарата происходит снижение уровня 17-ОП, ДГЭАС и тестостерона на 50% и более. Отсутствие динамики концентрации гормонов позволяет предположить наличие андрогенпродуцирующей опухоли.
- ◇ Пробу с синтетическим АКТГ короткого или пролонгированного действия (тетракозактидом) проводят при обнаружении повышенного содержания в плазме крови 17-ОП, ДГЭАС и пониженном либо нормальном уровне кортизола в целях исключения неклассической формы ВГКН. Пробу необходимо проводить в условиях стационара, так как возможны резкое повышение АД и развитие аллергических реакций после введения препарата. Тетракозактид [ $\alpha$ -(1-24)-кортикотропин] вводят в дозе 0,25–1 мг п/к или в/в сразу после забора венозной крови в 8–9 ч утра. При введении короткоживущего препарата пробу оценивают через 30 и 60 мин. После введения тетракозактида пролонгированного действия повторный забор венозной крови производят как минимум через 9 ч. При оценке результатов пробы следует сопоставить исходный и стимулированный уровень 17-ОП и кортизола. У больных с преждевременным пубархе можно предположить неклассическую форму ВГКН при повышении исходного уровня 17-ОП на 20–30% или более чем на 6 SD от исходного уровня<sup>В</sup>. Уровень стимулированного 17-ОП, превышающий 51 нмоль/л, служит наиболее значимым маркером неклассической формы ВГКН. При проведении пробы с тетракозактидом пролонгированного действия можно ориентироваться на индекс дискриминации:

$$D = [0,052 \times (17\text{-ОП}_2)] + [0,005 \times (K_1) / (17\text{-ОП}_1)] - [0,018 \times (K_2) / (17\text{-ОП}_2)],$$

где D — индекс дискриминации;  $K_1$  и  $17\text{-ОП}_1$  — исходный уровень кортизола и  $17\text{-ОП}$ -прогестерона;  $K_2$  и  $17\text{-ОП}_2$  — уровень гормонов через 9 ч после введения тетракозактида. Диагноз неклассического дефицита 21-гидроксилазы считают подтвержденным при индексе дискриминации, превышающем 0,069<sup>В</sup> [19].

*Инструментальные методы:*

- Эхографическое исследование внутренних половых органов с оценкой степени зрелости матки и яичников, молочных желез, щитовидной железы и надпочечников.

- Рентгенография левой кисти и лучезапястного сустава с определением степени дифференцировки скелета (биологического возраста) ребенка. Сопоставление биологического и хронологического возраста.
- Электроэнцефалографическое и эхоэнцефалографическое исследование с выявлением неспецифических изменений (появление патологического ритма, ирритация подкорковых структур, повышение судорожной готовности), наиболее часто сопровождающих ППС на фоне органических и функциональных нарушений ЦНС.
- МРТ головного мозга в T-2-взвешенном режиме показана всем девочкам с развитием молочных желез до 8 лет, появлением полового оволосения до 6 лет при уровне эстрадиола в сыворотке крови свыше 110 пмоль/л в целях исключения гамартомы и других объемных образований III желудочка мозга и гипофиза<sup>В</sup> [6,8]. МРТ забрюшинного пространства и надпочечников показано девочкам с преждевременным пубархе.
- Биохимическое исследование содержания в венозной крови натрия, калия, хлора у больных с признаками гетеросексуального ППС.  
*Дополнительные методы:*
- Цитогенетическое исследование (определение кариотипа).
- Молекулярное генетическое обследование в целях выявления специфических дефектов гена активатора ферментов стероидогенеза (21-гидроксилазы), системы HLA у девочек с гетеросексуальным ППС.
- Офтальмологическое обследование, включающее осмотр глазного дна, определение остроты и полей зрения при наличии признаков, характерных для синдрома Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева.

## Дифференциальная диагностика

### ГТ-зависимое ППС

- Идиопатический (спорадический или семейный) вариант заболевания. В семейном анамнезе у этих детей есть указания на раннее или преждевременное половое развитие у родственников. Половое созревание начинается в сроки, близкие к физиологическому, имеется ранний скачок роста и развития молочных желез. Пубертатные значения ЛГ, ФСГ, эстрадиола либо пубертатный ответ на стимуляцию гонадотропин-рилизинг-гормона при отсутствии органической и функциональной патологии ЦНС<sup>В</sup> [1].
- Неопухольевый вариант заболевания встречаются у больных, имевших в анамнезе указания на посттравматические (включая родовую травму), поствоспалительные или врожденные изменения ЦНС; перенесенную инфекцию во внутриутробном периоде жизни (цитомегало- и герпес-вирусная инфекция, токсоплазмоз, сифилис, туберкулез, саркоидоз), в младенчестве и раннем детстве (менингиты, арахноидиты, энцефалиты, абсцессы или гранулематозные поствоспалительные процессы). В психоневрологическом статусе присутствуют признаки органического психосиндрома: повышенная возбудимость, эмоциональная

расторженности. При неврологическом обследовании выявляют симптомы поражения ЦНС неспецифического характера.

- Опухолевый вариант заболевания формируется в результате роста гипоталамической гамарты, глиомы, эпендимомы, арахноидальной или паразитарной кисты дна III желудочка, аденомы и кисты гипофиза, пинеаломы, очень редко — на фоне развития краниофарингиомы. Отличительной особенностью большинства опухолей служит доброкачественный и медленный рост в полость желудочка с ограниченным контактом со стенкой III желудочка в виде узкой ножки. Симптомы, возникающие при развитии опухолей, однотипны и обусловлены местом прикрепления, размерами и степенью нарушения оттока ликвора. Опухоли небольших размеров, помимо ППС, могут клинически проявиться только приступами головных болей с большими светлыми промежутками. У детей на высоте приступа головной боли иногда наблюдают общую слабость, вычурную позу вследствие децеребрационной ригидности, насильственный смех (при расположении опухоли близко к области, осуществляющей моторную регуляцию смеха). Еще реже наблюдают эпилептиформные припадки с вазомоторными нарушениями и чувствительным раздражением (ознобоподобное дрожание в виде кратковременных пароксизмов, обильное потоотделение, повышение температуры тела от субфебрильной до 38–39 °С; реже — потеря сознания и тонические судороги). Психические расстройства представляют скованность и апатию, но возможно развитие приступов двигательного беспокойства. Прямым следствием гидроцефально-гипертензионного синдрома становятся разнообразные симптомы выпадения зрения за счет отека сосков, поражения перекреста зрительных нервов или патологического раздражения черепных, в первую очередь глазодвигательных нервов (анизокория, парез взора вверх и др.). Множественные глиомы, в том числе исходящие из гипоталамических ядер, могут вызвать ППС у больных с нейрофиброматозом (болезнь Реклингхаузена). Это заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, характеризуется множественным очаговым разрастанием скоплений нейроглии и элементов фиброзной ткани (проявляются на коже гладкими пятнами кофейного цвета или подкожными бляшками). При расположении одной из многочисленных нейроглиом в области клитора может создаться ложное впечатление о маскулинизации наружных гениталий, т.е. о гетеросексуальном ППС. Как характерные черты отмечают пятнистость подмышечных впадин и множественность висцеральных поражений. Уже с 1-го года жизни выявляют дефекты костей (кисты, искривления). Гантелеобразные утолщения корешков спинномозговых нервов могут вызывать интенсивные боли, сковывающие движения ребенка. Возможны судороги, нарушение зрения, психическая отсталость. ППС у детей с нейрофиброматозом развивается как истинное полное ППС в первые годы жизни.

При органической церебральной патологии симптомы ППС, как правило, появляются позже или одновременно с развитием неврологической симптоматики. Нередко совпадение по времени начала роста молочных желез и менархе ГТ-зависимое ППС сопровождает появление всех полностью сформированных вторичных половых признаков ( $Ma_{4-5}/P_{4-5}$  по Таннеру) и всегда завершается преждевременным менархе. Хронологический возраст клинического дебюта заболевания колеблется от 8 мес до 6,5 лет. Среди всех девочек с ГТ-зависимым ППС лишь у 1/3 сохранены последовательность и темпы полового созревания. В первые годы развития заболевания в клинической картине преобладают эстрогензависимые симптомы полового созревания при отсутствии андрогензависимых признаков (изосексуальная форма). Молочные железы умеренной степени зрелости ( $Ma_2$  по Таннеру), как правило, появляются у девочек в 1–3 года жизни одновременно с обеих сторон. Раннее начало и быстрое прогрессирование вторичных половых признаков характерны для гипоталамической гамартомы. У ряда девочек заболевание, начавшись с появления молочных желез (преждевременное телархе), может длительное время не проявляться другими признаками полового созревания. Неполная форма ГТ-зависимого ППС нередко сохраняется до адренархе (6–8 лет), после чего быстро (за 1–2 года) возникают пубархе и менархе. При гормональном обследовании отмечают увеличение содержания эстрогенов на фоне повышенного исходного и стимулированного трипторелином уровня гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ). При ГТ-зависимом ППС размеры матки и яичников (объем свыше 3 мм, мультифолликулярные изменения структуры — появление более 6 фолликулов диаметром более 4 мм) соответствуют таковым у девочек пубертатного возраста. У менструирующих девочек с ППС объем обоих яичников и размеры матки соответствуют половозрелым показателям. У всех больных с ГТ-зависимым ППС ускоренное развитие костной системы приводит к опережению календарного возраста костным возрастом на 2 и более года и быстрому последующему закрытию зон роста<sup>B</sup> [26]. В начале полового созревания эти девочки существенно опережают ровесниц по физическому развитию, но уже в подростковом возрасте имеют диспластическое телосложение за счет коротких конечностей и широкого костного таза, длинного позвоночника и узкого плечевого пояса. Исключение составляют девочки с ГТ-зависимым ППС при синдроме Рассела–Сильвера. Это наследственное заболевание характеризуется внутриутробной задержкой развития, нарушением формирования костей черепа (треугольное лицо) и скелета (выраженная асимметрия туловища и конечностей при низком росте) в раннем детстве. Заболевание протекает с умеренно избыточной продукцией гонадотропинов. Доношенные новорожденные с этой патологией имеют недостаточную длину и массу тела (обычно менее 2000 г) и отстают от своих сверстников в росте на всех этапах жизни. Однако костный и календарный возраст у этих детей совпадает. Полная форма ППС развивается у девочек с синдромом Рассела–Сильвера к 5–6 годам жизни.



У девочек с полной формой ГТ-зависимого ППС психическое, эмоциональное и интеллектуальное развитие, несмотря на внешнюю взрослость, соответствует календарному возрасту [20].

Полные формы могут возникать у девочек с ГТ-независимым ППС, а также после лучевой и химиотерапии либо после оперативного лечения интракраниально расположенных опухолей мозга.

### *ГТ-независимое ППС (изосексуальное)*

- Преждевременное телархе. Селективное увеличение молочных желез наиболее часто встречаются у девочек в возрасте до 3 и старше 6 лет. Как правило, отсутствуют пигментация ареолы сосков, половое оволосение и признаки эстрогенизации наружных и внутренних половых органов<sup>B</sup> [31]. В анамнезе девочек с преждевременным телархе, как правило, нет данных о грубой патологии в антенатальном и постнатальном периодах. Физическое развитие соответствует возрасту. Опережение созревания костной системы не превышает 1,5–2 года и в дальнейшем не прогрессирует. В ряде случаев у девочек с преждевременным телархе имеются эпизодические всплески секреции ФСГ и эстрадиола на фоне допубертатного уровня ЛГ. У девочек с изолированным преждевременным телархе в 60–70% случаев в яичниках встречаются фолликулы, иногда достигающие в диаметре 0,5–1,5 см. В гормональном статусе детей отклонения от нормативных для возраста показателей ЛГ, ФСГ чаще всего отсутствуют. При пробе с ГнРГ у девочек с преждевременным телархе обнаруживают повышение уровня ответа ФСГ по сравнению со здоровыми сверстницами<sup>B</sup> [3]. Ответ ЛГ носит допубертатный характер. Преждевременное телархе не сопровождается ускорением физического развития. Обычно молочные железы самостоятельно уменьшаются до нормальных размеров в течение года, но в некоторых случаях остаются увеличенными вплоть до пубертатного периода. Нестабильность гонадотропной регуляции может привести к прогрессированию полового развития у 10% пациентов [21].
- Преждевременное менархе — появление циклических менструальноподобных кровотечений у девочек младше 10 лет при отсутствии других вторичных половых признаков. Причины данного состояния не уточнены. Изучение анамнеза (использование гормональных препаратов, прием с пищей большого количества фитоэстрогенов) помогает в постановке диагноза. Рост и костный возраст девочек соответствуют календарному. При обследовании нередко выявляют транзиторное повышение уровня эстрогенов в периоды появления ациклических кровяных выделений из половых путей.
- Преждевременное пубархе чаще встречается у девочек в возрасте 6–8 лет. Причиной преждевременного изолированного пубархе у девочек может стать избыточная конверсия тестостерона (даже при нормальных его значениях) в активный метаболит дегидротестостерон в периферической крови<sup>A</sup> [31]. Дегидротестостерон нарушает естественный ритм

развития сально-волосяного фолликула, удерживая его в стадии роста. Половое и физическое развитие девочек с повышенной активностью  $5\alpha$ -редуктазы не отличается от возрастных нормативов. Возможно умеренное увеличение клитора, поэтому длительное время эта форма преждевременного пубархе обозначалась как идиопатическая или конституциональная. Преждевременный рост волос на лобке может быть вызван повышенным периферическим образованием тестостерона на фоне преждевременного усиления секреции надпочечниковых андрогенов. Маркером преждевременного пубархе служит увеличение уровня ДГЭАС до пубертатного. Преждевременное пубархе относят к не прогрессирующим состояниям, не сказывающимся на темпах нормального полового созревания. Костный возраст и рост почти всегда соответствуют календарному возрасту, а если и опережают его, то не более чем на 2 года. У девочек отсутствуют признаки эстрогенного влияния: железистая ткань молочных желез, размеры внутренних гениталий соответствуют возрасту. Гормональные параметры (гонадотропины, эстрадиол) соответствуют таковым у детей препубертатного возраста, нередко уровень ДГЭАС в сыворотке крови повышен до пубертатных значений. При обследовании детей с преждевременным пубархе обнаруживают так называемые неклассические (поздние, постнатальные, стертые или пубертатные) формы ВГКН. Преждевременное пубархе нередко служит первым маркером ряда метаболических нарушений, приводящих у половозрелых женщин к развитию метаболического синдрома<sup>B</sup> [18].

- Синдром Ван-Вика–Громбаха развивается у детей с декомпенсированным первичным гипотиреозом. Выраженная первичная недостаточность обоих тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина) вызывает замедление роста, появление диспропорционального телосложения и отставание развития лицевого скелета (широкая запавшая переносица, недоразвитие нижней челюсти, крупный лоб, увеличение малого родничка). В анамнезе больных отмечают позднее появление и замедленную смену зубов. Ранние симптомы заболевания неспецифичны, ребенок плохо ест, редко плачет, в периоде новорожденности у него дольше сохраняется желтуха, отмечают мышечную гипотонию, макроглоссию, пупочную грыжу, запоры, сонливость. Позднее в клинике заболевания нелеченых больных возникают вялость сухожильных рефлексов и снижение мышечной силы, сухость кожных покровов, брадикардия, гипотония, низкий грубый голос, задержка психомоторного развития и выраженные отклонения интеллекта вплоть до кретинизма, ожирение, микседема. Костный возраст опережает календарный на 2 и более года, отмечают преждевременное появление вторичных половых признаков. При гормональном обследовании выявляют повышение секреции пролактина, а в яичниках нередко находят поликистозные изменения или появление отдельных фолликулярных кист. Существенно реже возникает половое оволосение, и ППС становится полным.

- Преждевременное половое созревание при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева, как правило, начинается с маточных кровотечений, появляющихся рано (в среднем в 3 года) и задолго до телархе и пубархе<sup>В</sup> [2]. Для больных характерно наличие асимметричных пигментных пятен на коже, напоминающих географическую карту светло-кофейного цвета, множественной фиброзно-кистозной дисплазии трубчатых костей и костей свода черепа. Нередко при этом синдроме нарушена функция щитовидной железы (узловой зоб), значительно реже встречаются акромегалию и гиперкортицизм. Характерной особенностью ППС на фоне синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева признают волнообразное течение заболевания с транзиторным повышением уровня эстрогенов в сыворотке крови до пубертатных значений при низких (допубертатных) показателях гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ)<sup>В</sup> [24].
- Эстрогенпродуцирующие опухоли (гранулезоклеточная опухоль, лютеома), фолликулярные кисты яичников и надпочечников. В детстве наиболее распространены фолликулярные кисты яичников. Диаметр этих кист варьирует от 2,5 до 7 см, но чаще он составляет 3–4 см. На фоне фолликулярной кисты клиническая симптоматика развивается стремительно. У девочек появляется пигментация ареол и сосков, ускоряется рост молочных желез и матки с последующим появлением кровяных выделений из половых путей без развития полового оволосения. Нередко наблюдают заметное ускорение физического развития. Фолликулярные кисты могут подвергаться самостоятельному обратному развитию в течение 1,5–2 мес. При спонтанном регрессе или после удаления кисты наблюдают постепенное уменьшение молочных желез и матки. Однако при рецидивах или больших размерах кисты перепады эстрогенных влияний могут вызвать активацию гипоталамо-гипофизарной области с развитием полной формы ППС. В отличие от ППС, возникшего на фоне автономного развития фолликулярной кисты яичника, при истинном ППС удаление кисты не позволяет вернуть активность репродуктивной системы на уровень, соответствующий календарному возрасту. Гранулезо-стромально-клеточные опухоли, гиперплазия стромы и гипертекоз, тератобластомы с элементами гормонально-активной ткани, хорионэпителиомы, липидоклеточные опухоли яичников встречаются у девочек редко, но они стали второй по частоте причиной автономной секреции эстрогенов, способной вызвать появление признаков ППС. В отдельных случаях эстрогены могут секретировать гонадобластомы, расположенные в тяжевидных гонадах, цистаденомах и цистаденокарциномах яичников. Нередко последовательность появления вторичных половых признаков возвращена (преждевременное менархе предшествует телархе при своевременном пубархе). Маточные кровотечения преимущественно ациклические, половое оволосение отсутствует (на начальных этапах) либо слабо выражено. При клиническом и лабораторном обследовании

определяют увеличение размеров матки до половозрелых, одностороннее увеличение размеров яичника или надпочечника при высоком уровне эстрадиола в сыворотке периферической крови на фоне допубертатных значений гонадотропинов. Отличительным признаком ППС, возникшим на фоне эстрогенпродуцирующих опухолей, служит отсутствие или незначительное опережение биологического (костного) возраста календарным (не более чем на 2 года)<sup>В</sup> [27].

### *ГТ-независимое ППС (гетеросексуальное)*

- ППС на фоне ВГКН. Избыточная продукция андрогенов, особенно андростендиона, вызывает вирилизацию девочек еще во внутриутробном периоде — от гипертрофии клитора (I стадия по Прадеру) до формирования микропениса (V стадия по Прадеру) с уретрой, открывающейся на головке клитора/пениса. Девочки приобретают гетеросексуальные черты. Наличие урогенитального синуса, перекрывающего углубленное преддверие влагалища, высокая промежность, недоразвитие малых и больших половых губ могут привести к тому, что ребенка при рождении иногда ошибочно регистрируют как мужской пол с гипоспадией и крипторхизмом. Даже при выраженной маскулинизации хромосомный набор у детей с ВГКН — хромосома 46 XX — и развитие матки и яичников происходит в соответствии с генетическим полом. В возрасте 3–5 лет к признакам врожденной маскулинизации присоединяются проявления гетеросексуального ППС. Появляются половое оволосение и угревая сыпь на коже лица и спины. Под избыточным влиянием андрогенных стероидов, преимущественно ДГЭАС, у девочек происходит скачок роста, соответствующий величине пубертатного скачка роста, но уже к 10 годам большие перестают расти из-за полного слияния эпифизарных щелей. Диспропорция физического развития выражается низкорослостью за счет коротких массивных конечностей. В отличие от девочек с ГТ-зависимым ППС, также имеющих низкий рост, у больных с ППС на фоне ВГКН выявляют маскулинные черты телосложения (широкий плечевой пояс и узкий таз воронкообразной формы). Анаболическое действие ДГЭАС и андростендиона приводит к уплотнению жировой ткани и мышечной гипертрофии. Девочки выглядят как «маленькие геркулесы». Прогрессирующая вирилизация сопровождается ростом волос на лице и конечностях, по средней линии живота и спине, голос становится грубым, перстневидный хрящ увеличивается. Молочные железы не развиты, внутренние гениталии остаются стабильно допубертатных размеров. В клинической картине преобладают андроген-зависимые признаки полового созревания. Наличие в семье братьев с ППС или сестер с клиническими проявлениями вирилизации, а также указаний на маскулинизацию наружных гениталий с периода новорожденности позволяет предположить ВГКН. В случаях обнаружения преждевременного полового оволосения в сочетании с другими

признаками вирилизации у девочек с гетеросексуальным ППС необходимо уточнить тип ферментативного дефекта. При классической форме ВГКН, связанной с недостаточностью 21-гидроксилазы, повышается базальный уровень 17-ОП и надпочечниковых андрогенов, особенно андростендиона, при нормальном или повышенном уровне тестостерона и ДГЭАС и низком уровне кортизола. Выраженный дефицит 21-гидроксилазы приводит к существенному ограничению синтеза как дезоксикортизола, так и дезоксикортикостерона, что в свою очередь обуславливает развитие клинических проявлений дефицита альдостерона. Недостаток минералкортикоидов вызывает раннее развитие сольтеряющей формы ВГКН, обусловленной существенной недостаточностью 21-гидроксилазы (синдром Дебре–Фибигера). Для своевременного выявления подобной формы ВГКН у девочек с гетеросексуальным ГТ-независимым ППС необходимы измерение АД, а при его повышении — исследование содержания калия, натрия и хлора в плазме крови. Одним из первых клинических симптомов неклассических вариантов ВГКН служит ускоренное пубархе. Эхографическое обследование позволяет обнаружить двустороннее увеличение надпочечников, незначительное при неклассической форме либо существенное при классическом варианте, превышающее возрастные нормативы. При затруднениях в интерпретации базального уровня стероидных гормонов (умеренное повышение уровня 17-ОП и ДГЭАС в сыворотке крови) у больных с предполагаемым неклассическим вариантом ВГКН проводят пробу с синтетическим АКТГ (тетракозактидом). Углубленное генетическое обследование с НЛА-типированием позволяет уточнить генетический пол ребенка, подтвердить диагноз ВГКН, выявить принадлежность девочки к гетеро- или гомозиготным носителям дефекта и прогнозировать риск повторения заболевания у потомков.

- ППС на фоне андрогенпродуцирующей опухоли яичника (арренобластома, тератома) или надпочечника. Особенностью подобной формы ППС признают неуклонное прогрессирование симптомов гиперандрогенемии (преждевременное адренархе, сальность кожи и волосистой части головы, множественные простые угри на лице, спине; барифония, выраженный запах пота). Андрогенпродуцирующую опухоль яичников или надпочечников следует в первую очередь исключить у больных с ППС, имеющих быстрое увеличение клитора при отсутствии симптомов вирилизации в момент рождения. Последовательность появления вторичных половых признаков нарушена, менархе, как правило, отсутствует. При УЗИ и МРТ забрюшинного пространства и органов малого таза обнаруживают увеличение одного из яичников или надпочечников. Сохраненный суточный ритм секреции стероидов (кортизола, 17-ОП, тестостерона, ДГЭАС), определяемый в сыворотке крови (в 8 ч и 23 ч), позволяет исключить автономную продукцию стероидов надпочечниками. Гормональное исследование

свидетельствует о том, что уровень андрогенных стероидов (тестостерона, андростендиона, 17-гидроксипрогестерона, ДГЭАС) в десятки раз превышает возрастные нормативы<sup>с</sup> [22].

## ЛЕЧЕНИЕ

### *Цель лечения ГТ-зависимого ППС<sup>А</sup> [4]*

- Регресс вторичных половых признаков, подавление менструальной функции у девочек.
- Подавление ускоренных темпов костного созревания и улучшение прогноза роста.

Медикаментозная терапия при ГТ-независимых формах ППС, обусловленных персистирующими более 3 мес фолликулярными кистами либо гормонпродуцирующими опухолями яичников или надпочечников, а также при интракраниальных опухолях (кроме гипоталамической гамартомы) не разработана. Основным методом терапии служит оперативное лечение.

### **Показания к госпитализации**

- Для оперативного лечения объемных образований головного мозга в специализированном стационаре нейрохирургического профиля.
- Для оперативного лечения объемных образований надпочечников, гормонально-активных образований яичников и печени.
- Для проведения пробы с тетракозактидом (АКТГ).

### **Немедикаментозное лечение**

Данные, подтверждающие целесообразность немедикаментозной терапии при выявлении объемных образований ЦНС (кроме гипоталамической гамартомы), гормонально-активных опухолей надпочечников, яичников, а также фолликулярных кист яичников, персистирующих более 3 мес, отсутствуют.

### **Медикаментозное лечение**

#### *ГТ-зависимое ППС*

Основным патогенетически обоснованным видом медикаментозной терапии ГТ-зависимого ППС признано использование длительно действующих аналогов ГнРГ, способствующих быстрой десенситизации гонадотрофов гипофиза, снижению уровня гонадотропинов и в конечном счете снижению уровня половых стероидов<sup>А</sup> [5]. Терапию аналогами ГнРГ проводят у детей с ГТ-зависимым ППС при быстром прогрессировании клинических проявлений заболевания (ускорение костного возраста более 2 лет и ускорение скорости роста более 2 SD), при появлении других признаков полового созревания у детей с частичными формами ГТ-независимого ППС, при наличии повторных менструаций у девочек в возрасте до 7 лет<sup>В</sup> [16].

Использование агонистов ГнРГ для улучшения конечного прогноза роста целесообразно при костном возрасте не старше 11,5–12 лет<sup>В</sup> [1]. Влияние терапии агонистами после окостенения зон роста (12–12,5 лет) не только слабо выражено, но и может оказаться неблагоприятным.

У детей с массой тела свыше 30 кг применяют полную дозу — 3,75 мг, при массе тела ниже 30 кг — половинную дозу трипторелина или бусерелина. Препарат вводят в/м 1 раз в 28 дней до возраста 8–9 лет. Возможно трансназальное использование короткоживущего аналога ГнРГ — бусерелина. Суточная доза составляет 900 мкг для детей с массой свыше 30 кг или 450 мкг с массой ниже 30 кг (по 1 впрыскиванию 3 раза в сутки); если симптомы ППС не купируются, то возможно увеличение суточной дозы до 1350 мкг или 900 мкг (по 2 впрыскивания 3 раза в сутки) соответственно массе тела ребенка<sup>А</sup> [5]. Достоверную положительную динамику клинических симптомов заболевания отмечают в течение первых 6 мес терапии<sup>В</sup> [7]. Контроль эффективности терапии проводят через 3–4 мес после ее начала путем повторного проведения пробы с агонистами ГнРГ<sup>А</sup> [5]. Терапия обратима. Повышение уровня гонадотропинов и половых гормонов до исходных значений происходит спустя 3–12 мес после последней инъекции, восстановление менструальной функции у девочек — через 0,5–2 года после прекращения лечения. При длительном использовании в редких случаях возможно повреждение эпифизов бедренных костей<sup>С</sup> [16].

Прогестагены (медроксипрогестерон, ципротерон) применяют для предупреждения маточных кровотечений на фоне прогрессирующего ГТ-независимого ППС. Терапевтический эффект обусловлен антиэстрогенным действием на эндометрий при слабом влиянии на симптомы полового созревания. При терапии истинного полового созревания эффективность низкая<sup>В</sup> [5]. Медроксипрогестерон в суточной дозе 100–200 мг/м<sup>2</sup> вводят в/м 2 раза в неделю. При длительном использовании возможно развитие симптомов гиперкортицизма, что обусловлено некоторой глюкокортикоидной активностью прогестагена. Суточная доза ципротерона составляет 70–150 мг/м<sup>2</sup>. Длительное применение препарата способствует лишь задержке костного созревания, не влияя на конечный прогноз роста, но может привести к ослаблению устойчивости к стрессам в результате угнетения секреции глюкокортикоидов в коре надпочечников.

### *ГТ-независимое ППС (изосексуальное)*

#### **Преждевременное изолированное телархе**

Данные, подтверждающие целесообразность медикаментозного лечения при преждевременном телархе, отсутствуют. Показаны ежегодное наблюдение и временное воздержание от прививок у девочек с преждевременным телархе, учитывая возможность увеличения молочных желез после их выполнения.

При изолированном телархе на фоне сниженной функции щитовидной железы, при синдроме Ван-Вика–Громбаха показана патогенетическая заместительная терапия тиреоидными гормонами<sup>В</sup> [5]. Согласно международному стандарту, расчет суточной дозы проводят с учетом площади поверхности тела (ППТ), которую рассчитывают по формуле:

$$\text{ППТ} = M^{0,425} \times P^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4},$$

где М — масса тела, кг; Р — рост, см. При таком расчете суточная доза левотироксина натрия у детей до 1 года составляет 15–20 мкг/м<sup>2</sup>, старше 1 года — 10–15 мкг/м<sup>2</sup>. Левотироксин натрия применяют в непрерывном режиме — утром натощак за 30 мин до еды под контролем уровня ТТГ и свободного тироксина (Т<sub>4</sub>) в сыворотке крови не реже 1 раза в 3–6 мес. Критериями адекватности лечения служат нормальные показатели ТТГ и Т<sub>4</sub>, нормальная динамика роста и торможение костного возраста, исчезновение кровяных выделений из половых путей, обратное развитие вторичных половых признаков, отсутствие запоров, восстановление пульса и нормализация психического развития.

### **Преждевременное пубархе**

Данные, подтверждающие целесообразность медикаментозного лечения при преждевременном пубархе, отсутствуют. Проводят профилактические мероприятия, направленные на формирование стереотипа здорового питания и предупреждение прибавки массы тела:

- сокращение в рационе питания продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов и насыщенных жиров. Общее количество жиров в суточном рационе не должно превышать 30%;
- борьба с гиподинамией и поддержание нормального массо-ростового соотношения с помощью регулярных физических упражнений;
- исключение умственных и физических нагрузок в вечерние часы, соблюдение продолжительности ночного сна не менее 8 ч.

### **Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева**

Патогенетическая терапия не разработана. При частых и массивных кровотечениях возможно применение ципротерона. Суточная доза ципротерона ацетата составляет 70–150 мг/м<sup>2</sup>. Ципротерона ацетат оказывает антипролиферативное влияние на эндометрий, что приводит к прекращению менструаций, но не предотвращает формирование кист яичников<sup>С</sup> [16]. При рецидивирующих фолликулярных кистах яичников используют тамоксифен в суточной дозе 10–30 мг, который способен связывать ядерные рецепторы и контролировать содержание эстрогенов у больных с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева<sup>В</sup> [2]. Использование препарата более 12 мес способствует развитию лейкопении, тромбоцитопении, гиперкальциемии, изменениям тонуса мелких сосудов и, как следствие, развитию ретинопатии. Альтернативным медикаментозным воздействием является использование ингибитора ароматазы I поколения тестолактона. Однако этот препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации и опыта его применения отечественные специалисты не имеют. Тем не менее механизм действия



препарата сводится к угнетению ароматазы и, как следствие, снижению конверсии андростендиона в эстрон и тестостерона в эстрадиол. Препарат отличается высокой токсичностью, поэтому его применение у детей ограничено<sup>c</sup> [9, 16].

### *ГТ-независимое ППС (гетеросексуальное)*

При гетеросексуальном типе ППС на фоне ВГКН без признаков потери соли наиболее эффективно лечение, начатое до 7-летнего возраста. При лечении детей с ВГКН следует избегать применения препаратов с длительным сроком действия (дексаметазон) и рассчитывать дозу используемого препарата, эквивалентную гидрокортизону. Начальные суточные дозы глюкокортикоидов должны в 2 раза превышать дозу кортизона, обеспечивающую полноценное подавление продукции АКТГ. Для девочек до 2 лет начальные суточные дозы преднизолона составляют 7,5 мг/м<sup>2</sup>, в возрасте 2–6 лет — 10–20 мг/м<sup>2</sup>, старше 6 лет — 20 мг/м<sup>2</sup>. Поддерживающая суточная доза преднизолона для девочек до 6 лет составляет 5 мг/м<sup>2</sup>, старше 6 лет — 5–7,5 мг/м<sup>2</sup>. В настоящее время препаратом выбора при лечении вирильной формы ВГКН у девочек старше 1 года служит гидрокортизон. Его назначают в суточной дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в 2 приема у девочек до 6 лет и 10 мг/м<sup>2</sup> у девочек старше 6 лет<sup>A</sup> [2]. Для максимального подавления секреции АКТГ глюкокортикоиды следует принимать после еды, обильно запивая жидкостью, 2/3 суточной дозы утром и 1/3 дозы перед сном пожизненно. Дозу глюкокортикоидов уменьшают постепенно только после нормализации лабораторных показателей. Контроль минимально эффективной поддерживающей дозы глюкокортикоидов осуществляют по уровню 17-ОП и кортизола в крови, взятой в 8 ч утра, а минералокортикоидов — по активности ренина плазмы крови. При закрытых зонах роста следует заменить гидрокортизон преднизолоном (4 мг/м<sup>2</sup>) или дексаметазоном (0,3 мг/м<sup>2</sup>). Важно обратить особое внимание родственников девочки, что на фоне стресса, острога заболевания, оперативного вмешательства, смены климата, при переутомлении, отравлении и других нагрузочных для организма ситуациях следует принимать удвоенную дозу препарата. Необходимо предложить родственникам приобрести для девочки браслет с указанием диагноза и максимально эффективной дозы гидрокортизона, которую следует вводить в угрожающих жизни случаях.

При гетеросексуальном типе ППС на фоне врожденной гиперплазии коры надпочечников с признаками потери соли в младенческом возрасте и при сольтеряющей форме ВГКН рекомендуют использовать флудрокортизон, являющийся единственным синтетическим глюкокортикоидом для замещения минералокортикоидной недостаточности. Терапию проводят с учетом активности ренина плазмы крови. Начальная суточная доза препарата составляет 0,3 мг. Всю суточную дозу следует принимать в первую половину дня. Затем в течение нескольких месяцев суточную дозу уменьшают до 0,05–0,1 мг. Поддерживающая суточная доза для

детей до 1 года составляет 0,1–0,2 мг, старше 1 года — 0,05–0,1 мг. При заболевании средней и тяжелой степени рекомендуют комбинированное назначение утром гидрокортизона в таблетках по 15–20 мг вместе с 0,1 мг флудрокортизона, а после обеда — только гидрокортизон в дозе 5–10 мг. В суточный рацион девочек с сольтеряющей формой ВГКН необходимо включить 2–4 г поваренной соли.

При гетеросексуальном типе ППС на фоне врожденной гиперплазии коры надпочечников с вторичной активацией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы следует сочетать глюкокортикоиды с аналогами ГнРГ — трипторелина или бусерелина в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней до возраста 8–9 лет<sup>с</sup> [16].

## Хирургическое лечение

Хирургические методы лечения применяют у детей с ППС, развивающемся на фоне гормонально-активных опухолей надпочечников, яичников, а также объемных образований ЦНС, однако удаление новообразования не приводит к регрессу ППС<sup>в</sup> [16]. Гипоталамическую гамартому удаляют только по строгим нейрохирургическим показаниям<sup>в</sup> [3, 16]. Обязательному оперативному удалению подлежат эстрогенпродуцирующие фолликулярные кисты яичников, персистирующие более 3 мес. Хирургическое лечение применяют при необходимости коррекции строения наружных половых органов у девочек с гетеросексуальным ППС на фоне ВГКН. Пенисообразный или гипертрофированный клитор следует удалить сразу после установления диагноза независимо от возраста ребенка. Рассечение урогенитального синуса более целесообразно провести после появления признаков эстрогенизации половых органов — в 10–11 лет. Длительный прием глюкокортикоидов и естественные эстрогенные влияния способствуют разрыхлению тканей промежности, что значительно облегчает операцию формирования входа во влагалище.

## Показания к консультации других специалистов

- Консультация нейрохирурга в случае обнаружения объемных образований ЦНС для решения вопроса о целесообразности хирургического лечения.
- Консультация эндокринолога для уточнения функционального состояния щитовидной железы у больных с клиническими признаками гипотиреоза, гипертиреоза, диффузного увеличения щитовидной железы; кроме того, всем больным с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева для исключения сопутствующей патологии эндокринной системы<sup>в</sup> [28].
- Консультация невролога для уточнения неврологического статуса больных с центральными формами ППС при отсутствии органической патологии ЦНС.
- Консультация онколога при подозрении на малигнизацию объемного образования яичников или надпочечников.

## ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО

Вне зависимости от вида препаратов неперенным условием успешного лечебного воздействия истинного или вторичного полного ГТ-независимого ППС признают соблюдение принципа непрерывности и продолжительности терапии, так как отмена лечения уже через 3–4 мес вызывает исчезновение гонадотропной супрессии и возобновление процессов полового созревания. Терапию необходимо проводить до возраста не моложе 8–9 лет. После отмены лечения девочки должны состоять на диспансерном учете у детского гинеколога до окончания полового развития. Все дети с диагнозом ППС нуждаются в динамическом наблюдении (не реже 1 раза в 3–6 мес) до начала и на протяжении всего периода физиологического пубертатного периода. Определение костного возраста проводят у девочек с любой формой ППС 1 раз в год. Девочек, получающих ГнРГ<sup>В</sup> [5, 16, 30], нужно наблюдать 1 раз в 3–4 мес до полной остановки полового созревания (нормализация скорости роста, уменьшение или остановка развития молочных желез, угнетение синтеза ЛГ, ФСГ). Пробу с ГнРГ следует проводить в динамике наблюдения первый раз после 3–4 мес терапии, затем 1 раз в год<sup>В</sup> [29].

## ПРОГНОЗ

Отмечено значительное улучшение прогноза роста у больных с любой формой ППС при раннем начале терапии<sup>В</sup> [5]. Поздняя диагностика и несвоевременно начатое лечение существенно ухудшают прогноз роста у больных с ГТ-зависимым ППС<sup>В</sup> [10] и провоцируют трансформацию заболевания в полную форму при частичном ГТ-независимом ППС.

У больных с новообразованиями прогноз для жизни неблагоприятный, что обусловлено высоким процентом малигнизации герминативно-клеточных опухолей. Облучение опухолей интракраниальной локализации может привести к развитию гипофизарной недостаточности с последующими эндокринными нарушениями, требующими соответствующих методов эндокринной реабилитации.

Преждевременное телархе лишь в 10% случаев трансформируется в истинное ППС.

Отсутствуют достоверные данные относительно фертильности и репродуктивного здоровья у женщин с ППС в анамнезе.

### Рекомендуемая литература

- Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. — М. : МИА, 2000.  
Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М. : Колор Ит Студио, 2002.  
Кулаков В.И., Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и

нарушениями полового развития. — М. : Триада-Х, 2004. — С. 40, 41, 64–68.

*Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология. — М. : МИА, 2001.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Преждевременное половое созревание» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

akusher-lib.ru

# ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Задержка полового созревания (ЗПС) — отсутствие увеличения молочных желез до стадии  $Ma_2$  по Таннеру к 13 годам и менархе к 15,5–16 годам жизни девочки, а также остановка развития вторичных половых признаков более чем на 18 мес или запаздывание менархе на 5 лет и более после своевременного начала роста молочных желез<sup>A</sup> [13].

**МКБ-10:** • **E30.0** Задержка полового созревания • **E.30.9** Нарушение полового созревания неуточненное • **E45** Задержка полового созревания, обусловленная белково-энергетической недостаточностью • **E23.0** Гипопитуитаризм, в том числе гипогонадотропный гипогонадизм, изолированная гонадотропная недостаточность, синдром Каллманна (Kallmann), пангипопитуитаризм и пр. • **E23.1** Медикаментозный гипопитуитаризм • **E89.3** Гипопитуитаризм, возникший после медицинских процедур • **E28.3** Первичная яичниковая недостаточность • **Q50.0** Врожденное отсутствие яичников (кроме синдрома Тернера) • **Q87.1** Синдромы врожденных аномалий, проявляющиеся преимущественно карликовостью • **Q96** Синдром Тернера и его варианты • **Q97** Другие аномалии половых хромосом и женский фенотип, не классифицированные в других рубриках (в том числе женщина с кариотипом 46,XY).

## Эпидемиология

В популяции белого населения около 2–3% девочек в возрасте 12 лет и 0,4% девочек в возрасте 13 лет не имеют признаков полового созревания. В структуре причин ЗПС лидирующее место занимает гонадная недостаточность (48,5%), затем в порядке убывания частоты располагаются гипоталамическая недостаточность (29%), ферментативный дефект синтеза гормонов (15%), изолированная недостаточность передней доли гипофиза (4%), опухоли гипофиза (0,5%), из которых 85% составляют пролактиномы<sup>B</sup> [24].

## Этиология

### *Конституциональная форма ЗПС*

Конституциональная ЗПС, как правило, имеет наследственный характер. Позднее менархе у матери и других ближайших родственниц, запоздалое и замедленное половое оволосение и развитие наружных

гениталий у отцов отмечены у большинства девочек. Возможно спорадическое возникновение идиопатической ЗПС<sup>А</sup> [32].

### *ЗПС при гипогонадотропном гипогонадизме*

В основе ЗПС при гипогонадотропном гипогонадизме лежит дефицит секреции гонадотропных гормонов в результате врожденных или приобретенных нарушений центральной нервной системы (ЦНС)<sup>А</sup> [17].

ЗПС отмечена у больных с кистами и опухолями ЦНС (кисты кармана Ратке, краниофарингиомы, герминомы, глиомы зрительного нерва и гипоталамуса, астроцитомы, опухоли гипофиза, в том числе пролактиномы, кортикотропиномы, соматотропиномы, аденомы гипофиза у больных с синдромом множественных эндокринных неоплазий типа 1).

ЗПС возникает у больных с аномалиями развития мозговых сосудов, гипоплазией септооптической области и передней доли гипофиза, постинфекционными (туберкулез, сифилис, саркоидоз и пр.) и пострадиационными (облучение зоны опухолевого роста) поражениями ЦНС, травмами головы (во время родов и нейрохирургических операций).

Среди семейных и спорадических врожденных заболеваний, сопровождающихся ЗПС, известны синдромы Прадера–Вилли и Лоренса–Муна–Барде–Бидля, Расселла, синдром Хенда–Шюллера–Крисчена, или гистиоцитоз X (гистиоцитоз гипофиза и гипоталамуса клетками Лангерганса и их предшественниками), и лимфоцитарный гипофизит. К развитию гипогонадотропного гипогонадизма приводит врожденное отсутствие или снижение способности гипоталамуса секретировать гонадотропин-рилизинг-гормон вследствие мутации генов  $KAL_1$  (синдром Каллманна)<sup>А</sup> [25],  $FGFR_1$ ,  $GPR_{54}$ , гена рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и гена лептина<sup>В</sup> [15], а гипофиза — гонадотропины (дефицит многих тропных гормонов вследствие мутации генов  $PROP_1$ <sup>В</sup> [26],  $HESX_1$  и  $PIT_1$ , изолированный дефицит ФСГ вследствие мутации гена  $\beta$ -субъединицы ФСГ, прогормон конвертазы-1).

ЗПС сопровождает тяжелые хронические системные заболевания. В их числе некомпенсированные пороки сердца, бронхолегочная, почечная и печеночная недостаточность, гемосидероз при серповидноклеточной анемии, талассемии и болезни Гоше, заболевания желудочно-кишечного тракта (целиакия, панкреатиты, колиты с признаками мальабсорбции, болезнь Крона, муковисцидоз), некомпенсированные эндокринные заболевания (гипотиреоз, сахарный диабет, болезнь и синдром Иценко–Кушинга, врожденная лептиновая и соматотропная недостаточность, гиперпролактинемия), хронические инфекции, включая синдром приобретенного иммунодефицита.

ЗПС может возникнуть у девочек при неполноценном питании или нарушении пищевого поведения (вынужденное или искусственное голодание, нервная и психогенная анорексия или булимия, избыточное питание)<sup>А</sup> [28], повышенных физических нагрузках, не соответствующих индивидуальным физиологическим возможностям (балет, гимнастика,

легкая и тяжелая атлетика, фигурное катание и пр.), длительном применении в лечебных целях глюкокортикоидов, злоупотреблении наркотическими и токсическими психотропными веществами.

Возможно развитие ЗПС под воздействием отрицательных экологических факторов: например, повышение содержания свинца в сыворотке крови свыше 3 мкг/дл приводит к задержке полового развития от 2 до 6 мес<sup>В</sup> [1].

### *ЗПС при гипергонадотропном гипогонадизме*

Гонадная недостаточность приводит к ослаблению блокирующего влияния яичниковых стероидов на гипоталамо-гипофизарную область репродуктивной системы и к ответному повышению секреции гонадотропинов.

Наиболее частая причина развития ЗПС при гипергонадотропном гипогонадизме — агенезия или дисгенезия гонад или тестикул в критические периоды онтогенеза человека (первичный гипергонадотропный гипогонадизм). Большинство причин гипергонадотропного гипогонадизма — хромосомные и генетические аномалии (синдром Тернера и его варианты), семейные и спорадические дефекты эмбриогенеза яичников (чистая форма дисгенезии гонад при кариотипе 46,XX и 46,XY). Факторами, нарушающими нормальный эмбриогенез, могут быть инактивирующие мутации генов *вз-субъединиц ЛГ* и *ФСГ*, мутации рецепторов *ЛГ* и *ФСГ*. Дефекты развития гонад плода чаще отмечены у женщин, имевших во время беременности физические и химические вредности, высокую или частую лучевую нагрузку (рентгеновское, сверхвысокочастотное, лазерное и ультразвуковое излучение), обменные и гормональные нарушения, интоксикации на фоне приема эмбриотоксичных препаратов и наркотических веществ и перенесших острые инфекционные заболевания, особенно вирусной природы.

Первичная недостаточность яичников может быть результатом аутоиммунных нарушений, поскольку в сыворотке крови у некоторых больных с дисгенезией гонад с кариотипом 46,XX или 47,XXX, помимо выпадения функции гонад, выявлен высокий титр антител к цитоплазмемному компоненту клеток яичников, щитовидной и поджелудочной желез<sup>С</sup> [7]. У таких больных имеются признаки гипотиреоза и сахарного диабета.

Недостаточность гонад может возникнуть при развитии резистентности нормально развитых яичников к гонадотропным стимулам и преждевременном истощении яичников. К редким аутоиммунным заболеваниям, сопровождающимся дисгенезией яичников, относится синдром атаксии-телеангиэктазии.

К метаболическим расстройствам, сопровождающимся первичной яичниковой недостаточностью, относится дефицит ферментов, участвующих в синтезе яичниковых гормонов. Лица с функциональными мутациями гена, ответственного за образование 20,22-десмолазы, имеют нормальный набор ооцитов, но из-за дефекта биосинтеза стероидных

гормонов их яичники не способны секретировать андрогены и эстрогены. Блокада стероидогенеза на этапе действия  $17\alpha$ -гидроксилазы ведет к накоплению прогестерона и дезоксикортикостерона. Мутация передается вертикально в семье и может поражать как девочек, так и мальчиков. Некоторые лица, являющиеся гомозиготными, имеют дисгенезию гонад. Девочки, дожившие до периода полового созревания, имеют ЗПС, стойкую гипертензию и высокий уровень прогестерона.

К наследственно обусловленным ферментативным дефектам, сопровождающимся задержкой полового и физического развития, относится галактоземия. При этом аутосомно-рецессивном заболевании имеется недостаточность галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, участвующей в превращении галактозы в глюкозу.

ЗПС у девочек может быть вызвана приобретенной яичниковой недостаточностью (удаление яичников в раннем детстве, повреждение фолликулярного аппарата в процессе лучевой или цитотоксической химиотерапии). Есть сообщения о развитии гипергонадотропного гипогонадизма после двустороннего перекрута яичников, аутоиммунных оофоритов, инфекционных и гнойных воспалительных процессов.

## Профилактика

Отсутствуют данные, подтверждающие наличие разработанных мер профилактики ЗПС у девочек.

## Скрининг

Скрининг с определением динамики роста необходим у девочек со стигмами врожденных синдромов для своевременной коррекции темпов полового созревания. Скрининг с определением ежегодной динамики роста, полового созревания костного возраста, уровня гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) и эстрадиола в венозной крови необходим у девочек на фоне лечения ЗПС.

## Классификация

В настоящее время выделяют 3 формы ЗПС.

- Конституциональная форма ЗПС — задержка увеличения молочных желез и отсутствие менархе у соматически здоровой девочки в возрасте 13 лет, имеющей равнозначное отставание физического (длина и масса тела) и биологического (костный возраст) развития.
- Гипогонадотропный гипогонадизм — задержка полового развития, обусловленная выраженным дефицитом синтеза гонадотропных гормонов вследствие аплазии или гипоплазии, повреждения, наследственной, спорадической или функциональной недостаточности гипоталамуса и гипофиза.
- Гипергонадотропный гипогонадизм — ЗПС, обусловленная врожденным или приобретенным отсутствием секреции гормонов половых желез (яичников).



Кроме того, существует классификация, учитывающая основные причины ЗПС [18].

- Функциональная (конституциональная) ЗПС у детей с соответствующими возрастным нормативам параметрами физического развития.
- ЗПС на фоне различных генетических аномалий.
- ЗПС у детей с хроническими соматическими заболеваниями.

## ДИАГНОСТИКА

Критерии диагноза ЗПС<sup>А</sup> [3]:

- отсутствие телархе после 13 лет (состояние молочных желез соответствует I стадии по Таннеру);
- отсутствие менархе после 15 лет;
- развитие вторичных половых признаков начинается в сроки, превышающие на 2,5 стандартных отклонения ( $2,5 SD$  или  $\sigma$ ) верхний предел возрастного норматива;
- остановка развития вторичных половых признаков более чем на 18 мес и отсутствие менархе через 5 лет после начала увеличения молочных желез до стадии  $Ma_2$  по Таннеру.

Диагностическое обследование проводят в возрасте не ранее 13 лет. При врожденных синдромах диагноз можно поставить и в допубертатном возрасте по характерным стигмам.

Случаи своевременного развития молочных желез при отсутствии менархе у девочек старше 15 лет классифицируются как первичная аменорея, причиной которой явились пороки развития матки и влагалища, тестикулярная феминизация, синдром резистентных или поликистозных яичников, двустороннее удаление яичников накануне менархе, беременность у девочек с ранним сексуальным дебютом.

## Анамнез и физикальное обследование

Выясняют наличие стигм наследственных и врожденных синдромов и особенности полового созревания обоих родителей и ближайших родственников (I и II степени родства). Семейный анамнез следует выяснять только в процессе беседы с родственниками пациентки, желательно с матерью.

Оценивают особенности внутриутробного развития, течение периода новорожденности, темпы роста и психосоматического развития, выясняют условия жизни и особенности питания девочки с момента рождения, данные о физических, психологических и эмоциональных нагрузках, уточняют возраст и характер операций, течение и лечение заболеваний, перенесенных по годам жизни, а также семейный анамнез<sup>В</sup> [5].

Проводят общий осмотр, измеряют рост и массу тела, фиксируют особенности распределения и степень развития подкожно-жировой ткани. Рост и массу тела сопоставляют с регионарными возрастными

нормативами. Отмечают признаки наследственных синдромов, рубцы после перенесенных операций, в том числе на черепе.

Оценку стадии полового созревания девочки проводят с учетом степени развития молочных желез и полового (лобкового) оволосения (табл. 1).

- I стадия: молочные железы не пальпируются. Бледно окрашенные ареолы диаметром менее 2 см. Соски могут быть приподняты, но не пальпируются. Количество и вид волос на лобке и в других частях тела не различаются.
- II стадия: появление выбухания молочных желез вокруг ареолы за счет железистой ткани. Диаметр ареолы более 2 см. Рост редких, слабопигментированных остистых волос, в основном вдоль половых губ.
- III стадия: молочная железа вместе с ареолой приобретает форму единого конуса. Ареола становится окрашенной. Пигментированные волосы распространяются на область лобка. Появляется подмышечное оволосение.
- IV стадия: интенсивно окрашенные ареолы и соски выбухают в виде 2-го конуса над тканью молочных желез. Оволосение занимает всю область лобка, но отсутствует на промежности и на внутренней поверхности бедер.
- V стадия: зрелая грудь. Выступает только сосок, контур между ареолой и железой сглажен. Оволосение в виде треугольника, обращенного вершиной вниз, занимает всю область лобка до паховых складок. Имеются единичные волосы на внутренней поверхности бедер (Va стадия).

Возможно уточнение стадии полового развития по данным о менструациях. Отсутствие менструаций ( $Me_0$ ) физиологично для девочек с I и II стадиями полового созревания. Менархе ( $Me_1$ ) возникает в III стадии полового созревания здоровых девочек.

**Таблица 1.** Оценка стадии полового созревания здоровых девочек<sup>A</sup> [2]

Стадия полового созревания	Грудные железы (Ma)	Лобковое оволосение (P)	Данные о менструациях (Me)	Средний возраст и диапазон, годы
I	Ma <sub>1</sub>	P <sub>1</sub>	Me <sub>0</sub>	До 8
II	Ma <sub>2</sub>	P <sub>1</sub>	Me <sub>0</sub>	10,6 (8–13)
III	Ma <sub>3</sub>	P <sub>2–3</sub>	Менархе (Me <sub>1</sub> )	12,9 (10–14,5)
IV	Ma <sub>4</sub>	P <sub>3–4</sub>	Овуляция*	13,8 (11–15,5)
V**	Ma <sub>5</sub>	P <sub>4–5</sub>	Овуляция	14,2 (12–17,5)

\* Регулярные, но ановуляторные менструальные циклы у 80% здоровых девочек.

\*\* Овуляторные менструальные циклы у 80% здоровых девочек.

Начиная с IV стадии полового созревания у девушек регистрируют вначале нерегулярные ( $Me_2$ ), а затем регулярные менструации ( $Me_3$ ). При правильном половом созревании через 1 год после менархе должно быть

не менее 10 регулярных менструаций в году<sup>В</sup> [16]. Завершение полового созревания (V стадия) совпадает с остановкой роста, появлением угрей и установлением овуляторных регулярных менструальных циклов.

При осмотре наружных половых органов наряду с оценкой линии роста волос на лобке оценивают форму и размеры клитора, больших и малых половых губ, особенности гимена и наружного отверстия уретры. Обращают внимание на окраску кожи половых губ, цвет слизистой оболочки преддверия влагалища, характер выделений из половых путей. Осмотр стенок влагалища и шейки матки (вагиноскопия) следует проводить, используя специальные тубусы или детские зеркала разных размеров с освещением. Для уменьшения диагностических ошибок ректоабдоминальное исследование целесообразно проводить после очистительной клизмы, которая назначается больной накануне осмотра.

## Специальные методы исследования

### Гормональное обследование

- Определение уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола и ДГЭАС (по показаниям тестостерона, кортизола, 17-гидроксипрогестерона, прегненолона, прогестерона, СТГ, пролактина, ТТГ, свободного тироксина, антител к тиреопероксидазе) позволяет уточнить гормональные нарушения, лежащие в основе ЗПС. При конституциональной ЗПС и гипогонадотропном гипогонадизме наблюдают снижение концентрации ЛГ и ФСГ. При первичном поражении гонад у девочек в возрасте 11–12 лет уровень гонадотропных гормонов во много раз превышает верхнюю границу нормы для женщин репродуктивного возраста. Уровень эстрадиола соответствует допубертатным значениям (менее 60 пмоль/л) у всех больных с ЗПС. Содержание ДГЭАС у девочек с гипергонадотропным гипогонадизмом соответствует возрасту, при гипогонадотропном гипогонадизме, в том числе функциональном, — ниже возрастного норматива.
- Проведение пробы с агонистами (аналогами) ГнРГ (применение пробы у больных с костным возрастом менее 11 лет неинформативно!)<sup>А</sup> [12]. Пробу проводят в утренние часы после полноценного сна. Поскольку секреция гонадотропинов имеет импульсный характер, исходные значения ЛГ и ФСГ следует определить дважды — за 15 мин и непосредственно перед введением гонадолиберина<sup>А</sup> [12, 13]. Базальную концентрацию рассчитывают как среднеарифметическую 2 измерений. Препарат, содержащий аналог ГнРГ для ежедневного использования, вводят быстро однократно внутривенно в дозе 25–50 мкг/м<sup>2</sup> (обычно 100 мкг) с последующим забором венозной крови исходно, через 15, 30, 45, 60 и 90 мин<sup>В</sup> [4]. Сравнивают исходный уровень с любыми 3 наивысшими стимулированными значениями. Максимальное повышение уровня ЛГ определяют, как правило, через 30 мин после введения препарата, ФСГ — через 60–90 мин<sup>А</sup> [1].

Повышение уровня гонадотропинов (одинаковое для ЛГ и ФСГ) до значений, превышающих 5 МЕ/л, указывает на достаточные резервные и функциональные возможности гипофиза у больных с функциональной незрелостью и заболеваниями гипоталамуса. При повышении уровня ФСГ до 10 МЕ/л и более и его преобладании над уровнем ЛГ можно констатировать скорое менархе (в год обследования). Наоборот, преобладание стимулированного уровня ЛГ над ФСГ является частым признаком частичных ферментативных дефектов синтеза половых стероидов у больных с ЗПС<sup>с</sup> [4]. Отсутствие динамики или незначительное повышение стимулированного уровня ЛГ и ФСГ, не достигающее пубертатных значений (ниже 5 МЕ/л), свидетельствует о сниженных резервных возможностях гипофиза у больных с гипопитуитаризмом врожденной или органической природы<sup>в</sup> [4, 12]. Отрицательная проба не позволяет разграничить патологию гипоталамуса и гипофиза. Гипергонадотропная реакция на введение агониста (аналога) ГнРГ (повышение уровня ЛГ и ФСГ до 50 МЕ/л и более), в том числе у больных с исходно допубертатными уровнями гонадотропинов, характерна для ЗПС вследствие врожденной или приобретенной недостаточности яичников.

- Определение уровня эстрадиола в венозной крови через 1–5 дней после введения аналога ГнРГ позволяет отметить достоверное его повышение у девочек с функциональной ЗПС и врожденными дефектами рецепторов к ГнРГ.
- Определение уровня ЛГ каждые 20–30 мин в ночные часы или суммарной суточной экскреции ЛГ с мочой. Повышение ночной секреции ЛГ у больных с допубертатными значениями содержания гонадотропинов позволяет диагностировать конституциональный вариант ЗПС, а отсутствие различий между ночным и дневным уровнем ЛГ — гипогонадотропный гипогонадизм.

## Инструментальные методы

- Эхография органов малого таза позволяет оценить исходную степень развития матки и яичников, в том числе выявить увеличение диаметра полостных фолликулов в ответ на пробу с агонистами ГнРГ у девочек с функциональной ЗПС. При конституциональной форме ЗПС матка и гонады хорошо визуализируются, имеют допубертатные размеры, у большинства больных в яичниках определяются единичные фолликулы. При гипогонадотропном гипогонадизме матка и яичники резко недоразвиты, а при гипергонадотропном гипогонадизме вместо яичников обнаруживают тяжи.
- Эхография щитовидной железы и внутренних органов (по показаниям) у больных с хроническими соматическими и эндокринными заболеваниями.
- Рентгенография левой кисти и запястья для определения костного возраста и прогноза роста. При конституциональной ЗПС костный

возраст, рост, половое созревание соответствуют друг другу. При изолированной гонадотропной или гонадной ЗПС костный возраст значительно отстает от календарного, не превышая 11,5–12 лет к моменту физиологического завершения пубертатного периода<sup>В</sup> [19].

- МРТ головного мозга дает возможность уточнить состояние гипоталамо-гипофизарной области при гипогонадотропной форме ЗПС. Сканирование малым шагом области гипофиза и гипоталамуса, в том числе дополненное контрастированием сосудистой сети, позволяет обнаружить опухоли диаметром более 5 мм, врожденную и приобретенную гипоплазию или аплазию гипофиза и гипоталамуса, аномалии сосудов мозга, эктопию нейрогипофиза, отсутствие или выраженное недоразвитие обонятельных луковиц у больных с синдромом Каллманна.
- Рентгенография черепа — достоверный информативный метод диагностики опухолей гипоталамо-гипофизарной области, деформирующих турецкое седло (расширение входа, разрушение спинки, увеличение размеров, утончение и деформация контура стенок и дна).

### **Дополнительные методы**

- Цитогенетическое исследование (определение кариотипа) проводят для своевременного выявления Y-хромосомы у больных с гипергонадотропной ЗПС [19].
- Денситометрия (рентгеновская абсорбциометрия) с определением минеральной плотности костной ткани показана всем девочкам с ЗПС с целью ранней диагностики остеопении и остеопороза.
- Офтальмоскопия имеет диагностическую ценность для диагностики специфического пигментного ретинита у больных с синдромом Лоренса–Муна–Барде–Бидля, дефектов цветового зрения и колобомы сетчатки у больных с синдромом Каллманна, ретинопатии у больных с ЗПС при сахарном диабете, хронической печеночной и почечной недостаточности, а определение полей зрения — степени повреждения перекреста зрительных нервов опухолями головного мозга.
- Проверка слуха при подозрении на изолированный дефицит гонадотропинов или синдром Тернера с минимальными клиническими проявлениями.
- Проверка обоняния при подозрении на синдром Каллманна у больных с гипогонадотропным гипогонадизмом.
- Определение аутоантител к антигенам яичников при подозрении на аутоиммунную природу яичниковой недостаточности.

### **Дифференциальная диагностика**

#### *Конституциональная форма ЗПС*

Диагностические критерии<sup>А</sup> [19, 42]

- Аналогичные темпы полового созревания и роста у родителей, в 2 раза чаще у матери.

- Отставание роста и массы тела с 3 до 6 мес жизни, что приводит к умеренной задержке физического развития в возрасте 2–3 лет.
- Рост соответствует 3–25-центильным показателям здоровых сверстниц. Возможно уменьшение соотношения верхнего и нижнего сегментов тела за счет более длительного роста нижних конечностей при замедленном окостенении эпифизов трубчатых костей.
- Скорость линейного роста не менее 3,7 см/год.
- Пубертатный скачок роста менее выражен и приходится на возраст от 14 до 18 лет.
- Масса тела соответствует возрастным нормативам, но фигура остается инфантильной за счет слабого накопления подкожного жира на бедрах и ягодицах.
- Костный возраст отстает от хронологического на 1,6–4 года.
- Отсутствуют соматические аномалии, развитие всех органов и систем отстает на равное количество лет (ретардация).

Характерные особенности — соответствие физического (рост) и полового (молочные железы и лобковое оволосение) созревания уровню биологической зрелости (костный возраст) и одинаковое отставание этих параметров от календарного возраста. При гинекологическом осмотре определяют недостаточное развитие больших и малых половых губ, тонкую слизистую оболочку вульвы, влагалища и шейки матки, недоразвитие матки.

### *Гипогонадотропный гипогонадизм*

В клинической картине признаки значительной ЗПС сочетаются с симптомами хромосомных заболеваний (при синдромах Каллманна, Прадера–Вилли, Лоренса–Муна–Барде–Бидля, Расселла–Сильвера и Хенда–Шюллера–Крисчена), неврологической симптоматикой (при объемных, посттравматических и поствоспалительных заболеваниях ЦНС), характерными изменениями психического статуса (нервная анорексия и булимия), специфическими признаками эндокринных и тяжелых хронических соматических заболеваний<sup>А</sup> [42, 43].

У девочек с синдромом Каллманна физическое развитие не отличается от региональных возрастных нормативов. ЗПС имеет выраженный характер. Наиболее частым признаком синдрома является анозмия или гипосмия. Возможны тугоухость, церебральная атаксия, нистагм, эпилепсия, а также пороки развития (расщелина губы или твердого неба, непарный резец верхней челюсти, аплазия или гипоплазия луковицы зрительного нерва и почки, укорочение костей пястья)<sup>А</sup> [27].

У больных с синдромом Прадера–Вилли с раннего детства обнаруживают такие признаки, как мышечная гипотония новорожденных, приступы летаргии, гиперфагия, карликовость, уменьшение размеров рук и ног и укорочение пальцев, булимия и патологическое ожирение, умеренная умственная отсталость, выраженное упрямство и занудство. Девочки имеют характерные черты лица (миндалевидный разрез близко посаженных глаз, узкое лицо, треугольный рот).

При синдроме Лоренса—Муна—Барде—Бидля наиболее значимыми симптомами, помимо карликовости и раннего ожирения, являются пигментный ретинит и колобома сетчатки глаз. В числе других признаков заболевания присутствуют спастическая параплегия новорожденных, полидактилия, кистозная дисплазия почек, умственная отсталость, сахарный диабет.

У девочек с синдромом Расселла отмечаются выраженное отставание физического развития с детства (карликовость) и отсутствие полового созревания. Этим они кардинально отличаются от больных с синдромом Расселла—Сильвера, для которого характерно преждевременное половое созревание. Осмотр девочек с ЗПС при синдроме Расселла позволяет выявить асимметрию развития скелета, в том числе лицевых костей черепа, характерное треугольное лицо за счет недоразвития нижней челюсти (гипогнатии) и пигментные пятна кофейного цвета на коже туловища.

Синдром Хенда—Шюллера—Крисчена, вызванный множественной эктопией и пролиферацией гистиоцитов в мозге, в том числе в гипоталамусе, ножке и задней доле гипофиза, коже, внутренних органах и костях, проявляется отставанием роста и ЗПС, несахарным диабетом и симптомами поражения соответствующих органов и тканей. При инфильтрации орбиты наблюдают экзофтальм; костей челюсти — потерю зубов; височных и сосцевидных костей — хронические средние отиты и снижение слуха; костей конечностей и ребер — эозинофильные гранулемы и переломы; во внутренних органах — симптомы множественного опухолевого роста.

Диагноз врожденной мутации гена рецептора ГнРГ может быть предположен у девочек, не имеющих никаких других причин ЗПС, при обследовании которых определяют выраженные проявления дефицита эстрогенных влияний, нормальные или умеренно сниженные (обычно ниже 5 МЕ/л) уровни ЛГ и ФСГ, нормальные уровни других гормонов гипофиза, отсутствие аномалий развития. В отличие от конституциональной ЗПС признаки гипогонадотропного гипогонадизма не исчезают с возрастом.

### *Гипергонадотропный гипогонадизм*

При синдроме Тернера и его вариантах наиболее «нагруженными» патологическими признаками являются больные с так называемой типичной формой дисгенезии гонад со структурными аномалиями единственной X-хромосомы (X-моносомией), особенно ее короткого плеча<sup>B</sup> [7]. Гены, определяющие развитие яичников, находятся в длинном (q-), а гены, ответственные за рост тела в длину, — в коротком (p-) плече X-хромосомы, поэтому в зависимости от дефекта больные имеют различное число сопутствующих соматических аномалий. Наименьшее проявление патологических признаков имеют пациентки с X-моносомией в составе мозаичного набора половых хромосом вследствие ошибок в

митозе (45,X0/46,XX и 45,X0/46,XX/47,XXX) или структурных аномалий X-хромосомы (45,X+mar; 4,X0/46,X+mar; 45,X0/46,XdicdelX; 45,X0/46,XrX; 45,X0/46,XdelXg; 45,X0/46,XiXg; 45,X0/46,XidicXg; 45,X0/46,XrX/46,XXg и др.). Характерно, что разнообразие хромосомных aberrаций не влияет на клиническую картину. Любая мозаика как бы разбавляет частоту нарушений, характерных для типичного синдрома, создавая стертые формы дисгенезии гонад<sup>А</sup> [30].

При рождении эти дети имеют низкую массу тела и лимфатический отек рук и ног (синдром Бонневи—Ульриха). Темпы роста до 3 лет относительно стабильны и от нормативов отличаются незначительно, но костный возраст у больных 3 лет отстает на 1 год. В дальнейшем замедление темпов роста прогрессирует и костный возраст отстает сильнее. Пубертатный скачок роста, не превышающий 3 см, сдвинут к 15—16 годам.

Типичные внешние проявления синдрома Тернера — непропорционально большая щитообразная грудная клетка с широко расставленными сосками неразвитых молочных желез; вальгусная девиация локтевых и коленных суставов; множественные родимые пятна или витилиго; гипоплазия концевых фаланг IV и V пальцев и ногтей; короткая «шея сфинкса» с крыловидными складками кожи (ластовидная шея), идущими от ушей до плечевого отростка; деформация ушных раковин и низкая линия роста волос на шее. Черты лица изменены за счет косоглазия, монголоидного разреза глаз (эпикантус), опущения верхнего века (птоз), деформации зубов, недоразвития нижней челюсти (микро- и ретрогнатия), имеется готическое небо<sup>А</sup> [35].

У больных с синдромом Тернера часты отиты и снижение слуха, дальтонизм, врожденные пороки сердца, аорты (коарктация и стеноз устья) и мочевыделительных органов (подковообразная почка, ретрокавальное расположение мочеточников, их удвоение, односторонняя аплазия почки), встречаются гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит и сахарный диабет<sup>А</sup> [33, 34].

При стертых формах большинство стигм не проявляется. Однако внимательный осмотр даже пациенток нормального роста позволяет обнаружить неправильную форму ушных раковин, готическое или высокое небо, низкий рост волос на шее и гипоплазию концевых фаланг IV и V пальцев рук и ног.

Строение наружных и внутренних гениталий женское, но большие и малые половые губы, влагалище и матка резко недоразвиты. Недоразвитые гонады определяются на границе входа в малый таз в виде экхонегативных тяжей.

Около 25% девочек с синдромом Тернера имеют спонтанное половое созревание и менархе<sup>В</sup> [20], что обусловлено сохранением к моменту рождения достаточного количества ооцитов. В пубертатном периоде для менструирующих больных характерны маточные кровотечения.

«Чистая» форма дисгенезии гонад проявляется резко выраженным половым инфантилизмом при отсутствии аномалий развития мышечной,



костной и других систем, что послужило причиной выбора для названия понятия «чистая» форма. Обычно больные имеют нормальный рост и женский фенотип как при кариотипе 46,XX, так и при кариотипе 46,XY. Ряд больных имеют высокий рост, андройдное или евнухоидное телосложение. Костный возраст больных с «чистой» формой дисгенезии гонад отстает от календарного возраста, но это отставание менее выражено, чем при синдроме Тернера.

При отсутствии лобкового и подмышечного оволосения у больных можно наблюдать признаки гиперандрогении, чаще гипертрихоз верхней губы и конечностей, снижение тембра голоса. У этих же больных имеется высокая степень вирилизации наружных гениталий от клиторомегалии до наличия урогенитального синуса. При «чистой» форме дисгенезии гонад даже при кариотипе XY матка и влагалище всегда присутствуют. Влагалищные мазки атрофичны. Внутренние гениталии при «чистой» форме дисгенезии гонад развиты незначительно, так что на эхограммах вместо матки и яичников определяются тяжи.

При наличии Y-хромосомы в кариотипе больных с дисгенезией гонад существует особая предрасположенность к образованию дисгермином или гонадобластом. Симптомами развития гормонпродуцирующей гонадобластомы является спонтанно начавшаяся феминизация больных либо усиление маскулинизирующих проявлений. И та и другая опухоли являются нематастазирующими доброкачественными образованиями, но риск их малигнизации довольно высок [21, 22].

## ЛЕЧЕНИЕ

### Показания к госпитализации

- Необходимость хирургического лечения.
- Неотложные состояния, связанные с декомпенсацией хронических соматических и эндокринных заболеваний, угрожаемое жизни истощение у длительно голодающих девочек.

### Немедикаментозное лечение

Отсутствуют данные, подтверждающие целесообразность немедикаментозной терапии ЗПС. Коррекция пищевого поведения, соблюдение диеты, коррекция физической нагрузки имеют вспомогательное значение и эффективны у девочек с функциональной ЗПС<sup>В</sup> [40].

### Лекарственная терапия

Основные цели медикаментозного лечения после установления причины ЗПС<sup>А</sup> [4, 12]:

- стимуляция пубертатного ростового скачка у больных с задержкой роста;
- восполнение дефицита женских половых гормонов;

**Таблица 2.** Дифференциально-диагностические признаки ЗПС

Форма ЗПС	Рост	Уровень ЛГ и ФСТ	Проба с ГнРГ	Уровень эстрадиола	Уровень ДГЭАС	Карิโอтип	Признаки дисэмбриогенеза
Конституциональная	↓	↓	+	↓, затем N	↓	46,XX	Нет
Дефект рецепторов ГнРГ	N	↓ или N	+	↓	N	46,XX	« »
ЗПС на фоне хронических заболеваний и нарушения питания	N	N	+	↓	N	46,XX	« »
Изолированный дефицит гонадотропинов	N	↓	-	↓	N	46,XX	« »
Синдром Каллманна	N	↓	-	↓	N	46,XX	Аносмия или гипоосмия, реже другие аномалии
Синдром Прадера–Вилли	↓	↓	+	↓	N	46,XX	Ожирение, слабоумие, мышечная гипотония новорожденных
Синдром Лоренса—Муна—Барде—Бидля	↓	↓	+	↓	N	46,XX	Ожирение, слабоумие, полидактилия, пигментный ретинит
Синдром Хенда—Шюллера—Крисчена	↓	↓	-	↓	N	46,XX	Ожирение, несахарный диабет, переломы
Синдром Расселла	↓	↓	+	↓	N	46,XX	Астения, асимметрия скелета, треугольное лицо, пятна кофейного цвета

Задержка полового созревания

Множественный дефицит гормонов гипофиза	→	-	→	→	→	→	46,XX	Нет
Изолированный дефицит гормона роста	→	+	↓ или N	↓, затем N	N	N	46,XX	« »
Гипоталамо-гипофизарная опухоль/киста	Внезапная остановка роста	-	→	→	N или ↓	N или ↓	46,XX	« »
Синдром Тернера и его варианты	↓	↑	↑	↓	N	N	45,X0 и мозаицизм	Разнообразное множество
Синдром Нунан	↓	+	→	↓, затем N	N	N	46,XX	Фенотип синдрома Тернера
Чистая дисгенезия гонад	N или высокий	↑	↑	↓	N	N	46,XX или 46,XY	Нет

\* ↓ — понижение, ↑ — повышение, N — норма.

- стимуляция и поддержание развития вторичных половых признаков;
- активизация процессов остеосинтеза;
- предупреждение возможных острых и хронических психологических, личных и социальных проблем;
- профилактика бесплодия и подготовка к деторождению.

Отсутствуют доказательные данные об эффективности применения витаминно-минеральных комплексов и адаптогенов у девочек с конституциональной ЗПС. Замечена активация полового созревания у подобных детей после пробы с ГнРГ<sup>с</sup> [12]. Девочкам с конституциональной ЗПС, которые остро переживают свое отличие от сверстниц, можно провести 3–4-месячный курс гормонального лечения эстрогенными препаратами<sup>в</sup> [4, 11].

У низкорослых больных с гипо- и гипергонадотропным гонадизмом применяется соматропин (рекомбинантный гормон роста). Препарат назначают больным с ростовыми показателями ниже 5-й перцентили нормальной ростовой кривой. Препарат вводят ежедневно однократно подкожно на ночь. При подтвержденном дефиците эндогенного гормона роста суточная доза вводимого препарата составляет 0,07–0,1 МЕ/кг, или 2–3 МЕ/м<sup>2</sup>, что соответствует недельной дозе 0,5–0,7 МЕ/кг, или 14–20 МЕ/м<sup>2</sup>. По мере роста девочки необходимо регулярно изменять дозу с учетом массы или площади поверхности тела<sup>а</sup> [44]. Терапию проводят под контролем роста каждые 3–6 мес до периода, соответствующего показателям костного возраста 14 лет, или при снижении скорости роста до 2 и менее см в год<sup>с</sup> [10]. Девочкам с синдромом Тернера требуется большая начальная доза препарата<sup>а</sup> [7, 44, 45]. Наиболее эффективная доза — 0,375 МЕ/(кг×сут), однако ее можно увеличить [8, 36, 39].

В целях улучшения ростового прогноза у низкорослых девочек с синдромом Тернера на фоне применения гормона роста можно назначить на 3–6 мес оксандролон (неароматизирующий анаболический стероид), входящий в список сильнодействующих веществ, в дозе 0,05 мг/(кг×сут)<sup>в</sup> [37, 38].

Адекватная терапия соматотропной недостаточности возможна при полноценной компенсации других гормональных дефицитов.

Тиреоидная недостаточность эффективно устраняется левотироксином натрия, который назначается детям в возрасте старше 12 лет по 10–15 мкг/(кг×сут) (чаще по 150 мкг/сут) в непрерывном режиме утром натощак за 30 мин до еды. На фоне приема препарата нужен контроль уровня ТТГ и свободного Т<sub>4</sub> в венозной крови не реже 1 раза в 3–6 мес. Следует принять во внимание возможность изменения потребности в левотироксине натрия на фоне лечения гормоном роста. Целесообразно поддерживать уровень тироксина в венозной крови в пределах средней трети возрастного норматива.

В целях устранения кортикотропной недостаточности при ЗПС на фоне множественного дефицита тропных гормонов гипофиза показана

заместительная терапия глюкокортикоидами короткого действия (гидрокортизон) в дозе 8–12 мг/(м<sup>2</sup>×сут) в 2 приема ( $\frac{2}{3}$  суточной дозы утром и  $\frac{1}{3}$  суточной дозы вечером). Пожизненная терапия глюкокортикоидами показана только в случаях выраженной кортикотропной недостаточности<sup>А</sup> [41]. При отсутствии клинических проявлений дефицита АКТГ (астения, анорексия, потеря массы тела, гипогликемия, гипотензия, тошнота) прием глюкокортикоидов можно ограничить периодами обострений основных заболеваний и возникновения интеркуррентных болезней и состояний.

При выявлении гиперпролактинемии следует применять агонисты дофамина (каберголин, бромокриптин, хинаголид). Доза препаратов и длительность терапии зависят от уровня пролактина в венозной крови.

Терапию половыми стероидами, направленную на восполнение эстрогенного дефицита, начинают в возрасте 14–15 лет (костный возраст не менее 12 лет) по нарастающей схеме<sup>А</sup> [4, 39, 40]. Используют препараты, в состав которых входят синтетические, конъюгированные или натуральные эстрогены. В настоящее время принято использовать препараты, аналогичные натуральным эстрогенам.

Начальная доза эстрогенов: эстрадиол в форме пластыря 0,975 мг/нед или геля 0,25 мг/сут, ЭЭ 5 (6,25) мкг/сут; конъюгированные эстрогены 0,3 мг/сут, назначают на 3–6 мес<sup>А</sup> [2]. При отсутствии ответного кровотечения по типу менструации на протяжении первых 6 мес приема эстрогенов исходную дозу препарата увеличивают в 2 раза и дополнительно назначают прогестерон на 10–12 дней. При появлении ответного кровотечения следует перейти к моделированию менструального цикла назначением эстрогенов — эстрадиол в форме пластыря 0,1 мг/нед или геля 0,5 мг/сут, ЭЭ 10 (12,5) мкг/сут<sup>А</sup> [29], эстрогены конъюгированные 0,625 мг/сут с добавлением препаратов, содержащих прогестерон, по следующей схеме: эстрогены принимаются 21 день с 7-дневным перерывом, а прогестерон — с 12-го по 21-й день приема эстрогенов. Более удобно непрерывное применение эстрогенов с дополнительным приемом прогестерона каждые 2 нед<sup>В</sup> [5]. В течение 2–3 лет гормонального лечения следует постепенно увеличить дозу эстрогенов с учетом динамики роста, костного возраста, размеров матки и молочных желез. Стандартная доза эстрогенов для возмещения дефицита эстрогенных влияний, которая, как правило, не оказывает отрицательных последствий, составляет 20 (25) мкг/сут для ЭЭ, 1,25 мг/сут для конъюгированных эстрогенов, 1 мг/сут для эстрадиолсодержащего геля и 3,9 мг/нед для пластыря с эстрогенами. Несомненные удобства имеют препараты, содержащие эстрадиол и прогестерон (медроксипрогестерон, дидрогестерон) в фиксированной последовательности. Терапия более высокими дозами эстрогенов приводит к ускоренному закрытию эпифизарных зон роста и развитию мастопатии, увеличивает риск развития рака эндометрия и молочных желез.

## Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство производят у больных с растущими кистами и опухолями гипофиза, гипоталамической области и III желудочка мозга.

Обязательное оперативное удаление гонад показано всем больным с гипергонадотропным гипогонадизмом при наличии Y-хромосомы в кариотипе<sup>A</sup> [21–23].

## Показания к консультации других специалистов

- Консультация генетика при гипергонадотропной форме ЗПС для генеалогического и цитогенетического обследования.
- Консультация эндокринолога для уточнения диагноза, особенностей течения и терапии сахарного диабета, синдрома гиперкортицизма, патологии щитовидной железы, ожирения, а также для уточнения причин низкорослости и решения вопроса о возможности терапии рекомбинантным гормоном роста у больных с ЗПС.
- Консультация нейрохирурга для решения вопроса об оперативном лечении при выявлении объемных образований в головном мозге у больных с гипогонадотропным гипогонадизмом.
- Консультация узких специалистов-педиатров с учетом системных заболеваний, вызвавших ЗПС<sup>B</sup> [6].
- Консультация психотерапевта для лечения нервной и психогенной анорексии и булимии.
- Консультация психолога для улучшения психосоциальной адаптации девочек с ЗПС.

## ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО

Все девочки с конституциональной ЗПС должны быть включены в группу риска по развитию дефицита минеральной плотности костной ткани<sup>B</sup> [9, 40] и нуждаются в динамическом наблюдении до завершения периода полового созревания и раннего репродуктивного периода<sup>A</sup> [11].

Больные с гипо- и гипергонадотропным гипогонадизмом нуждаются в пожизненной заместительной терапии половыми стероидами (до периода естественной менопаузы)<sup>A</sup> [40] и в постоянном динамическом наблюдении. Во избежание передозировки и нежелательных побочных эффектов в течение первых 2 лет лечения целесообразно проводить контрольное обследование через каждые 3 мес. Подобная тактика позволяет наладить психологический контакт с больными и своевременно корректировать назначаемое лечение. В последующие годы достаточно проводить контрольное обследование каждые 6–12 мес<sup>B</sup> [4].

## ПРОГНОЗ

Прогноз фертильности у больных с конституциональной формой ЗПС благоприятный. При гипогонадотропном гипогонадизме фертильность можно временно восстановить с помощью экзогенного введения аналогов ЛГ и ФСГ (при вторичном гипогонадизме), аналогов ГнРГ в цирхоральном режиме (третичный гипогонадизм)<sup>В</sup> [31]. При гипергонадотропном гипогонадизме забеременеть могут только больные, принимающие адекватную заместительную гормональную терапию, путем переноса донорского эмбриона в полость матки и полноценного возмещения дефицита гормонов желтого тела. Прерывание терапии, как правило, приводит к самопроизвольному прерыванию беременности<sup>В</sup> [13]. У 2–5% женщин с синдромом Тернера, имевших спонтанное половое созревание и менструации, возможны беременности, однако течение их нередко сопровождается угрозой прерывания в различных сроках гестации. Благоприятное течение беременности и роды у больных с синдромом Тернера редкое явление, чаще бывающее при рождении мальчиков.

У больных с врожденными наследственными синдромами, сопровождающимися гипогонадотропным гипогонадизмом, прогноз зависит от своевременности и эффективности коррекции сопутствующих заболеваний органов и систем.

У больных с гипергонадотропным гипогонадизмом, в частности с синдромом Тернера, не получивших в репродуктивном периоде заместительной гормональной терапии, чаще, чем в популяции, развиваются АГ, дислипидемия, ожирение, остеопороз, возникают психосоциальные проблемы<sup>А</sup> [7, 33].

### Рекомендуемая литература

Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. — СПб. : Фолиант, 2000. — С. 121–148.

Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М. : Колор Ит Студио, 2002. — С. 141–188.

Кулаков В.И., Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. — М. : Триада-Х, 2004. — С. 42–43, 68–75.

Руководство по эндокринной гинекологии. — 3-е изд., стер. / под ред. Е.М. Вихляевой. — М. : МИА, 2002. — С. 251–274.

Полный список литературы к клинической рекомендации «Задержка полового созревания» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).

# МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

Маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП) — патологические кровотечения, обусловленные отклонениями отторжения эндометрия у девочек-подростков с нарушенной циклической продукции половых стероидных гормонов с момента первой менструации до 18 лет<sup>A</sup> [1].

**МКБ-10:** • **N92.2** Обильные менструации в пубертатном периоде, в том числе: обильные кровотечения в начале менструального периода, пубертатная меноррагия, пубертатные кровотечения • **N93.8** Другие уточненные аномальные кровотечения из матки и влагалища.

## Эпидемиология

Частота маточных кровотечений пубертатного периода в структуре гинекологических заболеваний детского и юношеского возраста варьирует от 10 до 37,3%. Свыше 50% всех обращений девочек-подростков к гинекологу связано с маточными кровотечениями пубертатного периода. Почти 95% всех влагалищных кровотечений пубертатного периода обусловлено МКПП<sup>A</sup> [1]. Наиболее часто маточные кровотечения возникают у девочек-подростков в течение первых 3 лет после менархе<sup>A</sup> [2].

## Профилактика

Отсутствуют доказательные данные о профилактике маточных кровотечений пубертатного периода. В целях предупреждения развития заболевания целесообразно выделять группы девочек-подростков, имеющих риск длительного сохранения ановуляторных менструальных циклов<sup>A</sup> [3].

- Лица, менструации у которых появились в возрасте после 13 лет.
- Девочки, страдающие нарушениями питания (нервная или психогенная анорексия и булимия, резкое снижение массы тела).
- Подростки, подвергающиеся сильному психическому стрессу либо пережившие его.
- Девочки, профессионально занимающиеся спортом в течение первых лет с менархе.

## Классификация

Официально принятой международной классификации маточных кровотечений пубертатного периода не разработано. При определении



типа маточного кровотечения у девочек-подростков, так же как у женщин репродуктивного возраста, учитывают клинические особенности маточных кровотечений (полименорея, метроррагия и менометроррагия)<sup>А</sup> [28].

- Меноррагией (гиперменореей) называют маточное кровотечение у больших с сохраненным ритмом менструаций, у которых продолжительность кровяных выделений превышает 7 сут, кровопотеря составляет более 80 мл и отмечают незначительное количество сгустков крови в обильных кровяных выделениях, появление гиповолемических расстройств в менструальные дни и наличие железодефицитной анемии средней и тяжелой степени.
- Полименорея — маточные кровотечения, возникающие на фоне регулярного укороченного менструального цикла (менее 21 сут).
- Метроррагия и менометроррагия — маточные кровотечения, не имеющие ритма, часто возникающие после промежутков олигоменореи и характеризующиеся периодическим усилением кровотечения на фоне скудных или умеренных кровяных выделений<sup>А</sup> [4].

## Этиология

Основной причиной маточных кровотечений пубертатного периода служит незрелость репродуктивной системы в возрасте, близком к менархе (до 3 лет). У девочек-подростков с маточными кровотечениями имеется дефект отрицательной обратной связи яичников и гипоталамо-гипофизарной области ЦНС. Характерное для периода полового созревания увеличение уровня эстрогенов не приводит у них к уменьшению секреции ФСГ, что в свою очередь вызывает стимуляцию роста и развития сразу многих фолликулов. Сохранение более высокой, чем в норме, секреции ФСГ служит фактором, тормозящим выбор и развитие доминантного фолликула из множества одновременно созревающих полостных фолликулов. Отсутствие овуляции и последующей выработки прогестерона желтым телом приводит к постоянному влиянию эстрогенов на органы-мишени, в том числе на эндометрий. Когда пролиферирующий эндометрий переполняет полость матки, на отдельных участках возникают нарушения трофики с последующим локальным отторжением и кровотечением. Кровотечение поддерживается повышенным образованием простагландинов в длительно пролиферирующем эндометрии. Затянувшееся отсутствие овуляции и влияния прогестерона существенно повышает риск маточных кровотечений пубертатного периода, тогда как даже одной случайной овуляции бывает достаточно для временной стабилизации эндометрия и более полноценного его отторжения без кровотечения<sup>В</sup> [5].

## ДИАГНОСТИКА

Выделяют следующие критерии маточных кровотечений пубертатного периода.

- Продолжительность кровяных выделений из влагалища менее 2 или более 7 сут на фоне укорочения (менее 21–24 сут) или удлинения (более 35 сут) менструального цикла<sup>А</sup> [6].
  - Кровопотеря более 80 мл или субъективно более выраженная по сравнению с обычными менструациями<sup>А</sup> [6].
  - Наличие межменструальных или посткоитальных кровяных выделений<sup>А</sup> [6].
  - Отсутствие структурной патологии эндометрия<sup>А</sup> [6].
  - Подтверждение ановуляторного менструального цикла в период возникновения маточного кровотечения (концентрация прогестерона в венозной крови на 21–25-й день менструального цикла составляет менее 9,5 нмоль/л, монофазная базальная температура, отсутствие преовуляторного фолликула по данным эхографии)<sup>С</sup> [6].
- Диагноз маточных кровотечений пубертатного периода ставят после исключения перечисленных ниже заболеваний<sup>А</sup> [7, 8, 30].
- Самопроизвольное прерывание беременности (у сексуально активных девушек).
  - Заболевания матки (миома, полипы эндометрия, эндометриты, артерио-венозные анастомозы, эндометриоз, наличие внутриматочного контрацептивного средства, крайне редко аденокарцинома и саркома матки).
  - Патология влагалища и шейки матки (травма, инородное тело, неопластические процессы, экзозитные кондиломы, полипы, вагиниты).
  - Болезни яичников (поликистозные яичники, преждевременное истощение, опухоли и опухолевидные образования).
  - Заболевания крови [болезнь фон Виллебранда и дефицит других плазменных факторов гемостаза, болезнь Верльгофа (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), тромбастения Глянцмана–Негели, Бернара–Сулье, Гоше, лейкопения, апластическая анемия, железodefицитная анемия]<sup>А</sup> [29].
  - Эндокринные заболевания (гипотиреоз, гипертиреоз, болезнь Аддисона или Кушинга, гиперпролактинемия, постпубертатная форма врожденной гиперплазии коры надпочечников, опухоли надпочечников, синдром пустого турецкого седла, мозаичный вариант синдрома Тернера).
  - Системные заболевания (болезни печени, хроническая почечная недостаточность, гиперспленизм).
  - Ятрогенные причины — ошибки применения: несоблюдение режима дозирования и приема, необоснованное назначение препаратов, содержащих женские половые стероиды, и длительное применение в высоких дозах нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), дезагрегантов и антикоагулянтов, психотропных ЛС, антиконвульсантов и варфарина, химиотерапия.

## Анамнез и физикальное обследование

- Сбор анамнеза.

- Физикальное обследование.
  - ◇ Сопоставление степени физического развития и полового созревания по Таннеру с возрастными нормативами.
  - ◇ Вагиноскопия и данные осмотра позволяют исключить наличие инородного тела во влагалище, кондилом, красного плоского лишая, новообразования влагалища и шейки матки. Оценивают состояние слизистой оболочки влагалища, эстрогенную насыщенность<sup>А</sup> [29].
    - Признаки гиперэстрогении: выраженная складчатость слизистой оболочки влагалища, сочная девственная плева, цилиндрическая форма шейки матки, положительный симптом «зрачка», обильные прожилки слизи в кровяных выделениях.
    - Для гипоэстрогемии характерна бледно-розовая слизистая оболочка влагалища; ее складчатость слабо выражена, гимен тонкий, шейка матки субконической или конической формы, кровяные выделения без примеси слизи.
- Оценка менструального календаря (меноциклограмма).
- Уточнение психологических особенностей пациентки.

### *Лабораторные исследования*

- Общий анализ крови с определением концентрации гемоглобина, количества тромбоцитов проводят всем больным с маточными кровотечениями пубертатного периода<sup>В</sup> [5].
- Биохимический анализ крови: исследование концентрации глюкозы, креатинина, билирубина, мочевины, сывороточного железа, трансферрина в крови.
- Гемостазиограмма (определение активированного частичного тромбoplastинового времени, протромбинового индекса, активированного времени рекальцификации) и оценка времени кровотечения позволяют исключить грубую патологию свертывающей системы крови<sup>С</sup> [6].
- Определение в крови  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина у сексуально активных девушек.
- Исследование концентрации гормонов в крови: ТТГ и свободного  $T_4$  для уточнения функции щитовидной железы<sup>С</sup> [6]; эстрадиола, тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, ЛГ, ФСГ, инсулина, С-пептида для исключения СПКЯ; 17-гидроксипрогестерона, тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, суточного ритма секреции кортизола для исключения врожденной гиперплазии коры надпочечников; пролактина (не менее 3 раз) для исключения гиперпролактинемии; прогестерона в сыворотке крови на 21-й день (при 28-дневном менструальном цикле) или на 25-й день (при 32-дневном менструальном цикле) для подтверждения ановуляторного характера маточного кровотечения.
- Тест толерантности к углеводам при СПКЯ и избыточной массе тела (индекс массы тела равен  $25 \text{ кг/м}^2$  и выше).

## Инструментальные исследования

- Микроскопию мазка из влагалища (окраска по Граму) и ПЦР материала, полученного при соскобе со стенок влагалища, проводят с целью диагностики хламидиоза, гонореи, микоплазмоза.
- УЗИ органов малого таза позволяет уточнить размеры матки и состояние эндометрия для исключения беременности, порока матки (двурогая, седловидная матка), патологии тела матки и эндометрия (аденомиоз, миома матки, полипы или гиперплазия, аденоматоз и рак эндометрия, эндометрит, рецепторные дефекты эндометрия и внутриматочные синехии), оценить размеры, структуру и объем яичников, исключить функциональные кисты (фолликулярные, кисты желтого тела, провоцирующие нарушения менструального цикла по типу маточных кровотечений как на фоне укорочения длительности менструального цикла, так и на фоне предварительной задержки менструации до 2–4 нед при кистах желтого тела) и объемные образования в придатках матки<sup>А</sup> [9].
- Диагностическую гистероскопию и выскабливание полости матки у подростков применяют редко и используют для уточнения состояния эндометрия при обнаружении ультразвуковых признаков полипов эндометрия или канала шейки матки<sup>А</sup> [10].

## Дифференциальная диагностика

Основной целью дифференциальной диагностики маточных кровотечений пубертатного периода служит уточнение основных этиологических факторов, провоцирующих развитие заболевания. Ниже перечислены болезни, от которых следует дифференцировать маточные кровотечения пубертатного периода.

- Осложнения беременности у сексуально активных подростков. В первую очередь уточняют жалобы и данные анамнеза, позволяющие исключить прерывающуюся беременность или кровотечение после состоявшегося аборта, в том числе у девочек, отрицающих сексуальные контакты. Кровотечение возникает чаще после непродолжительной задержки менструации свыше 35 сут, реже при укорочении менструального цикла менее 21 сут или в сроки, близкие к ожидаемой менструации. В анамнезе, как правило, имеются указания на половые контакты в предыдущем менструальном цикле. Больные отмечают жалобы на нагрубание молочных желез, тошноту. Кровяные выделения, обычно обильные, со сгустками, с кусочками тканей, нередко болезненные. Тесты на беременность положительные (определение  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина в крови больной)<sup>С</sup> [11].
- Дефекты свертывающей системы крови (таблица). Для исключения дефектов свертывающей системы крови выясняют данные семейного анамнеза (склонность к кровотечениям у родителей) и анамнеза жизни (носовые кровотечения, удлиненное время кровотечения при

хирургических манипуляциях, частое и беспричинное возникновение петехий и гематом). Маточные кровотечения, как правило, имеют характер меноррагий, начиная с менархе. Данные осмотра (бледность кожных покровов, кровоподтеки, петехии, желтушная окраска ладоней и верхнего неба, гирусутизм, стрии, угри, витилиго, множественные родимые пятна и др.) и лабораторных методов исследования (коагулограмма, общий анализ крови, тромбоэластограмма, определение концентрации основных факторов свертывания крови) позволяют подтвердить патологию системы гемостаза.

**Таблица.** Диагностические признаки коагулопатий у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода<sup>А</sup> [12]

Тест	Аномальный результат	Предположительный диагноз
Количество тромбоцитов	Менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$	Тромбоцитопения
Протромбиновое время	Более 17 с	Дефицит факторов свертывания: фибриногена, II, VII, X
Частичное тромбопластиновое время	Более 34 с	Дефицит факторов свертывания: фактора фон Виллебранда, II, V, VIII, IX, X, XI, фибриногена
Время кровотечения	Более 9 мин	Сосудистые аномалии, тромбоцитопатии (тромбастения Глянцмана–Негели) или болезнь фон Виллебранда

- Полипы шейки и тела матки. Маточные кровотечения, как правило, ациклические, с короткими, светлыми промежутками; выделения умеренные, нередко с тяжами слизи. При УЗИ нередко обнаруживают гиперплазию эндометрия (толщина эндометрия на фоне кровотечения 10–15 мм) с гиперэхогенными образованиями разного размера. Диагноз подтверждают данными гистероскопии и последующего гистологического исследования удаленного образования эндометрия<sup>А</sup> [10].
- Аденомиоз. Маточные кровотечения пубертатного периода на фоне аденомиоза характеризуются выраженной дисменореей, длительными мажущими кровяными выделениями с характерным коричневым оттенком до и после менструации. Диагноз подтверждают результатами УЗИ в 1-й и 2-й фазе менструального цикла и гистероскопии (у больных с выраженным болевым синдромом и при отсутствии эффекта лекарственной терапии)<sup>А</sup> [7].
- Воспалительные заболевания органов малого таза. Как правило, маточное кровотечение имеет ациклический характер, возникает после переохлаждения, незащищенных, особенно случайных или неразборчивых (промискуитет) половых контактов у сексуально активных подростков, на фоне обострения хронических тазовых болей. Беспокоят боли внизу живота, дизурия, гипертермия, обильные патологические

бели вне менструации, приобретающие резкий, неприятный запах на фоне кровотечения. При ректоабдоминальном исследовании обнаруживают увеличенную в размерах размягченную матку, пастозность тканей в области придатков матки; проводимое исследование, как правило, болезненное. Данные бактериологического исследования (микроскопия мазков с окраской по Граму, исследование отделяемого влагалища на наличие инфекции, передаваемой половым путем, с помощью ПЦР, бактериологическое исследование материала из заднего свода влагалища) способствуют уточнению диагноза<sup>B</sup> [14].

- Травма наружных половых органов или инородное тело во влагалище. Для диагностики необходимы данные анамнеза и результаты вульвовагиноскопии<sup>B</sup> [15].
- Синдром поликистозных яичников. При маточных кровотечениях пубертатного периода у пациенток с формирующимся СПКЯ наряду с жалобами на задержки менструаций, избыточный рост волос, угри на лице, груди, плечах, спине, ягодицах и бедрах имеются указания на позднее менархе с прогрессирующими нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи<sup>B</sup> [12, 13].
- Гормонпродуцирующие образования яичников. Маточные кровотечения пубертатного периода могут быть первым симптомом эстрогенпродуцирующих опухолей или опухолевидных образований яичников. Уточнение диагноза возможно после УЗИ половых органов с определением объема и структуры яичников и концентрации эстрогенов в венозной крови<sup>B</sup> [13].
- Нарушение функции щитовидной железы. Маточные кровотечения пубертатного периода возникают, как правило, у больных с субклиническим или клиническим гипотиреозом. Больные жалуются на зябкость, отечность, увеличение массы тела, снижение памяти, сонливость, депрессию. При гипотиреозе пальпация и УЗИ с определением объема и структурных особенностей щитовидной железы позволяют выявить ее увеличение, а осмотр больных — наличие сухой субиктеричной кожи, пастозности тканей, одутловатости лица, увеличение языка, брадикардию, увеличение времени релаксации глубоких сухожильных рефлексов. Уточнить функциональное состояние щитовидной железы позволяет определение содержания ТТГ, свободного  $T_4$  в крови<sup>B</sup> [6].
- Гиперпролактинемия. Для исключения гиперпролактинемии как причины маточных кровотечений пубертатного периода показаны осмотр и пальпация молочных желез с уточнением характера отделяемого из сосков, определение содержания пролактина в крови, рентгенография костей черепа с прицельным изучением размеров и конфигурации турецкого седла или МРТ головного мозга. Проведение пробного лечения допаминомиметическими ЛС у больных с маточными кровотечениями пубертатного периода, возникшими вследствие гиперпролактинемии, способствует восстановлению ритма и характера менструаций в течение 4 мес<sup>C</sup> [6].

## Показания к консультации других специалистов

- Консультация эндокринолога<sup>С</sup> [12] показана при подозрении на патологию щитовидной железы (клинические симптомы гипотиреоза или гипертиреоза, диффузное увеличение или узловые образования щитовидной железы при пальпации).
- Консультация гематолога<sup>С</sup> [12] необходима при дебюте маточных кровотечений пубертатного периода с менархе, указаниях на частые носовые кровотечения, возникновение петехий и гематом, повышенную кровоточивость при порезах, ранениях и оперативных манипуляциях, при выявлении удлинения времени кровотечения.
- Консультация фтизиатра показана при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне длительного стойкого субфебрилитета, ациклическом характере кровотечений, нередко сопровождающихся болевым синдромом, при отсутствии патогенного инфекционного агента в отделяемом мочевого тракта, относительном или абсолютном лимфоцитозе в общем анализе крови, положительных туберкулиновых пробах.
- Консультацию терапевта следует проводить при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронических системных заболеваний, в том числе заболеваний почек, печени, легких, сердечно-сосудистой системы (ССС) и др.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Показания к госпитализации<sup>С</sup>

- Обильное (профузное) маточное кровотечение, не купирующееся при лекарственной терапии.
- Угрожающее жизни снижение концентрации гемоглобина (ниже 70–80 г/л) и гематокрита (ниже 20%).
- Необходимость хирургического лечения и гемотрансфузии.  
Более подробно см. [10].

### Немедикаментозное лечение

Отсутствуют данные, подтверждающие целесообразность немедикаментозной терапии больных с маточными кровотечениями пубертатного периода, кроме ситуаций, требующих хирургического вмешательства.

### Лекарственная терапия

Общими целями лекарственного лечения маточных кровотечений пубертатного периода являются<sup>А</sup> [17, 18]:

- Остановка кровотечения во избежание острого геморрагического синдрома.
- Стабилизация и коррекция менструального цикла и состояния эндометрия.

- Антианемическая терапия.  
Применяют следующие ЛС.
- На первом этапе лечения целесообразно использовать ингибиторы перехода плазминогена в плазмин (транексамовая и аминокапроновая кислоты). Интенсивность кровотечения снижается из-за уменьшения фибринолитической активности плазмы крови. Транексамовую кислоту назначают внутрь в дозе 5 г 3–4 раза в сутки при профузном кровотечении до полной остановки кровотечения. Возможно внутривенное введение 4–5 г препарата в течение первого часа, затем капельное введение ЛС в дозе 1 г/ч в течение 8 ч. Суммарная суточная доза не должна превышать 30 г. При больших дозах увеличивается опасность развития синдрома внутрисосудистого свертывания, а при одновременном применении эстрогенов высока вероятность тромбозмболических осложнений. Возможно использование препарата в дозе 1 г 4 раза в сутки с 1-го по 4-й день менструации, что уменьшает объем кровопотери на 50%<sup>А</sup> [20].
- Существенное уменьшение кровопотери у больных с меноррагиями наблюдают при применении НПВС, монофазных КОК и даназола<sup>А</sup> [21, 22].
  - ◇ Даназол у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода используют очень редко из-за выраженных побочных реакций (тошнота, огрубение голоса, выпадение и повышение сальности волос, появление угревой сыпи и гирсутизма)<sup>А</sup> [22].
  - ◇ НПВС (ибупрофен, диклофенак, индометацин, нимесулид и др.) влияют на метаболизм арахидоновой кислоты, снижают продукцию простагландинов и тромбоксанов в эндометрии, уменьшая объем кровопотери во время менструации на 30–38%<sup>А</sup> [2, 18]. Ибупрофен назначают в дозе 400 мг каждые 4–6 ч (суточная доза 1200–3200 мг) в дни меноррагий. Однако увеличение суточной дозы может вызвать нежелательное повышение протромбинового времени и концентрацию ионов лития в крови. Эффективность НПВС сопоставима с эффективностью аминокапроновой кислоты и КОК. В целях повышения эффективности гемостатической терапии оправдано сочетание применения НПВС и гормональной терапии<sup>А</sup> [17]. Однако такой вид сочетанной терапии противопоказан больным с гиперпролактинемией, структурными аномалиями половых органов и патологией щитовидной железы.
  - ◇ Пероральные низкодозированные контрацептивы с современными прогестагенами (дезогестрел в дозе 150 мкг, гестоден в дозе 75 мкг, диенгест в дозе 2 мг) чаще используются у больных с профузными и ациклическими маточными кровотечениями. Этинилэстрадиол в составе КОК обеспечивает гемостатический эффект, а прогестагены — стабилизацию стромы и базального слоя эндометрия. Для остановки кровотечения назначают только монофазные КОК<sup>А</sup> [23, 24].
    - Существует множество схем применения КОК в гемостатических целях у больных с маточными кровотечениями. Часто рекомендуют следующую схему: 1 таблетка 4 раза в сутки в течение



4 дней, затем 1 таблетка 3 раза в сутки в течение 3 дней, затем 1 таблетка 2 раза в сутки, затем 1 таблетка в день до конца 2-й упаковки препарата. Вне кровотечения с целью регуляции менструального цикла КОК назначают в течение 3–6 циклов по 1 таблетке в сутки (21 сут приема, 7 дней перерыв). Продолжительность гормональной терапии зависит от выраженности исходной железодефицитной анемии и скорости восстановления содержания гемоглобина. Применение КОК в указанном режиме сопряжено с рядом серьезных побочных эффектов: повышением АД, тромбозами, тошнотой и рвотой, аллергией. Кроме того, возникают сложности в подборе подходящей антианемической терапии.

- Альтернативой можно считать применение низкодозированных монофазных КОК в дозе половины таблетки через каждые 4 ч до наступления полного гемостаза<sup>с</sup> [25], поскольку максимальная концентрация ЛС в крови достигается через 3–4 ч после перорального приема препарата и существенно уменьшается в последующие 2–3 ч. Суммарная доза ЭЭ при этом колеблется от 60 до 90 мкг, что более чем в 3 раза меньше, чем при традиционно используемой схеме лечения. В последующие дни суточную дозу КОК снижают — по половине таблетки в день. При уменьшении суточной дозы до 1 таблетки целесообразно продолжить прием препарата с учетом концентрации гемоглобина. Как правило, продолжительность первого цикла приема КОК не должна быть менее 21 дня, считая с 1-го дня от начала гормонального гемостаза. В первые 5–7 сут приема ЛС возможно временное увеличение толщины эндометрия, который регрессирует без кровотечения при продолжении лечения.
- В дальнейшем в целях регуляции ритма менструации и профилактики рецидивов маточного кровотечения КОК назначают по стандартной схеме (21-дневные курсы с 7-дневными перерывами между ними). У всех больных, принимавших ЛС по описанной схеме, отмечены остановка кровотечения в течение 12–18 ч от начала приема и хорошая переносимость при отсутствии побочных эффектов. Патогенетически не оправдано применение КОК короткими курсами (по 10 дней во 2-й фазе модулируемого цикла или в 21-дневном режиме до 3 мес).

☆ При необходимости ускоренной остановки угрожающего жизни кровотечения препаратами первой линии выбора служат конъюгированные эстрогены, вводимые в/в в дозе 25 мг каждые 4–6 ч до полной остановки кровотечения, которая происходит в течение первых суток. Возможно использование таблетированной формы конъюгированных эстрогенов в дозе 0,625–3,75 мкг каждые 4–6 ч до полной остановки кровотечения с постепенным понижением дозы в течение последующих 3 сут до дозировки 0,675 мг/сут или эстрадиола по аналогичной схеме с начальной дозой 4 мг/сут. После остановки кровотечения назначают прогестагены<sup>А</sup> [26].

- ◇ Вне кровотечения с целью регуляции менструального цикла назначают внутрь конъюгированные эстрогены в дозе 0,675 мг/сут или эстрадиол в дозе 2 мг/сут в течение 21 сут с обязательным добавлением прогестерона в течение 12–14 дней во 2-й фазе модулированного цикла.
- ◇ В ряде случаев, особенно у больных с выраженными побочными реакциями, непереносимостью или противопоказаниями к применению эстрогенов, возможно назначение только прогестерона. Отмечена низкая эффективность малых доз прогестерона на фоне профузного маточного кровотечения, в первую очередь во 2-й фазе менструального цикла при меноррагиях<sup>А</sup> [21]. Пациенткам с обильным кровотечением показаны высокие дозы прогестерона (медроксипрогестерона ацетат в дозе 5–10 мг, микронизированный прогестерон в дозе 100 мг или дидрогестерон в дозе 10 мг), либо каждые 2 ч при угрожающем жизни кровотечении, либо 3–4 раза в день при обильном, но не опасном для жизни кровотечении до прекращения кровотечения. После остановки кровотечения препараты назначаются 2 раза в день по 2 таблетки не более 10 дней, так как пролонгирование приема может вызвать повторное кровотечение. Реакция отмены прогестагенов, как правило, проявляется обильными кровяными выделениями, что нередко требует применения симптоматического гемостаза. В целях регуляции менструального цикла при меноррагиях медроксипрогестерон может быть назначен в дозе 5–10–20 мг/сут, дидрогестерон — в дозе 10–20 мг в сутки, или микронизированный прогестерон — в дозе 300 мг в сутки во второй фазе (при недостаточности лютеиновой фазы), или в дозе 20, 20 и 300 мг/сут соответственно виду препарата с 5-го по 25-й день менструального цикла (при овуляторных меноррагиях). У больных с ановуляторными маточными кровотечениями прогестагены целесообразно назначать во 2-й фазе менструального цикла на фоне постоянного применения эстрогенов. Возможно использование прогестерона в микронизированной форме в суточной дозе 200 мг в течение 12 сут в месяц на фоне непрерывной терапии эстрогенами<sup>В</sup> [13].
- Продолжение кровотечения на фоне гормонального гемостаза служит показанием для проведения гистероскопии для уточнения состояния эндометрия.
- Всем больным с маточными кровотечениями пубертатного периода показаны препараты железа для предотвращения развития железодефицитной анемии. Доказана высокая эффективность применения сульфата железа в комбинации с аскорбиновой кислотой в дозе 100 мг двухвалентного железа в сутки<sup>А</sup> [18]. Суточную дозу сульфата железа подбирают с учетом концентрации гемоглобина в крови. Критерием правильного подбора препаратов железа при железодефицитных анемиях служит развитие ретикулоцитарного криза (повышение в

3 раза и более количества ретикулоцитов через 7–10 сут после начала приема). Антианемическую терапию проводят в течение не менее 1–3 мес. Соли железа следует применять с осторожностью у пациентов с сопутствующей патологией ЖКТ.

- Этамзилат натрия в рекомендуемых дозах имеет низкую эффективность для остановки профузных маточных кровотечений<sup>A</sup> [19].

## Хирургическое лечение

Выскабливание тела и шейки матки (раздельное) обязательно под контролем гистероскопа у девочек производят очень редко. Показаниями к хирургическому лечению служат<sup>A</sup> [16]:

- острое профузное маточное кровотечение, не останавливающееся на фоне лекарственной терапии;
- наличие клинических и УЗИ-признаков полипов эндометрия и/или канала шейки матки.

При необходимости удаления кисты яичника (эндометриоидной, дермоидной фолликулярной или кисты желтого тела, персистирующей более 3 мес) или уточнения диагноза у больных с объемным образованием в области придатков матки показана лечебно-диагностическая лапароскопия.

## ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНОЙ

- Следует обеспечить больной покой, при обильном кровотечении — постельный режим. Нужно разъяснить девочке-подростку необходимость обязательного осмотра акушером-гинекологом, а при обильном кровотечении — госпитализации в гинекологическое отделение стационара в первые дни возникновения кровотечения.
- Рекомендовано информировать пациентку и ее ближайших родственников о возможных осложнениях и последствиях невнимательного отношения к заболеванию.
- Целесообразно проводить беседы, в ходе которых разъясняют причины возникновения кровотечения, стремятся купировать чувство страха и неуверенности в исходе заболевания. Девочке с учетом ее возраста необходимо разъяснить суть заболевания и обучить ее правильному выполнению врачебных назначений.

## ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОЙ

Пациентки с маточным кровотечением пубертатного периода нуждаются в постоянном динамическом наблюдении 1 раз в месяц до нормализации менструального цикла, после чего можно ограничить частоту обследования до 1 раза в 3–6 мес. УЗИ органов малого таза следует проводить не реже 1 раза в 6–12 мес. Все больные должны быть обучены правилам ведения менструального календаря и оценке

интенсивности кровотечения, что позволяет оценить эффективность проводимой терапии<sup>с</sup> [19].

Больные должны быть информированы о целесообразности коррекции и поддержании оптимальной массы тела (как при ее дефиците, так и при избытке), нормализации режима труда и отдыха.

## ПРОГНОЗ

У большинства девочек-подростков лекарственная терапия эффективна, и в течение первого года у них формируются полноценные овуляторные менструальные циклы и нормальные менструации.

У больных с маточным кровотечением пубертатного периода на фоне терапии, направленной на торможение формирования СПКЯ в течение первых 3–5 лет после менархе, крайне редко наблюдают рецидивы маточных кровотечений. Прогноз при маточных кровотечениях пубертатного периода, связанных с патологией системы гемостаза или системными хроническими заболеваниями, зависит от степени компенсации имеющихся нарушений. Девочки, сохраняющие избыточную массу тела и имеющие рецидивы маточных кровотечений маточного периода в возрасте 15–19 лет, должны быть включены в группу риска по развитию рака эндометрия<sup>а</sup> [2].

Наиболее тяжелыми осложнениями маточных кровотечений пубертатного периода служат синдром острой кровопотери, который, однако, редко приводит к летальному исходу у соматически здоровых девочек, и анемический синдром, выраженность которого зависит от его продолжительности и интенсивности маточных кровотечений пубертатного периода. Летальность у девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного периода чаще обусловлена острыми полиорганными нарушениями в результате тяжелой анемии и гиповолемии, осложнениями переливания цельной крови и ее компонентов, развитием необратимых системных нарушений на фоне хронической железодефицитной анемии у девочек с длительными и рецидивирующими маточными кровотечениями.

### Рекомендуемая литература

*Вихляева Е.М.* Руководство по эндокринной гинекологии. — 3-е изд. — М. : МИА, 2002.

*Гуркин Ю.А.* Гинекология подростков. — СПб. : Фолиант, 2000.

*Кокolina В.Ф.* Детская гинекология. — М. : МИА, 2001.

*Кулаков В.И., Уварова Е.В.* Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. — М. : Триада-Х, 2004.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Маточные кровотечения пубертатного периода» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Наиболее эффективный метод предупреждения нежелательной беременности в настоящее время — гормональная контрацепция, основанная на использовании синтетических аналогов женских половых гормонов [19].

## Эпидемиология

Гормональная контрацепция пользуется большой популярностью в странах Западной Европы: например, в Англии данный вид контрацепции применяют 22%, во Франции — 36%, в Германии — 48%, в Италии — 23% женщин репродуктивного возраста, в то время как в России гормональную контрацепцию используют 8,6% женщин репродуктивного возраста [41].

## Классификация

В зависимости от состава и способа использования современные гормональные контрацептивы подразделяются на группы (табл. 1).

**Таблица 1.** Группы гормональных контрацептивов

Комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы		Чисто гестагенные контрацептивы	
пероральные	парентеральные	пероральные	парентеральные
Монофазные	Вагинальное кольцо «НоваРинг»  Трансдермальная контрацептивная система ЕВРА	Мини-пили (левоноргестрел, линэстренол, дезогестрел)	Импланты (норплант, импланон)
Двухфазные			Иньекции «Депо-Провера»
Трехфазные			Внутриматочные: гормональная система «Мирена»

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Каждая таблетка комбинированного орального контрацептива (КОК) содержит эстроген и прогестаген. В качестве эстрогенного компонента КОК применяется синтетический эстроген — этинилэстрадиол (ЭЭ), в качестве прогестагенного — различные синтетические прогестагены (синоним — прогестины) [17].

В настоящее время КОК пользуются большой популярностью во всем мире благодаря преимуществам, которые перечислены ниже.

- Высокая контрацептивная надежность.
- Хорошая переносимость.
- Доступность и простота применения.
- Отсутствие связи с половым актом.
- Адекватный контроль менструального цикла.
- Обратимость (полное восстановление фертильности в течение 1–12 мес после прекращения приема).
- Безопасность для большинства соматически здоровых женщин.
- Лечебные эффекты:
  - ◇ регуляция менструального цикла;
  - ◇ устранение или уменьшение дисменореи;
  - ◇ уменьшение менструальной кровопотери и вследствие этого лечение и профилактика железодефицитной анемии;
  - ◇ устранение овуляторных болей;
  - ◇ уменьшение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза;
  - ◇ лечебное действие при предменструальном синдроме;
  - ◇ лечебное действие при гиперандрогенных состояниях.
- Профилактические эффекты:
  - ◇ снижение риска развития рака эндометрия и яичников, колоректального рака;
  - ◇ снижение риска возникновения доброкачественных новообразований молочной железы;
  - ◇ снижение риска развития железодефицитной анемии;
  - ◇ снижение риска внематочной беременности.
- Снятие «страха нежелательной беременности».
- Возможность «отсрочки» очередной менструации, например, во время экзаменов, соревнований, отдыха.
- Экстренная контрацепция.

## **Виды и состав современных комбинированных оральных контрацептивов**

По суточной дозе эстрогенного компонента КОК делятся на высокодозированные, низкодозированные и микродозированные [26]:

- высокодозированные — 50 мкг ЭЭ/сут;
- низкодозированные — не более 30–35 мкг ЭЭ/сут;
- микродозированные, содержащие микродозы ЭЭ, 15–20 мкг/сут.

В зависимости от схемы комбинации эстрогена и гестагена КОК подразделяются на:

- монофазные — 21 таблетка с неизменной дозой эстрогена и прогестагена на 1 цикл приема;
- двухфазные — два вида таблеток с различным соотношением эстрогена и прогестагена;

- трехфазные — три вида таблеток с разным соотношением эстрогена и прогестагена. Основная идея трехфазности — снижение суммарной (цикловой) дозы прогестагена за счет трехступенчатого увеличения его дозы в течение цикла. При этом в первой группе таблеток доза прогестагена очень низкая — примерно от таковой в монофазном КОК; в середине цикла доза несколько увеличивается и лишь в последней группе таблеток соответствует дозе в монофазном препарате. Надежность подавления овуляции при этом достигается за счет увеличения дозы эстрогена в начале или середине цикла приема. Количество таблеток разных фаз различается в разных препаратах (табл. 2);
- многофазные — 21 таблетка с переменным соотношением эстрогена и прогестагена в таблетках одного цикла (одна упаковка).

В настоящее время с целью контрацепции следует использовать низко- и микродозированные препараты. Высокодозированные КОК можно применять в целях плановой контрацепции только кратковременно (в случае необходимости увеличения дозы эстрогена). Кроме того, их используют в лечебных целях и для экстренной контрацепции [63].

### **Механизм контрацептивного действия комбинированных оральных контрацептивов**

- Подавление овуляции.
- Сгущение шейной слизи.
- Изменения эндометрия, препятствующие имплантации.

Механизм действия КОК в целом одинаков у всех препаратов, он не зависит от состава препарата, дозы компонентов и фазности [27]. Контрацептивное действие КОК обеспечивается главным образом за счет прогестагенного компонента. ЭЭ в составе КОК поддерживает пролиферацию эндометрия и тем самым обеспечивает контроль цикла (отсутствие промежуточных кровотечений при приеме КОК). Кроме того, ЭЭ необходим для замещения эндогенного эстрадиола, поскольку при приеме КОК нет роста фолликула и, следовательно, эстрадиол в яичниках не секретируется.

### **Сравнительная характеристика прогестагенов, входящих в состав современных комбинированных оральных контрацептивов**

Основные клинические различия между современными КОК: индивидуальная переносимость, частота побочных реакций, особенности влияния на метаболизм, лечебные эффекты и пр. — обусловлены свойствами входящих в их состав прогестагенов.

#### **Классификация и фармакологические эффекты**

Химические синтетические прогестагены являются стероидами и классифицируются по происхождению (табл. 3). В табл. 3 приведены только прогестагены, входящие в состав зарегистрированных в России гормональных контрацептивов.

**Таблица 2.** КОК, зарегистрированные в РФ

Перепарат	Состав	
	этинилэстрадиол	гестаген
Монофазные		
Высокодозированные		
Нон-Овлон	50 мкг	Норэтистерона ацетат 1 мг
Овидон	50 мкг	Левоноргестрел 0,25 мг
Низкодозированные		
«Микрогинон»	30 мкг	Левоноргестрел 0,15 мг
«Ригевидон»	30 мкг	Левоноргестрел 0,15 мг
«Минизистон»	30 мкг	Левоноргестрел 0,125 мг
«Фемоден»	30 мкг	Гестоден 0,075 мг
«Марвелон»	30 мкг	Дезогестрел 0,15 мг
«Регулон»	30 мкг	Дезогестрел 0,15 мг
«Силест»	35 мкг	Норгестимат 0,25 мг
«Диане-35»	35 мкг	Ципротерона ацетат 2 мг
«Жанин»	30 мкг	Диенгест 2 мг
«Ярина»	30 мкг	Дроспиренон 3 мг
«Белара»	30 мкг	Хлормадинона ацетат 2 мг
Микродозированные		
«Мерсилон»	20 мкг	Дезогестрел 0,15 мг
«Новинет»	20 мкг	Дезогестрел 0,15 мг
«Логест»	20 мкг	Гестоден 0,075 мг
«Линдинет»	20 мкг	Гестоден 0,075 мг
«Мирелль»	15 мкг	Гестоден 0,060 мг
Многофазные		
«Антеовин»	50 мкг — 11 таблеток	Левоноргестрел 0,05 мг
	50 мкг — 10 таблеток	Левоноргестрел 0,125 мг
«Триквилар»	30 мкг — 6 драже	Левоноргестрел 0,05 мг
	40 мкг — 5 драже	Левоноргестрел 0,075 мг
	30 мкг — 10 драже	Левоноргестрел 0,125 мг
«Три-регол»	30 мкг — 6 драже	Левоноргестрел 0,05 мг
	40 мкг — 5 драже	Левоноргестрел 0,075 мг
	30 мкг — 10 драже	Левоноргестрел 0,125 мг
«Тризистон»	30 мкг — 6 драже	Левоноргестрел 0,05 мг
	40 мкг — 5 драже	Левоноргестрел 0,075 мг
	30 мкг — 9 драже	Левоноргестрел 0,125 мг
«Три-Мерси»	35 мкг — 7 драже	Дезогестрел 0,05 мг
	40 мкг — 7 драже	Дезогестрел 0,1 мг
	30 мкг — 7 драже	Дезогестрел 0,15 мг



**Таблица 3.** Классификация прогестагенов

Производные тестостерона	Производные прогестерона	Производные спиронолактона
Содержащие этинильную группу у С-17: Норэтистерон Норгестрел Левоноргестрел Гестоден Дезогестрел Норгестимат Не содержащие этинильную группу: Диеногест	Ципротерона ацетат Хлормадинона ацетат Медроксипрогестерона ацетат	Дроспиренон

Подобно естественному прогестерону, синтетические прогестагены вызывают секреторную трансформацию стимулированного эстрогеном (пролиферативного) эндометрия. Этот эффект обусловлен взаимодействием синтетических прогестагенов с прогестероновыми рецепторами эндометрия. Помимо влияния на эндометрий, синтетические прогестагены действуют также и на другие органы-мишени прогестерона. Отличия синтетических прогестагенов от естественного прогестерона заключаются в следующем [64].

- Более высокое сродство к прогестероновым рецепторам и, как следствие, более выраженный прогестагенный эффект. Благодаря высокому сродству к прогестероновым рецепторам гипоталамо-гипофизарной области синтетические прогестагены в низких дозах вызывают эффект отрицательной обратной связи и блокируют выброс гонадотропинов и овуляцию. Это лежит в основе их применения для пероральной контрацепции.
- Взаимодействие с рецепторами к некоторым другим стероидным гормонам: андрогенам, глюко- и минералокортикоидам — и наличие соответствующих гормональных эффектов. Эти эффекты выражены относительно слабо и поэтому называются остаточными (парциальными или частичными). Синтетические прогестагены различаются по спектру (набору) этих эффектов; некоторые прогестагены блокируют рецепторы и оказывают соответствующее антигормональное действие (табл. 4).  
 Для оральной контрацепции благоприятны антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффекты прогестагенов, нежелателен андрогенный эффект.

### **Клиническое значение отдельных фармакологических эффектов прогестагенов**

Выраженный остаточный андрогенный эффект является нежелательным, так как может вызывать [30]:

- андрогензависимые симптомы — акне, себорею;

**Таблица 4.** Фармакологические эффекты некоторых прогестагенов

Прогестаген	Эффект			
	гестагенный	андрогенный	антиандрогенный	антиминералокортикоидный
Натуральный прогестерон	+	—	+/-	+
Ципротерона ацетат	+	—	+++	—
Норэтистерона ацетат	+	+	—	—
Левоноргестрел	+	+	—	—
Дезогестрел	+	(+)	—	—
Гестоден	+	(+)	—	+
Норгестимат	+	(+)	—	—
Дроспиренон	+	—	+	++
Хлормадион	+	—	+	—
Диеногест	+	—	++	—

Примечание. (+) – Нет клинически значимого эффекта.

■ изменение спектра липопротеинов в сторону преобладания фракций низкой плотности: липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности, так как в печени тормозятся синтез аполипопротеинов и разрушение ЛПНП (эффект, противоположный влиянию эстрогенов);

■ ухудшение толерантности к углеводам;

■ увеличение массы тела вследствие анаболического действия.

По выраженности андрогенных свойств прогестагены можно разделить на следующие группы.

■ Высокоандрогенные прогестагены (норэтистерон, линэстренол, этинодиол диацетат).

■ Прогестагены с умеренной андрогенной активностью (норгестрел, левоноргестрел в высоких дозах — 150–250 мкг/сут).

■ Прогестагены с минимальной андрогенностью (левоноргестрел в дозе не более 125 мкг/сут, гестоден, дезогестрел, норгестимат, медроксипрогестерон). Андрогенные свойства этих прогестагенов обнаруживаются только в фармакологических тестах, клинического значения в большинстве случаев не имеют. ВОЗ рекомендует использовать преимущественно пероральные контрацептивы с низкоандрогенными прогестагенами.

Антиандрогенный эффект ципротерона, диеногеста и дроспиренона, а также хлормадинона имеет клиническое значение. Клинически антиандрогенное действие проявляется в уменьшении андрогензависимых симптомов — акне, себорее, гирсутизма. Поэтому КОК с антиандро-

генными прогестагенами применяют не только для контрацепции, но и для лечения андрогенизации у женщин, например при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), идиопатической андрогенизации и некоторых других состояниях [29, 34].

Выраженность антиандрогенного эффекта (по данным фармакологических тестов):

- ципротерона — 100%;
- диеногеста — 40%;
- дроспиренона — 30%;
- хлормадинона — 15%.

Таким образом, все прогестагены, входящие в состав КОК, можно расположить в ряд в соответствии с выраженностью их как остаточного андрогенного, так и антиандрогенного действия [32].

### **Побочные эффекты комбинированных оральных контрацептивов**

Побочные эффекты чаще всего незначительно выражены, возникают в первые месяцы приема КОК (у 10–40% женщин), в последующем их частота снижается до 5–10% [31, 32].

Побочные эффекты КОК принято разделять на клинические и зависящие от механизма действия гормонов. Клинические побочные эффекты КОК в свою очередь подразделяют на общие и вызывающие нарушения менструального цикла [7, 10, 28, 33, 46, 50, 58, 61, 62].

Общие:

- головная боль;
- головокружение;
- нервозность, раздражительность;
- депрессия;
- дискомфорт в желудочно-кишечном тракте;
- тошнота, рвота;
- метеоризм;
- дискинезия желчевыводящих протоков, обострение желчнокаменной болезни;
- напряжение в молочных железах (мастодиния);
- АГ;
- изменение либидо;
- тромбофлебит;
- лейкорея;
- хлоазма;
- судороги ног;
- прибавка массы тела;
- ухудшение переносимости контактных линз;
- сухость слизистых оболочек влагалища;
- повышение общего коагуляционного потенциала крови;

- увеличение перехода жидкости из сосудов в межклеточное пространство с компенсаторной задержкой в организме натрия и воды;
- изменение толерантности к глюкозе;
- гипернатриемия, повышение осмотического давления плазмы крови. Нарушения менструального цикла:
- межменструальные мажущие кровянистые выделения;
- прорывные кровотечения;
- аменорея во время или после приема КОК.

Сходные симптомы могут развиваться вследствие разных механизмов (табл. 5).

**Таблица 5.** Характер побочных эффектов КОК

<b>Избыточное влияние эстрогенов</b>	<b>Избыточное влияние прогестагенов</b>
Головная боль Повышение АД Раздражительность Тошнота, рвота Головокружение Мастодиния Хлоазма Ухудшение состояния варикозных вен Ухудшение переносимости контактных линз Увеличение массы тела	Головная боль Депрессия Утомляемость Угревая сыпь Снижение либидо Сухость слизистой оболочки влагалища Ухудшение состояния варикозных вен Увеличение массы тела
<b>Недостаточный эстрогенный эффект</b>	<b>Недостаточный прогестагенный эффект</b>
Головная боль Депрессия Раздражительность Уменьшение размера молочных желез Снижение либидо Сухость слизистой оболочки влагалища Межменструальные кровотечения в начале и середине цикла Скудные менструации	Обильные менструации  Межменструальные кровотечения во второй половине цикла  Задержка менструации

Если побочные эффекты сохраняются дольше 3–4 мес после начала приема и/или усиливаются, следует сменить или отменить контрацептивный препарат.

Серьезные осложнения при приеме КОК крайне редки. К ним относятся тромбозы и тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии) [4, 18, 22, 44, 46, 48]. Для здоровья женщин риск этих осложнений при приеме КОК с дозой ЭЭ 20–35 мкг/сут очень мал — ниже, чем при беременности. Тем не менее хотя бы один фактор риска развития тромбозов (курение, сахарный диабет, высокая степень ожирения, гипертония и т.д.) — относительное противопоказание к приему КОК. Сочетание двух и более перечисленных факторов риска

(например, сочетание ожирения с курением в возрасте старше 35 лет) вообще исключает применение КОК.

Тромбозы и тромбоэмболии как при приеме КОК, так и при беременностями могут быть проявлениями скрытых генетических форм тромбофилии (резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S, антифосфолипидный синдром). В связи с этим следует подчеркнуть, что рутинное определение протромбина в крови не дает представления о системе гемостаза и не может быть критерием назначения или отмены КОК. При подозрении на латентные формы тромбофилии следует проводить специальное исследование гемостаза.

## **Противопоказания к применению комбинированных оральных контрацептивов**

Абсолютные противопоказания

- Тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии (в том числе в анамнезе), высокий риск тромбоза и тромбоэмболии (при обширном оперативном вмешательстве, связанном с длительной иммобилизацией, при врожденных тромбофилиях с патологическими уровнями факторов свертывания).
  - Ишемическая болезнь сердца, инсульт (наличие в анамнезе цереброваскулярного криза).
  - АГ с систолическим АД 160 мм рт. ст. и выше и/или диастолическим АД 100 мм рт. ст. и выше и/или с наличием ангиопатии.
  - Осложненные заболевания клапанного аппарата сердца (гипертензия малого круга кровообращения, фибрилляция предсердий, септический эндокардит в анамнезе).
  - Совокупность нескольких факторов развития артериальных сердечно-сосудистых заболеваний (возраст старше 35 лет, курение, диабет, гипертензия).
  - Болезни печени (острый вирусный гепатит, хронический активный гепатит, цирроз печени, гепатоцеребральная дистрофия, опухоль печени).
  - Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой.
  - Сахарный диабет с ангиопатией и/или длительностью заболевания более 20 лет.
  - Рак молочной железы, подтвержденный или подозреваемый.
  - Курение более 15 сигарет в день в возрасте старше 35 лет.
  - Лактация.
  - Беременность.
- Относительные противопоказания
- АГ с систолическим АД ниже 160 мм рт. ст. и/или диастолическим АД ниже 100 мм рт. ст. (однократное повышение АД не основание для постановки диагноза АГ — первичный диагноз можно установить при повышении АД до 159/99 мм рт. ст. при трех визитах к врачу).

- Подтвержденная гиперлипидемия.
- Головная боль сосудистого характера или мигрень, появившаяся на фоне приема КОК, а также мигрень без очаговой неврологической симптоматики у женщин старше 35 лет.
- Желчнокаменная болезнь с клиническими проявлениями в анамнезе или в настоящее время.
- Холестаз, связанный с беременностью или приемом КОК.
- Системная красная волчанка, системная склеродермия.
- Рак молочной железы в анамнезе.
- Эпилепсия и другие состояния, требующие приема антиконвульсантов и барбитуратов — фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала и их аналогов (антиконвульсанты снижают эффективность КОК, индуцируя микросомальные ферменты печени).
- Прием рифампицина или гризеофульвина (например, при туберкулезе) в связи с их влиянием на микросомальные ферменты печени.
- Лактация от 6 нед до 6 мес после родов, послеродовой период без лактации до 3 нед.
- Курение менее 15 сигарет в день в возрасте старше 35 лет.
- Состояния, требующие особого контроля на фоне приема КОК
- Повышение АД во время беременности.
- Семейный анамнез тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии, смерти от инфаркта миокарда в возрасте до 50 лет (I степень родства), гиперлипидемии (необходима оценка наследственных факторов тромбофилий и липидного профиля).
- Предстоящее оперативное вмешательство без длительной иммобилизации.
- Тромбофлебит поверхностных вен.
- Неосложненные заболевания клапанного аппарата сердца.
- Мигрень без очаговой неврологической симптоматики у женщин моложе 35 лет, головная боль, начавшаяся на фоне приема КОК.
- Сахарный диабет без ангиопатии с длительностью заболевания менее 20 лет.
- Желчнокаменная болезнь без клинических проявлений; состояние после холецистэктомии.
- Серповидно-клеточная анемия.
- Кровотечения из половых путей неясной этиологии.
- Тяжелая дисплазия и рак шейки матки.
- Состояния, затрудняющие прием таблеток (психические заболевания, связанные с нарушением памяти, и т.п.).
- Возраст старше 40 лет.
- Лактация более 6 мес после родов.
- Курение в возрасте до 35 лет.
- Ожирение при индексе массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>.

## Восстановление фертильности

После прекращения приема КОК нормальное функционирование системы гипоталамус–гипофиз–яичники быстро восстанавливается [11, 13, 23]. Более 85–90% женщин способны забеременеть в течение 1 года, что соответствует биологическому уровню фертильности. Прием КОК до начала цикла зачатия не оказывает отрицательного влияния на плод, течение и исход беременности. Случайный прием КОК в ранних стадиях беременности неопасен и не является основанием для аборта, но при первом подозрении на беременность женщина должна сразу прекратить прием КОК.

Кратковременный прием КОК (в течение 3 мес) вызывает повышение чувствительности рецепторов системы гипоталамус–гипофиз–яичники, поэтому при отмене КОК происходят выброс тропных гормонов и стимуляция овуляции. Этот механизм носит название «rebound-эффект» и используется при некоторых формах ановуляции.

В редких случаях после отмены КОК наблюдают аменорею. Она может быть следствием атрофических изменений эндометрия, развивающихся при приеме КОК. Менструация появляется при восстановлении функционального слоя эндометрия самостоятельно или под влиянием терапии эстрогенами. Примерно у 2% женщин, особенно в ранний и поздний периоды фертильности, после прекращения приема КОК наблюдают аменорею продолжительностью более 6 мес (так называемый *post-pill amenorrhoea* — синдром гиперторможения). Характер и причины аменореи, а также ответ на терапию у женщин, применявших КОК, не увеличивают риска, но могут маскировать развитие аменореи регулярными менструальноподобными кровотечениями.

## Правила индивидуального подбора комбинированных оральных контрацептивов

КОК подбирают женщине строго индивидуально с учетом особенностей соматического и гинекологического статуса, данных индивидуального и семейного анамнеза. Подбор КОК происходит по следующей схеме.

- Целенаправленный опрос, оценка соматического и гинекологического статуса и определение категории приемлемости метода комбинированной оральной контрацепции для данной женщины в соответствии с критериями приемлемости ВОЗ.
- Выбор конкретного препарата с учетом его свойств и, при необходимости, лечебных эффектов; консультирование женщины о методе комбинированной оральной контрацепции.
- Наблюдение за женщиной в течение 3–4 мес, оценка переносимости и приемлемости препарата; при необходимости решение о смене или отмене КОК.
- Диспансерное наблюдение за женщиной в течение всего времени использования КОК.

Опрос женщины направлен на выявление возможных факторов риска. Он обязательно включает следующий ряд аспектов.

- Характер менструального цикла и гинекологический анамнез.
  - ❖ Когда была последняя менструация, нормально ли она протекала (следует исключить беременность в настоящее время).
  - ❖ Регулярен ли менструальный цикл. В противном случае необходимо специальное обследование, чтобы выявить причины нерегулярного цикла (гормональные нарушения, инфекцию).
  - ❖ Течение предшествующих беременностей.
  - ❖ Аборты.
- Предшествующее использование гормональных контрацептивов (оральных или других):
  - ❖ были ли побочные эффекты; если да, то какие;
  - ❖ по каким причинам пациентка прекратила использование гормональных контрацептивов.
- Индивидуальный анамнез: возраст, АД, индекс массы тела, курение, прием лекарств, заболевания печени, заболевания сосудов и тромбозы, наличие сахарного диабета, онкологические заболевания.
- Семейный анамнез (заболевания у родственников, развившиеся в возрасте до 40 лет): АГ, венозный тромбоз или наследственная тромбофилия, рак молочной железы.

В соответствии с заключением ВОЗ к оценке безопасности применения КОК не имеют отношения следующие методы обследования.

- Обследование молочных желез.
  - Гинекологическое обследование.
  - Обследование на наличие атипических клеток.
  - Стандартные биохимические тесты.
  - Тесты на воспалительные заболевания органов малого таза, СПИД.
- Препаратом первого выбора должен быть монофазный КОК с содержанием эстрогена не более 35 мкг/сут и низкоандрогенным гестагеном. К таким КОК относятся «Логест», «Фемоден», «Жанин», «Ярина», «Мерсилон», «Марвелон», «Новинет», «Регулон», «Белара», «Минизистон», «Линдинет», «Силест».

Трехфазные КОК можно рассматривать в качестве препаратов резерва при появлении признаков эстрогенной недостаточности на фоне монофазной контрацепции (плохой контроль цикла, сухость слизистой оболочки влагалища, снижение либидо). Кроме того, трехфазные препараты показаны для первичного назначения женщинам с признаками эстрогенной недостаточности.

При выборе препарата следует учитывать также состояние здоровья пациентки (табл. 6).

В первые месяцы после начала приема КОК организм адаптируется к гормональной перестройке. В этот период могут появляться межменструальные мажущие или, реже, прорывные кровотечения (у 30–80% женщин), а также другие побочные эффекты, связанные с нарушением



**Таблица 6.** Выбор КОК

Клиническая ситуация	Препараты
Акне и/или гирсутизм, гиперандрогения	Препараты с антиандрогенными прогестагенами: «Диане-35» (при акне тяжелой степени, гирсутизме), «Жанин», «Ярина» (при акне легкой и средней степени), «Белара»
Нарушение менструального цикла (дисменорея, дисфункциональные маточные кровотечения, олигоменорея)	КОК с выраженным прогестагенным эффектом («Микрогинон», «Фемоден», «Марвелон», «Жанин»), при сочетании с гиперандрогенией — «Диане-35». При сочетании ДМК с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия продолжительность лечения должна составлять не менее 6 мес
Эндометриоз	Монофазные КОК с диеногестом («Жанин»), или левоноргестрелом, или гестоденом или гестагенные оральные контрацептивы показаны при длительном использовании. Применение КОК может способствовать восстановлению генеративной функции
Сахарный диабет без осложнений	Препараты с минимальным содержанием эстрогена — 20 мкг/сут (внутриматочная гормональная система «Мирена»)
Первичное или повторное назначение оральных контрацептивов пациентке, которая курит	Курящим пациенткам моложе 35 лет — КОК с минимальным содержанием эстрогена, курящим пациенткам старше 35 лет КОК противопоказаны
Предыдущие приемы оральных контрацептивов сопровождались прибавкой массы тела, задержкой жидкости в организме, мастодинией	«Ярина»
При предыдущих приемах оральных контрацептивов наблюдали плохой контроль менструального цикла (в случаях, когда другие причины, кроме оральных контрацептивов, исключены)	Монофазные или трехфазные КОК

гормонального равновесия (у 10–40% женщин). Если нежелательные явления не проходят в течение 3–4 мес, возможно, контрацептив следует сменить (после исключения других причин — органических заболеваний репродуктивной системы, пропуска таблеток, лекарственного взаимодействия). Следует подчеркнуть, что в настоящее время выбор КОК достаточно велик для того, чтобы подобрать их большинству женщин, которым показан этот метод контрацепции. Если женщина не удовлетворена препаратом первого выбора, препарат второго выбора подбирают с учетом конкретных проблем и побочных эффектов, возникших у пациентки. Общие принципы подбора препарата приведены в табл. 7.

**Таблица 7.** Подбор КОК второго выбора

Клиническая ситуация	Тактика
Эстрогензависимые побочные эффекты	Снижение дозы ЭЭ, переход с 30 на 20 мкг/сут ЭЭ, переход с трехфазных на монофазные КОК
Гестагензависимые побочные эффекты	Снижение дозы прогестagens, переход на трехфазный КОК, переход на КОК с другим прогестagensом
Снижение либидо	Переход на трехфазный КОК, переход с 20 на 30 мкг/сут ЭЭ
Депрессия	То же
Угревая сыпь	Переход на КОК с антиандрогенным эффектом
Нагрубание молочных желез	Переход с трехфазного на монофазный КОК, переход на «Ярину», переход с 30 на 20 мкг/сут ЭЭ
Сухость слизистой оболочки влагалища	Переход на трехфазный КОК, переход на КОК с другим прогестagensом
Боли в икроножных мышцах	Переход на 20 мкг/сут ЭЭ, отмена КОК
Скудные менструации	Переход с монофазного на трехфазный КОК, переход с 20 на 30 мкг/сут ЭЭ
Обильные менструации	Переход на монофазный КОК с левоноргестрелом, переход на 20 мкг/сут ЭЭ
Межменструальные кровянистые выделения в начале и середине цикла	Переход на трехфазный КОК, переход с 20 на 30 мкг/сут ЭЭ
Межменструальные кровянистые выделения во второй половине цикла	Переход на КОК с большей дозой прогестagensа
Аменорея на фоне приема КОК	Нужно исключить беременность Совместно с КОК «Микрофоллин» в течение всего цикла, переход на КОК с меньшей дозой прогестagensа и большей дозой эстрогена, например трехфазный

## Основные принципы наблюдения за пациентками, применяющими КОК

- Ежегодное гинекологическое обследование, включающее кольпоскопию и цитологическое исследование.
- Один или два раза в год осмотр молочных желез (у женщин, в анамнезе которых отмечены доброкачественные опухоли молочных желез и/или рак молочной железы в семье), один раз в год проведение маммографии (у пациенток в перименопаузе).
- Регулярное измерение АД. При повышении диастолического АД до 90 мм рт. ст. и выше прием КОК прекращают.
- Специальные обследования по показаниям (при развитии побочных эффектов, появлении жалоб).
- При нарушениях менструальной функции — исключение беременности и трансвагинальное ультразвуковое сканирование матки и ее придатков. Если межменструальные кровянистые выделения сохраняются свыше трех циклов или появляются при дальнейшем приеме КОК, необходимо придерживаться следующих рекомендаций.
  - ◇ Исключить ошибку в приеме КОК (пропуск таблеток, несоблюдение схемы приема).
  - ◇ Исключить беременность, в том числе внематочную.
  - ◇ Исключить органические заболевания матки и придатков (миому, эндометриоз, гиперпластические процессы в эндометрии, полип шейки матки, рак шейки или тела матки).
  - ◇ Исключить инфекцию и воспаление.
  - ◇ При исключении перечисленных причин — смена препарата в соответствии с рекомендациями, приведенными в табл. 4.
  - ◇ При отсутствии кровотечений отмены следует исключить:
    - прием КОК без 7-дневных перерывов;
    - беременность.
  - ◇ Если эти причины исключены, то наиболее вероятной причиной отсутствия кровотечений отмены является атрофия эндометрия, обусловленная влиянием прогестагена, что можно обнаружить при УЗИ эндометрия. Такое состояние носит названия «немая менструация», «псевдоаменорея». Оно не связано с гормональными нарушениями и не требует отмены КОК [19].

## Правила приема КОК

### Женщины с регулярным менструальным циклом

- Первичный прием препарата начинать в течение первых 5 дней после начала менструации — в этом случае контрацептивный эффект обеспечен уже в первом цикле, дополнительных мер предохранения от беременности не нужно. Прием монофазных КОК начинают с таблетки с маркировкой соответствующего дня недели, многофазных КОК — с таблетки, маркированной «начало приема». Если первая

таблетка принята позднее чем через 5 дней после начала менструации, в первом цикле приема КОК нужен дополнительный метод контрацепции сроком 7 дней.

- Принимать по 1 таблетке (драже) ежедневно примерно в одно и то же время суток в течение 21 дня. В случае пропуска приема таблетки следовать «Правилам забытых и пропущенных таблеток» (см. ниже).
- После приема всех (21) таблеток из упаковки делают 7-дневный перерыв, во время которого наступает кровотечение отмены («менструация»). После перерыва начинают прием таблеток из следующей упаковки. Для надежной контрацепции перерыв между циклами приема не должен превышать 7 дней!

Все современные КОК выпускаются в «календарных» упаковках, рассчитанных на один цикл приема (21 таблетка — по 1 в день). Существуют также упаковки с 28 таблетками; в этом случае последние 7 таблеток не содержат гормонов («пустышки»). В таком случае перерыв между упаковками не делают: он заменен приемом плацебо, поскольку в этом случае пациентки реже забывают вовремя начать прием следующей упаковки.

#### **Женщины с аменореей**

- Начинать прием в любое время при условии достоверно исключенной беременности. В первые 7 дней использовать дополнительный метод контрацепции.

#### **Женщины, кормящие грудью**

- Ранее чем через 6 нед после родов КОК не назначать!
- Период от 6 нед до 6 мес после родов, если женщина кормит грудью, использовать КОК только в случае крайней необходимости (метод выбора — мини-пили).
- Более 6 мес после родов:
  - ✦ при аменорее так же, как в разделе «Женщины с аменореей»;
  - ✦ при восстановленном менструальном цикле так же, как в разделе «Женщины с регулярным менструальным циклом».

### **«Правила забытых и пропущенных таблеток»**

- Если пропущена 1 таблетка.
  - ✦ Опоздание в приеме менее 12 ч — принять пропущенную таблетку и продолжить прием препарата до конца цикла по прежней схеме.
  - ✦ Опоздание в приеме более 12 ч — те же действия, что и в предыдущем пункте, плюс:
    - при пропуске таблетки на 1-й неделе использовать в течение последующих 7 дней презерватив;
    - при пропуске таблетки на 2-й неделе необходимости в дополнительных средствах предохранения нет;
    - при пропуске таблетки на 3-й неделе, закончив одну упаковку, следующую начать без перерыва; необходимости в дополнительных средствах предохранения нет.

- Если пропущено 2 таблетки и более.
  - ◇ Принимать по 2 таблетки в день, пока прием не войдет в обычный график, плюс использовать дополнительные методы контрацепции в течение 7 дней. Если после пропущенных таблеток начнутся кровянистые выделения, прием таблеток из текущей упаковки лучше прекратить и начать новую упаковку через 7 дней (считая от начала пропуска таблеток).

## Правила назначения КОК

- Первичное назначение — с 1-го дня менструального цикла. Если прием начат позже (но не позднее 5-го дня цикла), то в первые 7 дней необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.
- Назначение после аборта — сразу после аборта. Аборт в I, II триместрах, а также септический аборт относятся к состояниям категории 1 (ограничений к использованию метода нет) для назначения КОК.
- Назначение после родов — при отсутствии лактации начинать прием КОК не ранее 21-го дня после родов (категория 1). При наличии лактации КОК не назначать, использовать мини-пили не ранее чем через 6 нед после родов (категория 1).
- Переход с высокодозированных КОК (50 мкг ЭЭ) на низкодозированные (30 мкг ЭЭ и менее) — без 7-дневного перерыва (чтобы не произошло активации гипоталамо-гипофизарной системы из-за снижения дозы).
- Переход с одного низкодозированного КОК на другой — после обычного 7-дневного перерыва.
- Переход с мини-пили на КОК — в 1-й день очередного кровотечения.
- Переход с инъекционного препарата на КОК — в день очередной инъекции.

## Рекомендации пациенткам, принимающим КОК

- Желательно уменьшить количество выкуриваемых сигарет или вообще отказаться от курения.
- Соблюдать режим приема препарата: не пропускать прием таблеток, строго придерживаться 7-дневного перерыва.
- Препарат принимать в одно и то же время (вечером перед сном), запивая его небольшим количеством воды.
- Иметь под рукой «Правила забытых и пропущенных таблеток».
- В первые месяцы приема препарата возможны межменструальные кровянистые выделения различной интенсивности, как правило, исчезающие после третьего цикла. При продолжающихся межменструальных кровотечениях в более поздние сроки следует обратиться к врачу для установления их причины.
- При отсутствии менструальноподобной реакции следует продолжить прием таблеток по обычной схеме и срочно обратиться к врачу для

исключения беременности; при подтверждении беременности следует немедленно прекратить прием КОК.

- После прекращения приема препарата беременность может наступить уже в первом цикле.
- Одновременное применение антибиотиков, а также противосудорожных препаратов приводит к снижению контрацептивного эффекта КОК.
- При появлении рвоты (в течение 3 ч после приема препарата) необходимо дополнительно принять еще 1 таблетку.
- Диарея, продолжающаяся в течение нескольких дней, требует использования дополнительного метода контрацепции до очередной менструальноподобной реакции.
- При внезапной локализованной сильной головной боли, приступе мигрени, боли за грудиной, остром нарушении зрения, затрудненном дыхании, желтухе, повышении АД выше 160/100 мм рт. ст. немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

## **ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ТОЛЬКО ПРОГЕСТАГЕН (МИНИ-ПИЛИ)**

Оральные контрацептивы мини-пили содержат только микродозы прогестагенов (300–500 мкг), что составляет 15–30% дозы прогестагена в комбинированных эстроген-гестагенных препаратах [65].

Механизм действия мини-пили включает следующие факторы.

- Шеечный фактор: под влиянием мини-пили уменьшается количество шеечной слизи, повышается ее вязкость, что снижает пенетрирующую способность сперматозоидов в перiovуляторном периоде.
- Маточный фактор: применение мини-пили приводит к изменениям в эндометрии, препятствующим имплантации (преждевременная секреторная трансформация, а при длительном применении — атрофия эндометрия).
- Трубно́ый фактор: мини-пили обуславливают замедление миграции яйцеклетки по маточной трубе вследствие снижения сократительной активности маточных труб.
- Центральнóый фактор: у 25–30% пациенток мини-пили подавляют овуляцию.

Контрацептивная эффективность мини-пили — 0,3–9,6 беременности на 100 женщин/лет. Мини-пили являются надежным методом контрацепции только у кормящих женщин. В других ситуациях следует использовать их только в том случае, если невозможно применить более надежные методы, например КОК.

Основные препараты класса мини-пили

- Микролют — самый низкодозированный препарат этой группы контрацептивов. В каждом драже содержится 30 мкг левоноргестрела. В упаковке 35 драже (5 нед приема).

- Экслютон — один из первых препаратов этой группы. В каждом драже содержится относительно высокая доза гормона — 500 мкг линестренола, обусловленная тем, что линестренол требует метаболической активации в печени, при которой происходит потеря дозы. В упаковке 28 драже (4 нед приема).
- Чарозетта — низкодозированный препарат. В одном драже содержится 75 мкг дезогестрела. В связи с этим необходимо тщательно соблюдать режим приема, поскольку дезогестрел метаболизируется при первичном прохождении через печень. Это может привести к снижению контрацептивной надежности препарата у некоторых женщин. В упаковке 28 драже (4 нед приема).

### Режим приема мини-пили

Препарат принимают в непрерывном режиме в одно и то же время суток начиная с 1-го дня менструального цикла. Поскольку при этом в большинстве случаев овуляция у женщин сохраняется, контрацепция может быть надежной только при тщательном соблюдении режима приема мини-пили (отклонение во времени приема не более 2 ч). После родов, если женщина кормит грудью, прием препарата начинают через 6–8 нед после рождения ребенка; если она не кормит грудью — сразу после родов.

### Показания

- Период лактации (спустя 6 нед после родов) — мини-пили не влияют на продолжительность лактации, количество и качество молока.
- Наличие противопоказаний к назначению эстрогенов (ряд экстрагенитальных заболеваний) или эстрогензависимые осложнения в анамнезе.
- Репродуктивный возраст, включая поздний, пременопауза.
- Ожирение.

### Противопоказания

- Высокий риск для здоровья женщины в случае наступления нежелательной беременности.
- Беременность.
- Злокачественные опухоли молочных желез.
- Одновременный прием рифампицина, гризеофульвина или антиконвульсантов.
- Кровотечения из половых путей неясной этиологии.
- Наличие в анамнезе идиопатической желтухи во время беременности.
- Нарушения функции печени, цирроз печени в тяжелой форме, синдромы Дубина–Джонсона, Ротора.
- Вирусный гепатит в активной стадии.
- Злокачественные и доброкачественные опухоли печени.
- Тяжелая головная боль, включая мигрень, с проявлением фокальных неврологических нарушений.

- Тромбоэмболические заболевания.
- Поражение сосудов головного мозга и сердца.

### **Побочные эффекты**

- Нарушения менструального цикла.
- Тошнота, рвота.
- Депрессия.
- Увеличение массы тела.
- Снижение либидо.
- Головная боль, головокружение.
- Нагрубание молочных желез.

### **Ограничения метода**

- Меньшая контрацептивная эффективность по сравнению с КОК.
- Необходимость строгого соблюдения режима приема препарата (прием в одно и то же время).
- Увеличение риска развития функциональных кист яичников.
- Увеличение риска внематочной беременности (ее частота составляет 2 на 100 женщин/лет; вместе с тем в соответствии с критериями приемлемости ВОЗ внематочная беременность в анамнезе отнесена ко 2-му классу приемлемости, т.е. польза от применения метода превышает теоретический и доказанный риск).
- Нарушения менструального цикла:
  - ❖ появление ациклических маточных кровотечений;
  - ❖ укорочение менструального цикла до 25 дней и менее;
  - ❖ появление маточных кровотечений «прорыва».

### **Преимущества метода**

- Низкое содержание прогестагена и отсутствие эстрогенного компонента.
- В сравнении с КОК более низкий риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и цереброваскулярных нарушений.
- Не влияют на углеводный обмен и систему свертываемости крови.
- Оказывают терапевтическое действие при дисменорее, предменструальном синдроме, овуляторных болях, воспалительных заболеваниях внутренних половых органов.
- Быстрое восстановление фертильности (в течение 3 мес после отмены препарата).
- Допускается применение в период лактации.
- Возможно применение курящими женщинами старше 35 лет.
- Простота и биодоступность применения.

### **Основные принципы наблюдения за пациентками, принимающими мини-пили**

- При появлении болей в животе и/или длительных кровянистых выделений из половых путей необходимо исключить функциональные



кисты яичников (разрыв, перекрут ножки кисты), внематочную беременность, гиперпластические процессы в эндометрии, миому матки, эндометриоз.

- При задержке менструации на 45 дней и более исключить беременность (при желании пациентки сохранить беременность необходимо просто прекратить прием мини-пили — низкая доза прогестагена в препаратах данной группы не приводит к увеличению риска врожденных пороков развития плода).
- Пациенткам с высоким риском наступления беременности (сохраняется двухфазный характер кривой базальной температуры) рекомендуют использовать дополнительный метод контрацепции с 10-го по 16-й день цикла (при регулярном менструальном цикле) или КОК (при отсутствии противопоказаний).
- При появлении межменструальных кровянистых выделений в первые месяцы применения мини-пили следует продолжить обычный прием препарата (как правило, через 6–12 мес менструальный цикл нормализуется) либо перейти к другому методу контрацепции.

### **Рекомендации пациенткам, принимающим мини-пили**

- В течение первых 7 дней приема препарата следует использовать дополнительный метод контрацепции.
- Необходимо строго соблюдать режим приема препарата. При опоздании приема таблетки более чем на 3 ч необходимо в течение 7 дней использовать дополнительный метод контрацепции.
- Если была пропущена 1 таблетка, ее необходимо принять как можно быстрее, а следующую — в обычное время.
- При пропуске 2 таблеток следует прибегнуть к методу экстренной контрацепции.
- При задержке менструации свыше 45 дней на фоне приема мини-пили следует обратиться к врачу для определения беременности.
- В первые месяцы приема мини-пили возможны межменструальные мажущие кровянистые выделения из половых путей, при их усилении необходимо обратиться к врачу.
- При диарее рекомендуют пользоваться дополнительными методами контрацепции.
- При планировании беременности прием мини-пили прекращается непосредственно перед возможным зачатием.

### **ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

- Инъекции («Депо-Провера»).
- Трансдермальная контрацептивная система ЕВРА.
- Внутриматочная гормональная система («Мирена»).
- Вагинальное кольцо «НоваРинг».

## Инъекционные препараты (депо-препараты)

«Депо-Провера» (150 мг медроксипрогестерона ацетата) [49].

Преимущества инъекционных контрацептивов:

- длительное действие;
- удобство использования;
- высокая надежность (отсутствие ошибок при использовании).

Недостатки инъекционных контрацептивов:

- отсрочка восстановления фертильности;
- невозможность прекратить контрацептивную защиту в любое желаемое пациенткой время;
- необходимость регулярных обращений в клинику для повторных инъекций.

Механизм действия:

- подавление овуляции;
- сгущение цервикальной слизи, что препятствует проникновению сперматозоидов в полость матки;
- изменение структуры эндометрия, что затрудняет имплантацию;
- снижение сократительной активности маточных труб.

В целом использование этих препаратов ограничено в связи с перечисленными недостатками и наличием побочных эффектов.

## Трансдермальная контрацептивная система ЕВРА

Трансдермальная контрацептивная система ЕВРА является комбинированным эстроген-гестагенным контрацептивом [1–3, 5, 6]. ЕВРА представляет собой тонкий пластырь бежевого цвета, площадь контакта которого с кожей равна 20 см<sup>2</sup>. Каждый пластырь содержит 600 мкг ЭЭ и 6 мг норэргестромина (биологически активный метаболит норгестимата). По дозировкам поступающих в кровь гормонов система ЕВРА соответствует микродозированным оральным контрацептивам. В системный кровоток в сутки поступает 150 мкг норэргестромина и 20 мкг ЭЭ.

Пластырь наклеивается на 1 из 4 возможных зон (ягодицы, грудь, за исключением молочных желез, внутренняя поверхность плеча, нижняя часть живота). В течение 1 менструального цикла используются 3 пластыря, каждый из которых накладывают на 7 дней. Заменять пластырь необходимо в один и тот же день недели. Затем следует сделать 7-дневный перерыв, во время которого наступает менструальноподобная реакция.

Механизм действия системы ЕВРА обусловлен подавлением овуляции и повышением вязкости шейечной слизи. Установлено, что ЕВРА подавляет овуляцию так же эффективно, как и КОК.

Преимущества пластыря

- Удобство применения, поскольку не нужно ежедневно принимать препарат. В то же время необходимо еженедельно переклеивать пластырь.

- Выделение минимальных доз гормонов.
  - Отсутствие эффекта первичного прохождения через печень и желудочно-кишечный тракт.
  - Быстрое восстановление фертильности после отмены.
  - Возможность применения у женщин разного возраста.
  - Возможность самостоятельного использования (без участия медицинского персонала).
  - Небольшое число побочных эффектов.
- Недостатки пластыря
- Иногда пластырь может отклеиться, его можно смыть водой и т.д.
  - Если потеря пластыря не замечена женщиной в течение 48 ч, возможно наступление беременности.
  - Ограниченное число зон тела, на которые можно наклеивать пластырь.
  - Возможность местных побочных реакций.

### **Гормонсодержащие внутриматочные контрацептивы**

В настоящее время довольно широко используется гормональное внутриматочное средство (ВМС) «Мирена» [45, 47, 50].

«Мирена» представляет собой левоноргестрел-релизинговую систему, изготовленную из полиэтилена и имеющую Т-образную форму. Длина «Мирены» 32 мм. Вокруг вертикального стержня располагается цилиндрический контейнер, заполненный левоноргестрелом (52 мг), оказывающий на эндометрий более сильное воздействие, чем прогестерон. Контейнер покрыт специальной мембраной, обеспечивающей непрерывное выделение левоноргестрела в количестве 20 мкг/сут. «Мирена» сочетает высокую контрацептивную эффективность и терапевтические свойства гормональных контрацептивов (КОК и подкожных имплантов) с удобствами и длительным действием ВМС.

Срок использования «Мирены» составляет 5 лет, хотя контрацептивный эффект сохраняется в течение 7 лет.

Механизм действия «Мирены» основан на сочетании механизмов действия внутриматочного контрацептива и левоноргестрела.

- ВМС подавляет функциональную активность эндометрия: тормозит пролиферацию эндометрия, вызывает атрофию эндометриальных желез, псевдодецидуальную трансформацию стромы и сосудистые изменения, что препятствует имплантации.
  - Происходит изменение физико-химических свойств цервикальной слизи (повышается вязкость), что затрудняет пенетрацию сперматозоидов.
  - Уменьшается подвижность сперматозоидов в полости матки и маточных трубах.
- Преимущества метода
- Надежный контрацептивный эффект.
  - Высокая безопасность (местное действие гормона сводит к минимуму его системное действие).

- Обратимость контрацептивного воздействия (беременность возможна уже в 1-й месяц после удаления «Мирены», но чаще фертильность восстанавливается через 6–24 мес после окончания действия средства).
- Отсутствие связи с половым актом и необходимости самоконтроля.
- Уменьшение менструальной кровопотери у большинства пациенток.
- Можно использовать при грудном вскармливании, так как «Мирена» не влияет на качество и количество грудного молока, а также на рост и развитие ребенка.
- Лечебный эффект при идиопатической меноррагии.
- Возможность применять при миоме матки небольших размеров.

#### Показания к применению «Мирены»

Рекомендуют в первую очередь рожавшим женщинам разного возраста, имеющим одного полового партнера и нуждающимся в длительной и надежной контрацепции. Особенно показана женщинам с обильными и болезненными менструациями. В ряде случаев «Мирену» можно применять у нерожавших женщин, имеющих одного партнера и нуждающихся в надежной длительной контрацепции, а также с лечебной целью. Следует подчеркнуть, что для молодых нерожавших женщин «Мирена» не является средством первого выбора.

#### Противопоказания к применению «Мирены»:

- острый тромбофлебит или тромбоэмболические состояния;
- рак молочной железы;
- острый гепатит;
- цирроз печени в тяжелой форме, опухоли печени;
- ишемическая болезнь сердца;
- общие противопоказания к применению ВМС.

Следует отметить, что есть ряд состояний, когда в соответствии с критериями приемлемости (т.е. польза от применения метода в данном случае превышает теоретический и доказанный риск) использовать «Мирену» можно, но при условии постоянного врачебного наблюдения. В перечень таких состояний входит гипертензия с АД 160/100 мм рт. ст. и выше, сосудистые заболевания, диабет, ишемическая болезнь или инсульт в анамнезе, гиперлипидемия, мигрень, цирроз печени в легкой форме, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

#### Побочные эффекты и осложнения при применении «Мирены»

- В течение первых 3–4 мес применения ВМС левоноргестрел может оказывать незначительное системное влияние, которое проявляется изменением настроения, головной болью, масталгией, тошнотой, акне, которые потом самостоятельно проходят.
- Возможно развитие функциональных кист яичников (у 12% пациенток), которые, как правило, регрессируют самостоятельно и не требуют удаления ВМС.
- Возможны нарушения менструального цикла.
  - ❖ Ациклические маточные кровотечения относят к наиболее частым побочным эффектам при применении прогестагенной контра-

цепции. Они возникают в первые 3–4 мес использования ВМС и носят преимущественно мажущий характер. В этих случаях надо провести дифференциальную диагностику с экспульсией ВМС, воспалительными заболеваниями матки и/или ее придатков, самопроизвольным абортom, внематочной беременностью, органической патологией матки. Следует объяснить женщине, что с увеличением длительности использования кровянистые выделения, как правило, прекращаются, менструальный цикл стабилизируется, менструации становятся короткими, необильными и менее болезненными.

- ◇ Олиго- и аменорея развиваются в 20% случаев использования «Мирены» в результате местного воздействия левоноргестрела на эндометрий с развитием его атрофии. Если менструации отсутствуют в течение 6 нед после начала последней менструации, следует исключить беременность. Повторные тесты на беременность при аменорее не обязательны (при отсутствии других признаков беременности). После извлечения ВМС состояние эндометрия нормализуется в течение 1 мес.

Ограничения метода

- Нарушения менструального цикла в виде нерегулярных маточных кровотечений.
- Возможность развития аменореи, причиной которой служит локальное влияние левоноргестрела на эндометрий, а не нарушения функции системы гипоталамус–гипофиз–яичники. Вместе с тем для женщин с обильными менструациями и железодефицитной анемией развитие этого состояния может быть преимуществом.

Лечебные (неконтрацептивные) эффекты «Мирены»

- Уменьшение интенсивности менструального кровотечения и повышение уровня гемоглобина и железа в крови.
- Уменьшение боли при дисменорее.
- Возможность использовать в качестве компонента заместительной гормональной терапии в перименопаузе благодаря выраженному супрессивному действию на эндометрий.
- Альтернатива хирургическим методам лечения при кровотечении.
- Профилактика миомы и внутреннего эндометриоза матки.
- Профилактика гиперпластических процессов и рака эндометрия.

«Мирену» рекомендуют вводить с 4-го по 6-й день менструального цикла. Техника введения «Мирены» имеет некоторые особенности, обусловленные необходимостью применения специального проводника, поставляемого вместе со средством.

Основные принципы наблюдения за пациентками, использующими «Мирену»

- В течение 1-го месяца после введения «Мирены» необходимо несколько раз проверить ее нити и убедиться, что ВМС установлена правильно.
- Повторные осмотры следует проводить не реже 1 раза в 6 мес.

- Следует обучить пациентку самообследованию, которое нужно проводить после каждой менструации, — пальпаторной проверке положения нитей ВМС. Если обнаружить их не удалось, необходимо трансвагинальное ультразвуковое сканирование.
- Следует объяснить пациентке, что при повышении температуры, болях внизу живота, патологических выделениях из половых путей, изменении характера или задержке менструации следует как можно быстрее обратиться к врачу.

### **Гормонсодержащее влагалищное контрацептивное кольцо «НоваРинг»**

Кольцо «НоваРинг» — принципиально новый метод контрацепции, в основе которого лежит влагалищный способ введения гормонов [22–25, 35–38]. Его диаметр равен 54 мм. В сутки из него высвобождается 15 мкг ЭЭ и 120 мкг этногестрела, активного метаболита дезогестрела, обеспечивая высокую контрацептивную эффективность. Влагалищный способ введения имеет существенные преимущества: во-первых, стабильный гормональный фон, т.е. стабильная концентрация гормонов в крови; во-вторых, отсутствие первичного прохождения через печень и желудочно-кишечный тракт. Это позволяет с той же эффективностью использовать меньшие по сравнению с таблетками ежедневные дозы гормонов, которые легче переносятся организмом. Таким образом, системное влияние на организм женщины минимально. Кроме того, «НоваРинг» не влияет на массу тела в связи с минимальной дозой и стабильным уровнем гормонов в крови. Основным механизмом действия «НоваРинга» так же, как и КОК, — подавление овуляции. Кроме того, он повышает вязкость цервикальной слизи.

#### **Режим приема**

На 1 менструальный цикл необходимо одно кольцо. Женщина сама вводит и удаляет «НоваРинг». Его вводят с 1-го по 5-й день менструального цикла, и в течение 3 нед кольцо находится во влагалище. Затем его удаляют, делают 7-дневный перерыв и вводят следующее кольцо. В течение первых 7 дней применения вагинального кольца необходимо использовать презерватив. В последующих циклах нет необходимости в дополнительном использовании какой-либо контрацепции.

#### **Побочные реакции**

- Тошнота.
- Головная боль.
- Дискомфорт во влагалище.
- Вагиниты.
- Нерегулярные кровянистые выделения.
- Ощущения нагрубания молочных желез.

#### **Противопоказания**

- Беременность или подозрение на нее.
- Кровотечения из половых путей неясной этиологии.

- Диабетическая ангиопатия.
- Тяжелые заболевания и опухоли печени.
- Гормонзависимые опухоли репродуктивной системы (в том числе в анамнезе).
- Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой.
- Состояния, которые затрудняют использование вагинального кольца, — цистоцеле, ректоцеле, опущение матки, выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря, грыжа прямой кишки, тяжелый хронический запор.

## ЭКСТРЕННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Экстренная контрацепция (ЭК) — метод контрацепции после незащищенного полового акта, когда нужна немедленная защита от нежелательной беременности: после случайного полового акта, при разрыве презерватива, изнасиловании и т.д. [40, 42, 43].

В этих и подобных случаях ЭК можно рассценивать как реальную альтернативу аборту. Вместе с тем ее нельзя рассматривать как регулярный метод предупреждения незапланированной беременности. Другие названия ЭК — посткоитальная или аварийная контрацепция.

Механизм действия ЭК заключается в подавлении или задержке овуляции, нарушении процесса оплодотворения, транспорта яйцеклетки и имплантации бластоцисты. Как известно, имплантация последней в слизистую оболочку матки начинается приблизительно через 5 дней после оплодотворения и заканчивается через неделю после него. Эффект возможен при применении ЭК в течение первых 24–72 ч после незащищенного полового контакта.

В настоящее время для ЭК используют:

- КОК;
- прогестагены;
- ВМС (медьсодержащие).

### Метод Юзпе

К методу ЭК с помощью КОК относится метод Юзпе, который был разработан в 1977 г. Юзпе и Ланси и заключается в двукратном приеме 100 мкг ЭЭ и 0,5 мг левоноргестрела.

#### Режим приема

Первую дозу необходимо принять в течение 72 ч после незащищенного полового акта, вторую — через 12 ч. С целью ЭК могут использоваться практически все современные КОК в соответствующих дозах: 8 таблеток низкодозированного КОК (содержащего 30–35 мкг ЭЭ), принятых в 2 приема с 12-часовым интервалом, или 4 таблетки высокодозированного КОК (содержащего 50 мкг ЭЭ), также принятые в 2 приема с 12-часовым интервалом.

Противопоказаниями к применению являются беременность, а также состояния, при которых противопоказаны эстрогены (тромбоэмболии

в анамнезе, тяжелые заболевания печени, кровотечения неясной этиологии, рак молочных желез и эндометрия).

Основные побочные эффекты: тошнота (51%), рвота (19%), масталгия, кровотечение.

### **ЭК прогестагенами**

В качестве прогестагенной ЭК используется препарат постинор, содержащий в 1 таблетке 0,75 мг левоноргестрела, и эскапел, содержащий в 1 таблетке 1,5 мг левоноргестрела.

#### **Режим приема**

Используются 2 таблетки постинора: первую таблетку необходимо принять в течение 48 ч после незащищенного полового акта, вторую — через 12 ч. Эскапел принимают по 1 таблетке не позднее 72 ч после незащищенного полового контакта.

### **ЭК с помощью медьсодержащих ВМС**

С этой целью ВМС вводят в матку в течение 5 дней после незащищенного полового акта. Данный метод не показан нерожавшим женщинам, а также пациенткам с высоким риском развития воспалительных заболеваний половых органов, в первую очередь с инфекциями, передающимися половым путем, повышенный риск которых возникает при наличии большого числа половых партнеров и случайных половых связей. Эффективность данного метода составляет 1 беременность на 5000 случаев использования.

Несмотря на высокую контрацептивную активность ЭК, постоянно применять данный метод нельзя — им можно пользоваться только в экстренных случаях.

#### **Рекомендуемая литература**

Внутриматочная контрацепция / под ред. В.Н. Прилепской. — М. : МЕДпресс, 2000.

Гормональная контрацепция / под ред. В.Н. Прилепской. — М. : МЕДпресс, 1998.

Практическая гинекология / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. — М. : МЕДпресс-информ, 2002.

Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология : рук. для врачей. — М. : Мед. информ. агентство, 2003.

Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. — М. : МЕДпресс-информ, 2004.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Гормональная контрацепция» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**



# ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Предменструальный синдром — циклический симптомокомплекс, возникающий в предменструальном периоде (за 2–10 дней до менструации) и характеризующийся соматическими, нейропсихическими, вегето-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями, отрицательно сказывающийся на привычном образе жизни женщины и чередующийся с периодом ремиссии (продолжающимся не менее 7–12 сут), связанной с наступлением менструации [1, 5, 17].

Синдром предменструального напряжения — наиболее тяжелая форма предменструального синдрома, которая проявляется выраженными приступами гнева, раздражительности и сопровождается внутренней напряженностью [17].

**МКБ-10: • N94.3** Синдром предменструального напряжения.

Существует много теорий возникновения предменструального синдрома:

- нарушение функции системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники;
- гиперпролактинемия;
- изменения в коре надпочечников (повышенная секреция андростендиона);
- увеличение содержания простагландинов;
- снижение уровня эндогенных опиоидных пептидов;
- изменения обмена биогенных аминов и/или расстройств хронобиологических ритмов в организме.

По-видимому, в генезе синдрома определяющим является не уровень в организме половых гормонов, который может быть и нормальным, а выраженные их колебания в течение менструального цикла [46, 47, 64, 75].

Эстрогены и прогестерон оказывают значительное воздействие на центральную нервную систему, причем не только на центры, регулирующие репродуктивную функцию, но и на лимбические структуры, ответственные за эмоции и поведение [50, 53–55, 61]. Эффект половых гормонов может иметь противоположный характер. Эстрогены воздействуют на серотонинергические, норадренергические и опиоидные рецепторы, оказывают возбуждающее действие и положительно влияют на настроение [59, 60, 62, 63, 65]. Прогестерон, точнее его активные метаболиты, действуя на ГАМК-ергические механизмы, оказывают седативное действие, что у части женщин может привести к развитию депрессии в лютеиновую фазу цикла [1, 23, 25, 28, 29, 51, 58].

В основе патогенеза заболевания лежат нарушения центральных нейрорегуляторных механизмов, как бы нейробиологическая уязвимость женщин, предрасположенных к возникновению симптомов предменструального синдрома в ответ на гормональные сдвиги в организме, которые могут усугубляться под влиянием неблагоприятных внешних воздействий [32, 42].

## Эпидемиология

- Предменструальный синдром чаще наблюдают у женщин репродуктивного возраста с регулярным овуляторным циклом [37]. Не выявлена связь предменструального синдрома с послеродовой депрессией, непереносимостью оральных контрацептивов, самопроизвольными выкидышами и гестозами [1, 17], но отмечено, что заболевание чаще возникает у женщин умственного труда, в конфликтных семьях и при злоупотреблении алкоголем [33, 34, 49]. У жительниц городов, особенно мегаполисов, предменструальный синдром развивается чаще, чем у жительниц сельской местности, что подтверждает важную роль стресса в генезе болезни [38, 41, 43]. Помимо этого, культурные и социальные факторы также играют свою роль и могут влиять на реакцию женщин на циклические, биологические изменения в их организме [30, 31].
- Частота предменструального синдрома в настоящее время варьирует от 5 до 40%, увеличивается с возрастом и не зависит от социально-экономических, культурных и этнических факторов [1, 27]. Однако относительно высокую частоту заболевания отмечают в странах Средиземноморья, на Ближнем Востоке, в Исландии, Кении и Новой Зеландии [40].

## Профилактика

Для профилактики предменструального синдрома следует исключить стрессовые ситуации, резкие кратковременные смены климата, аборт и широкое применение КОК [78, 79].

## Классификация

Выделяют следующие клинические формы предменструального синдрома [1–3, 6, 24].

- Психовегетативную.
- Отечную.
- Цефалгическую.
- Кризовую.
- Атипичные.

Предменструальный синдром также подразделяют на стадии [1, 8–10].

- Компенсированная: симптомы заболевания с возрастом не прогрессируют и с наступлением менструации прекращаются.

- Субкомпенсированная: тяжесть предменструального синдрома с возрастом усугубляется, симптомы исчезают только с прекращением менструации.
- Декомпенсированная: симптомы предменструального синдрома продолжают в течение нескольких дней после прекращения менструации, причем промежутки между прекращением и появлением симптомов постепенно сокращаются.

## Диагностика

### *Анамнез и физикальное обследование*

Для диагностики предменструального синдрома следует выявить преобладающие симптомы и установить, что их развитие тесно связано с лютеиновой фазой менструального цикла [11–13, 19, 26, 30, 35, 39]. Описано более 100 симптомов заболевания, но наиболее частыми бывают следующие: вздутие живота (90%), нагрубание и болезненность молочных желез (90%), головные боли (более чем в 50% случаев), повышенная утомляемость (80%), раздражительность, угнетенное и неустойчивое настроение (более чем в 80% случаев), повышенный аппетит (более чем в 70% случаев), забывчивость и снижение внимания (более чем в 50% случаев), сердцебиения (15%), головокружения (20%).

Каждая из клинических форм предменструального синдрома характеризуется определенными симптомами.

- Психовегетативная форма: повышенная раздражительность, депрессия, плаксивость, обидчивость, агрессивность, онемение рук, сонливость, забывчивость, повышенная чувствительность к звукам и запахам. Отмечено, что если в репродуктивном возрасте у женщин при предменструальном синдроме преобладает депрессия, то в переходном возрасте превалирует агрессивность.
- Отечная форма: отечность лица, голеней, пальцев рук, вздутие живота, зуд кожи, увеличение массы тела на 4–8 кг, нагрубание и болезненность молочных желез, увеличение размера обуви, локальные отеки (например, отеки передней брюшной стенки или стоп, коленей). У большинства больных с предменструальным синдромом во 2-ю фазу менструального цикла отмечают задержку жидкости в объеме до 500–700 мл, причем у 20% пациенток, несмотря на отечность лица, вздутие живота и другие признаки, диурез остается положительным.
- Цефалгическая форма.
  - ✦ Головные боли по типу мигрени — приступообразные боли пульсирующего характера, локализующиеся преимущественно в одной половине головы, в лобной и височной областях, периодически повторяющиеся и сопровождающиеся тошнотой, рвотой, светобоязнью и шумобоязнью.
  - ✦ Головные боли напряжения — диффузные головные боли сжимающего, давящего характера, которые иногда создают ощущение

- «надетой на голову каски» или «обруча». Боли чаще бывают двусторонними, длятся несколько дней.
- ◇ Сосудистые головные боли — приступообразные, пульсирующие, распирающие диффузные головные боли или в области затылка, сопровождающиеся покраснением или отечностью лица, нередко сочетающиеся с повышением АД.
  - ◇ Сочетанные формы головных болей (мигренозных, сосудистых и болей напряжения).
- Кризовая форма (синдром панических атак): панические атаки (кризы) начинаются с повышения АД, чувства сдавления за грудиной, озноба, появления чувства страха, и сопровождаются похолоданием и онемением конечностей, сердцебиением при неизменной ЭКГ. Часто такие кризы заканчиваются обильным мочеотделением. У некоторых женщин даже незначительное повышение систолического давления (на 10–20 мм рт. ст. от исходных цифр) может спровоцировать криз. Панические атаки возникают обычно вечером или ночью и могут начинаться на фоне инфекционного заболевания, усталости и/или стресса.
- Атипичные формы предменструального синдрома.
- ◇ Гипертермическая форма характеризуется циклическим повышением температуры тела до 37,2–38 °С в лютеиновую фазу цикла и снижением ее с началом менструации; изменения показателей крови, характерные для воспалительных заболеваний, отсутствуют.
  - ◇ Офтальмоплегическая форма мигрени характеризуется циклическим гемипарезом в лютеиновую фазу цикла, односторонним закрытием глаза.
  - ◇ Гиперсомническая форма характеризуется циклической сонливостью в лютеиновую фазу цикла.
  - ◇ Циклические аллергические реакции вплоть до отека Квинке:
    - язвенный гингивит и стоматит;
    - циклическая бронхиальная астма;
    - циклическая неукротимая рвота;
    - циклический иридоциклит;
    - менструальная мигрень характеризуется приступами мигрени только во время менструации. Улучшение обычно отмечают с наступлением беременности, или при предотвращении менструации с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. В зависимости от выраженности клинических проявлений выделяют легкую и тяжелую степени болезни.
- При легком течении за 2–10 сут до начала менструации появляется 3–4 из перечисленных выше симптомов, причем только 1 или 2 из них значительно выражены.
- При тяжелом течении за 3–14 сут до менструации начинают беспокоить одновременно 5–12 из вышеперечисленных симптомов, причем 2–5 из них резко выражены.

## Основные диагностические критерии

- Появление симптомов зависит от менструального цикла. Они развиваются во время последней недели лютеиновой фазы и прекращаются или становятся менее выраженными после начала менструации (необходимо подтверждать ухудшения тяжести симптомов в течение 5 сут перед менструацией примерно на 30% по сравнению с 5 днями после менструации).
- Наличие, по крайней мере, 5 из следующих симптомов при обязательном включении одного из первых 4 [17, 22]:
  - ◇ эмоциональная лабильность (внезапная печаль, слезливость, раздражительность или злобность);
  - ◇ постоянная выраженная злобность и раздражительность;
  - ◇ выраженная тревожность или чувство напряжения;
  - ◇ резко сниженное настроение, ощущение безнадежности;
  - ◇ пониженный интерес к обычной деятельности;
  - ◇ легкая утомляемость или значительное снижение работоспособности;
  - ◇ невозможность сосредоточиться;
  - ◇ заметное изменение аппетита;
  - ◇ патологическая сонливость или бессонница;
  - ◇ соматические симптомы, характерные для определенной клинической формы предменструального синдрома.

Диагностика предменструального синдрома включает регистрацию симптомов обязательно циклического характера, которые рекомендуют отмечать в специальном дневнике с ежедневным отражением в нем признаков заболевания в течение 2–3 циклов. Важны также тщательный сбор анамнеза, особенно связанный с характером изменений настроения и жизненными стрессами, данные физикального и психиатрического обследования и дифференциальная диагностика.

## Лабораторно-инструментальные исследования

Методы лабораторно-инструментального исследования зависят от формы предменструального синдрома [1].

- Психовегетативная форма.
  - ◇ Рентгенография черепа.
  - ◇ Эхоэнцефалография.
- Отечная форма.
  - ◇ Определение диуреза и количество выпитой жидкости в течение 3–4 сут в обе фазы цикла.
  - ◇ Маммография в 1-ю фазу менструального цикла (до 8-го дня) при болезненности и нагрубании молочных желез.
  - ◇ Оценка выделительной функции почек (определение концентрации мочевины, креатинина в крови).
- Цефалгическая форма.
  - ◇ Эхоэнцефалография, реоэнцефалография.

- ❖ Оценка состояния глазного дна и периферических полей зрения.
- ❖ Рентгенография черепа и шейного отдела позвоночника.
- ❖ МРТ головного мозга (по показаниям).
- ❖ Определение концентрации пролактина в крови в обе фазы цикла.
- Кризовая форма.
  - ❖ Измерение диуреза и количества выпитой жидкости.
  - ❖ Измерение АД.
  - ❖ Определение содержания пролактина в крови в обе фазы цикла;
  - ❖ Эхоэнцефалография, рэоэнцефалография.
  - ❖ Оценка состояния глазного дна, полей зрения.
  - ❖ МРТ головного мозга.
  - ❖ В целях дифференциальной диагностики с феохромоцитомой определяют содержание катехоламинов в крови или моче, проводят УЗИ или МРТ надпочечников.

### *Дифференциальная диагностика*

Предменструальный синдром дифференцируют с хроническими заболеваниями, течение которых ухудшается во 2-й фазе менструального цикла.

- Психические заболевания (маниакально-депрессивный психоз, шизофрения, эндогенная депрессия).
- Хронические заболевания почек.
- Мигрень.
- Опухоли головного мозга.
- Арахноидит.
- Пролактин-секретирующая аденома гипофиза.
- Кризовая форма гипертонической болезни.
- Феохромоцитома.
- Заболевания щитовидной железы.

### *Показания к консультации других специалистов*

При описанных выше заболеваниях назначение терапии, направленной на уменьшение выраженности симптомов предменструального синдрома, не приводит к существенному улучшению состояния. В этих случаях необходима консультация специалистов, которые назначат лечение основного заболевания.

- Консультация невропатолога показана при подозрении на психовегетативную, цефалгическую и кризовую формы предменструального синдрома.
- При подозрении на психовегетативную форму проводят консультацию психиатра.
- Консультация терапевта необходима при подозрении на кризовую форму предменструального синдрома.
- При подозрении на цефалгическую формы назначают консультацию окулиста.

## Лечение

### Цель лечения

Блокирование или торможение овуляции, нормализация циклических взаимодействий половых гормонов с центральными нейротрансмиттерами (главным образом серотонином) и, таким образом, максимальное уменьшение проявлений болезни, улучшение качества жизни пациенток [7, 27].

### Показания к госпитализации

Тяжелая форма предменструального синдрома, при неэффективности амбулаторного лечения и угрозе нанесения пациенткой вреда себе или окружающим при выраженной агрессии или депрессии [17, 35].

### Немедикаментозное лечение

У женщин, страдающих предменструальным синдромом, появляются межличностные проблемы, возникают конфликтные ситуации в семье, на работе, с друзьями. Часто у них снижаются самооценка, самоуважение, повышается обидчивость, учащаются разводы, случаи потери работы, аварии при вождении транспорта [14–16, 18, 20, 21]. Лечение больных с предменструальным синдромом следует начинать с совета о режиме труда и отдыха, соблюдении диеты, особенно во 2-ю фазу цикла, проведения психотерапии [4, 36].

■ Диета должна включать следующие мероприятия.

- ◇ Уменьшение потребления углеводов и сахара, ограничение чая, поваренной соли, жидкости, животных жиров, молока, исключение кофе и алкоголя<sup>с</sup>.
- ◇ Увеличения доли фруктов и овощей в рационе<sup>с</sup> [121, 125].

■ Максимальное снижение психоэмоциональных нагрузок, увеличение времени сна, отдыха в течение дня<sup>д</sup>.

■ Физические упражнения (зарядка на свежем воздухе по 30 мин 3–5 раз в неделю<sup>с</sup>) [114, 115].

■ Физиотерапия (электросон, расслабляющая терапия, иглорефлексотерапия, общий массаж или массаж воротниковой зоны, бальнеотерапия)<sup>с</sup> [117].

■ Психотерапия: доверительная беседа с пациенткой, объяснение ей сущности происходящих в организме циклических изменений, оказание помощи в исключении необоснованных страхов, рекомендации по усилению самоконтроля. Психотерапия дает пациентке возможность взять на себя ответственность за собственное здоровье и контролировать собственную личность. В этих случаях больная принимает более активное участие в терапии заболевания.

### Лекарственная терапия

Фармакотерапию при предменструальном синдроме проводят при неэффективности немедикаментозных методов лечения.

### Патогенетическое лечение

- Агонисты ГнРГ и антигонадотропные препараты применяют при тяжелых формах болезни<sup>A</sup> [45, 66, 67, 102–110].
  - ✦ Бусерелин в виде депо-формы в/м 3,75 мг 1 раз в 28 дней, курс 6 мес или бусерелин в виде спрея в дозе 150 мкг в каждую ноздрю 3 раза в сутки со 2-го дня менструального цикла; курс 6 мес.
  - ✦ Гозерелин п/к в дозе 3,6 мг или лейпрорелин в/м в дозе 3,75 мг или трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 дней курсом в течение 6 мес.
- Эстрогены назначают при гипоплазии матки, инфантилизме и/или одновременно с агонистами ГнРГ для уменьшения выраженности психовегетативных симптомов<sup>D</sup>.
  - ✦ Эстрадиол в виде геля, наносимого на кожу живота или ягодиц, в дозе 0,5–1,0 мг курсом 6 мес или в виде трансдермальной терапевтической системы в дозе 0,05–0,1 мг 1 раз в нед курсом 6–12 мес или внутрь в дозе 2 мг/сут курсом 6 мес.
  - ✦ Конъюгированные эстрогены внутрь в дозе 0,625 мг/сут курсом 6 мес.
- Антиэстрогены применяют при лечении циклической масталгии<sup>B</sup> [116]: тамоксифен внутрь в дозе 10 мг/сут курсом 3–6 мес.
- Монофазные КОК показаны при всех формах предменструального синдрома<sup>D</sup> [111–113]. Этинилэстрадиол+гестоден внутрь в дозе 30 мкг/75 мкг в сутки или этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь в дозе 30 мкг/150 мкг в сутки или этинилэстрадиол/диеногест внутрь в дозе 30 мкг/2 мг в сутки или этинилэстрадиол/ципротерон внутрь 35 мкг/2 мг в сутки или этинилэстрадиол+дроспиренон<sup>B</sup> внутрь в дозе 30 мкг/3 мг в сутки с 1-го по 21-й день менструального цикла с перерывом 7 сут курсом 3–6 мес.
- Гестагены назначают при выраженной гипофункции желтого тела, сочетании предменструального синдрома и гиперплазии эндометрия<sup>D</sup> [7, 48, 52, 122, 123].
  - ✦ Дидрогестерон в дозе 20 мг с 16-го дня менструального цикла в течение 10 дней.
  - ✦ Медроксипрогестерон по 150 мг в/м каждые 3 мес.
  - ✦ Левоноргестрел в виде внутриматочной системы (Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, в результате чего левоноргестрел выделяется в полость матки по 20 мкг/сут), вводят в полость матки на 4–6-й день менструального цикла однократно.

### Симптоматическая терапия

Симптоматическую терапию назначают в зависимости от клинических проявлений<sup>D</sup>.

- Психотропные ЛС применяют при выраженных эмоциональных нарушениях.
  - ✦ Анксиолитики (противотревожные ЛС) [56, 57, 98–100].
    - Алпразолам внутрь по 0,25–1 мг 2–3 раза в сутки.



- Диазепам внутрь в дозе 5–15 мг/сут.
- Клоназепам внутрь по 0,5 мг 2–3 раза в сутки.
- Тетраметилтетраазобициклооктандион внутрь по 0,3–0,6 мг 3 раза в сутки.
- Медазепам внутрь в дозе 10 мг 1–3 раза в сутки.
- ◇ Нейролептики: тиоридазин внутрь в дозе 10–25 мг/сут.
- ◇ Антидепрессанты (селективные ингибиторы или стимуляторы обратного захвата серотонина) [80–97]:
  - сертралин внутрь в дозе 50 мг/сут;
  - тианептин внутрь по 12,5 мг 2–3 раза в сутки;
  - флуоксетин внутрь в дозе 20–40 мг/сут;
  - циталопрам внутрь по 10–20 мг/сут.
- НПВС применяют при цефалгической форме предменструального синдрома<sup>В</sup>.
  - ◇ Ибупрофен внутрь в дозе 200–400 мг 1–2 раза в сутки.
  - ◇ Индометацин по 25–50 мг 2–3 раза в сутки.
  - ◇ Напроксен внутрь в дозе 250 мг 2 раза в сутки.
- Селективный агонист серотониновых рецепторов применяют при цефалгической форме [80, 81, 90, 91, 97]: золмитриптан внутрь в дозе 2,5 мг/сут.
- Мочегонные ЛС эффективны при отечной форме заболевания<sup>В</sup> [45]: спиронолактон внутрь в дозе 25–100 мг/сут курсом 1 мес [118–120].
- Дофаминомиметики назначают при кризовой форме предменструального синдрома в случае относительного повышения концентрации пролактина во 2-й фазе менструального цикла по сравнению с 1-й. Эти ЛС назначают во 2-ю фазу цикла с 14-го по 16-й день менструального цикла<sup>В</sup>.
  - ◇ Бромокриптин внутрь в дозе 1,25–2,5 мг/сут в течение 3 мес.
  - ◇ Каберголин по 0,25–0,5 мг 2 раза в неделю.
  - ◇ Хинаголид в дозе 75–150 мкг/сут.
- Антигистаминные ЛС назначают при выраженных аллергических реакциях.
  - ◇ Клемастин по 1 мг (1 таблетка) 1–2 раза в сутки.
  - ◇ Мекгидролин по 50 мг (1 таблетка) 1–2 раза в сутки.
  - ◇ Хлоропирамин по 25 мг (1 таблетка) 1–2 раза в сутки.
- Витаминотерапия<sup>В</sup>.
  - ◇ Ретинол по 1 капле 1 раз в день [68].
  - ◇ Витамины группы В в сочетании с магнием. Установлено, что под влиянием магния уменьшаются симптомы депрессии и гидратации, повышается диурез [70–74, 76, 77, 127, 129, 130, 132].
  - ◇ Витамин Е по 1 капле 1 раз в день [69, 131].
  - ◇ Препараты кальция в дозе 1200 мг/сут<sup>А</sup> [128].
  - ◇ Гомеопатическая настойка травы зверобоя продырявленного<sup>В</sup> — препарат из цветков зверобоя продырявленного, нормализует психоэмоциональный фон организма; назначают по 1 таблетке 3 раза в сутки.
- Растительные и гомеопатические ЛС<sup>В</sup> [124, 126, 133].

## Оценка эффективности лечения

Оценку эффективности терапии проводят по дневникам менструации с ежедневной оценкой симптомов в баллах.

- Симптомы нет — 0 баллов;
- Симптомы слегка беспокоят — 1 балл;
- Симптомы беспокоят умеренно, но не нарушают повседневную жизнь — 2 балла;
- Тяжелые симптомы, вызывающие беспокойство ими и/или влияющие на повседневную жизнь — 3 балла.

Снижение в результате лечения интенсивности симптомов до 0–1 балла свидетельствует о правильной терапии. Лечение предменструального синдрома — долгосрочное, но определенного мнения по поводу его длительности не выработано и чаще этот вопрос решают индивидуально.

## Хирургическое лечение

В литературе существуют данные о проведении овариэктомии при тяжелых формах предменструального синдрома, не поддающихся консервативной терапии. Полагают, что в исключительных случаях возможна овариэктомия у женщин старше 35 лет, реализовавших репродуктивную функцию, с последующим назначением монотерапии эстрогенами в качестве заместительной гормональной терапии [17, 35, 44, 101].

## Обучение больной

Необходимо объяснить больной, что изменение образа жизни (соблюдение диеты, физические упражнения, массаж) приведет к улучшению самочувствия и качества жизни. Кроме того, следует проинформировать больную, что симптомы заболевания возобновляются с прекращением терапии, могут усиливаться с возрастом или после родов и отсутствуют в период беременности и менопаузы.

## Прогноз

Чаще благоприятный. При несоблюдении рекомендаций и отсутствии лечения возможен рецидив заболевания. В крайне тяжелых случаях прогноз сомнительный, возможно оперативное лечение.

### Рекомендуемая литература

Сметник В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. и др. Коррекция нейроэндокринных нарушений в гинекологии. — СПб., 1999.

Прилепская В.Н. Практическая гинекология. — М., 2003.

Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: рук. для врачей. — М.: Мед. информ. агентство, 2001.

Полный список литературы к клинической рекомендации «Предменструальный синдром» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).

# ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) — одна из форм нарушений менструального цикла, не связанная с органическими заболеваниями органов репродуктивной системы и общими системными заболеваниями организма, проявляющаяся маточными кровотечениями. ДМК возникают вследствие нарушения циклической продукции яичниковых гормонов в связи с более длительным, чем в норме, существованием определенных стадий развития фолликула или желтого тела.

Функциональные изменения, приводящие к маточным кровотечениям, могут быть на любом уровне регуляции менструальной функции: в коре головного мозга, гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках, щитовидной железе, яичниках. Морфологический субстрат кровотечения чаще всего — гиперплазированный эндометрий.

**МКБ-10:** • N93.8 Другие уточненные аномальные кровотечения из матки и влагалища. Дисфункциональные или функциональные маточные или влагалищные кровотечения.

## Эпидемиология

Дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) в структуре гинекологической заболеваемости составляют от 10 до 18%. Из них на пременопаузальный период приходится 50%, на репродуктивный — 30% и на пубертатный — до 20%.

## Классификация

До настоящего времени не существует общепринятой классификации ДМК, позволяющей применять ее для диагностики причин и выбора метода лечения. Наиболее распространенная в нашей стране — классификация, построенная по принципу возрастного периода жизни женщины, в котором оно возникло. В связи с этим выделяют:

- ювенильное маточное кровотечение (от 12 до 17 лет);
- ДМК репродуктивного периода (ранний от 18 до 35 лет и поздний от 36 до 45 лет);
- ДМК пременопаузального периода (от 46 до 55 лет).

Однако тактику ведения больных определяет не только возраст пациентки, но и происходящие нарушения в яичниках. С этих позиций,

в зависимости от патогенетических механизмов и клинико-морфологических особенностей, ДМК разделяют на:

- ановуляторные — преждевременная атрезия фолликулов, персистенция фолликула;
- овуляторные — персистенция желтого тела кратковременная или длительная. Овуляторные кровотечения могут быть и в середине менструального цикла после овуляции, связанные со значительным и резким спадом концентрации гормонов после овуляторного пика.

## Клиническая картина

Клинические проявления ДМК, как правило, определяют изменения в яичниках. Основная жалоба больных с ДМК — нарушение ритма менструаций: кровотечение чаще возникает после задержки менструации либо отмечают менометроррагии. При **персистенции фолликула** маточное кровотечение по интенсивности и длительности может не отличаться от нормальной менструации. Однако длительно существующая персистенция фолликула приводит к выраженной гиперплазии в эндометрии, что сопровождается обильными и длительными кровотечениями. При **атрезии фолликулов** задержка менструации может составить 6–8 нед, после чего возникает кровотечение, нередко начинающееся как умеренное, периодически уменьшающееся и снова усиливающееся, и продолжается длительно, что приводит к анемии. При **персистенции желтого тела** менструация может быть в срок или после небольшой задержки. С каждым новым циклом она все продолжительнее и обильнее, превращаясь в менометроррагию, длительностью до 1–1,5 мес. Нарушение функций яичников у больных с ДМК может привести к снижению фертильности.

## Диагностика

При диагностике ДМК необходимо исключить другие причины кровотечения: в репродуктивном возрасте доброкачественные и злокачественные заболевания гениталий, эндометриоз, миома матки, травмы половых органов, воспалительные процессы матки и придатков, прервавшаяся маточная и внематочная беременность, остатки плодного яйца после искусственного или самопроизвольного аборта, плацентарный полип. Маточные кровотечения возникают при экстрагенитальных заболеваниях: болезнях крови, печени, сердечно-сосудистой системы, эндокринной патологии. Обследование должно быть направлено на исключение морфологической патологии и определение функциональных нарушений в системе гипоталамус—гипофиз—яичники—матка с использованием общедоступных, а при необходимости и дополнительных методов обследования. На 1-м этапе после клинических методов исследования (изучение анамнеза, объективный общий и гинекологический осмотр), при отсутствии обильного кровотечения независимо от возраста целесообразно провести:

- лабораторное исследование (клинический анализ крови, коагулограмма) для оценки анемии и состояния свертывающей системы крови;

- у пациентки репродуктивного возраста обследование базальной температуры, симптом зрачка, симптом натяжения цервикальной слизи, подсчет кариопикнотического индекса (КПИ), рентгенографию черепа (турецкого седла), ЭЭГ, ЭхоЭГ, РЭГ;
- определение содержания гормонов в плазме крови (гормоны гипофиза, яичников, надпочечников, щитовидной железы);
- УЗИ органов малого таза.

УЗИ как неинвазивный метод исследования можно применять в динамике для оценки состояния яичников, толщины и структуры эндометрия у больных с ДМК, а также для дифференциальной диагностики миомы матки, эндометриоза, патологии эндометрия, беременности.

Тщательный анализ анамнестических данных способствует выявлению причин кровотечения и позволяет провести дифференциальную диагностику с заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления. Как правило, возникновению ДМК предшествуют позднее менархе, ювенильные ДМК, что свидетельствует о нарушении функций репродуктивной системы. Указания на циклические болезненные кровотечения — меноррагии или менометроррагии — могут свидетельствовать об органической патологии (миома матки с субмукозным узлом, патология эндометрия, аденомиоз). В период отсутствия кровянистых выделений из половых путей при специальном гинекологическом исследовании можно обнаружить признаки гипер- или гипоестрогении.

- При абсолютной гиперестрогении (персистенция фолликула) слизистая оболочка влагалища и шейки матки сочные, матка несколько увеличена, резко положительные симптомы зрачка и натяжения цервикальной слизи.
- При относительной гипоестрогении (атрезия фолликулов) слизистая оболочка влагалища и шейки матки бледные, симптомы зрачка и натяжения цервикальной слизи слабopоложительные.

При двуручном исследовании определяют состояние шейки матки, величину и консистенцию тела и придатков матки. При общем осмотре обращают внимание на состояние и цвет кожных покровов, распределение подкожной жировой клетчатки (при повышенной массе тела), выраженность и распространенность оволосения, полосы растяжения, состояние щитовидной железы, молочных желез.

Следующий этап обследования — оценка функционального состояния различных звеньев репродуктивной системы. Гормональный статус можно оценить с помощью тестов функциональной диагностики на протяжении 3–4 менструальных циклов. Базальная температура при ДМК почти всегда монофазная. При персистенции фолликула наблюдают резко выраженный феномен зрачка в течение всего периода задержки менструации. При атрезии фолликулов феномен зрачка выражен слабо, но сохраняется долго. При персистенции фолликула отмечают значительное преобладание ороговевающих клеток, КПИ колеблется в пределах 70–80%, натяжение цервикальной слизи более 10 см, при ат-

резии фолликулов выявляют небольшие колебания КПИ от 20 до 30%, натяжение цервикальной слизи не более 4 см.

Для оценки гормонального статуса большой целесообразно определить в плазме крови содержание ФСГ, ЛГ, ПРл, эстрадиола, прогестерона, ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$ , тестостерона, ДГЭА-S. Снижение концентрации прогестерона в крови свидетельствует о недостаточности лютеиновой фазы у больных с ановуляторными ДМК.

Диагностика патологии щитовидной железы основана на результатах комплексного клиничко-лабораторного обследования. К возникновению дисфункциональных маточных кровотечений приводит, как правило, повышение функции щитовидной железы — гипертиреоз, характеризующийся повышением секреции  $T_3/T_4$  и снижением содержания ТТГ.

Важнейшим этапом диагностики считают гистологическое исследование соскобов, полученных при раздельном диагностическом выскабливании слизистой оболочки матки и цервикального канала. Выскабливание с диагностической и одновременно гемостатической целью чаще проводят при обильных и длительно продолжающихся кровянистых выделениях. В современных условиях раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки делают под контролем гистероскопии. Результаты гистологического исследования соскоба эндометрия при ДМК свидетельствуют, как правило, о его гиперплазии и отсутствии стадии секреции.

## Лечение

### *Цель лечения*

Цель терапии ДМК — остановка и профилактика кровотечения, нормализация менструальной функции у пациенток репродуктивного периода и подавление менструальной функции в пременопаузальном периоде.

Наличие данных, свидетельствующих о гиперпластическом процессе эндометрия, считают показанием для проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания слизистой матки. Последующую терапию проводят с учетом данных морфологического исследования эндометрия.

### *Медикаментозная терапия*

Лечение ДМК должно быть комплексным, включающим остановку кровотечения и в большей мере определяется периодом жизни женщины. Как правило, для лечения ДМК используют гормонотерапию. В репродуктивном периоде гормонотерапию целесообразно сочетать с циклической витаминотерапией: в 1-ю фазу пиридоксин (витамин  $B_6$ ), фолиевую кислоту, во 2-ю фазу тиамин (витамин  $B_1$ ), витамин E, аскорбиновую кислоту.

Пациенткам репродуктивного возраста с кровотечением и отсутствием УЗ-данных за патологию эндометрия показан гормональный гемостаз на фоне противовоспалительной, гемостатической и утеротонической терапии.

В пременопаузальном периоде обязательно гистологическое исследование соскобов, после чего можно рекомендовать гормональную терапию.

Пациенткам репродуктивного периода, которым на 1-м этапе проводили гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки, не дожидаясь результатов гистологического исследования, следует назначать эстроген-гестагенные препараты (этинилэстрадиол + левоноргестрел, этинилэстрадиол + дезогестрел, этинилэстрадиол + гестоден, этинилэстрадиол + диеногест, этинилэстрадиол + дроспиринон и др.) по контрацептивной схеме в течение 3 мес. Эстроген-гестагенные препараты особенно показаны пациенткам с ДМК на фоне атрезии фолликулов. При абсолютной гиперэстрогении можно рекомендовать также и так называемые «чистые» гестагены во 2-ю фазу менструального цикла (с 16-го по 25-й день): дидрогестерон по 20 мг в день, норэтистерон по 5–10 мг в день, медроксипрогестерон 500 мг в день. Лечение нужно проводить в течение 3-х циклов с последующим контролем по тестам функциональной диагностики и оценкой менструальной функции. В случае нормализации менструальной функции лечение можно прекратить. При отсутствии эффекта и наличии ановуляторных циклов необходимо продолжить указанную терапию прерывистыми циклами в течение года или рекомендовать стимуляцию овуляции, используя нестероидные антиэстрогены (кломифен) с 5-го по 9-й день цикла.

Отсутствие эффекта от проводимой комплексной терапии в течение года у пациенток репродуктивного периода относят к показанию для более углубленного обследования (включая лапароскопию, биопсию яичников).

Рецидивы кровотечений после гормонотерапии чаще — следствие недиагностированной органической патологии или неправильно выбранного препарата, либо его дозы.

Пациенткам репродуктивного периода показана неспецифическая терапия, направленная на снятие отрицательных эмоций, физического и умственного переутомления, ликвидацию инфекций и интоксикаций. Целесообразно воздействовать на центральную нервную систему, назначая психотерапию, аутогенную тренировку, седативные, снотворные средства, транквилизаторы, антианемическую терапию. Необходима коррекция обменно-эндокринных нарушений, прежде всего ожирения, путем строгого соблюдения соответствующей диеты.

Лечение ДМК пременопаузального периода следует начинать с гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания слизистой оболочки матки. До получения результатов гистологического исследования, так же как и пациенткам репродуктивного возраста, показана терапия, направленная на нормализацию центральной нервной системы, назначение профилактической противовоспалительной терапии, антианемических препаратов (по показаниям). После получения результатов гистологического исследования эндометрия и при отсутствии данных,

свидетельствующих об атипии клеток, должен решаться вопрос о гормонотерапии.

Для пациенток пременопаузального возраста чаще всего рекомендуют гестагены (дидрогестерон, норэтистерон, медроксипрогестерон и др.), последовательно приводящие к торможению пролиферативной активности, секреторной трансформации эндометрия и вызывающие атрофические изменения эпителия. Доза и последовательность применения гестагенов зависят от возраста пациентки и характера патологических изменений в эндометрии. Пациенткам моложе 47 лет можно назначать терапию по схеме с сохранением регулярных менструальных циклов: гестагены во 2-ю фазу цикла — с 16-го по 25-й или с 5-го по 25-й день цикла. Гормональное лечение пациенток старше 47 лет должно быть направлено на подавление функции яичников и проводится в непрерывном режиме.

Гормональную терапию пациенткам пременопаузального периода с ДМК следует назначать на срок 6–9 мес. Гормонотерапия может сопровождаться нарушениями функции печени и свертывающей системы крови. В связи с этим на фоне гормонотерапии целесообразно рекомендовать гепатопротекторы (фосфолипиды + поливитамины, каперсы колючей экстракт + кассий западной экстракт + паслена черного экстракт + тамарикса двудомного плод, «галстена», фосфолипиды + глицирризиновая кислота, адеметионин и др.) и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин).

### *Малоинвазивные методы лечения*

При рецидивирующих маточных кровотечениях, противопоказаниях к гормонотерапии и отсутствии данных о злокачественной патологии органов гениталий возможно проведение абляции эндометрия: гистероскопической (электрохирургической моно- и биполярной) и негистероскопической (лазерной, баллонной). Абляция эндометрия не исключает наступление беременности (маточной и внематочной), о чем пациентку необходимо предупредить заранее.

### *Хирургическое лечение*

Показания для гистерэктомии — рецидивы кровотечений, неэффективность или невозможность проведения гормонотерапии или малоинвазивных методов лечения.

### **Дальнейшее ведение**

Пациентки с ДМК должны находиться на диспансерном наблюдении врача-гинеколога не менее 2 лет после нормализации менструальной функции или прекращения менструаций у пациенток пременопаузального периода.

В обязательном порядке, кроме данных анамнеза, и общеклинических обследований, следует проводить гинекологическое исследование,



УЗИ органов малого таза каждые 23 мес. По показаниям проводят цитологическое исследование аспиратов из полости матки (особенно у пациенток с ДМК и наличием гиперпластических процессов эндометрия при первичном обследовании).

Всех пациенток необходимо обучить правилам ведения менструального календаря и оценке интенсивности кровотечений, что позволит оценить эффективность проводимой терапии.

## Прогноз

Большинство пациенток репродуктивного периода благоприятно реагируют на комплексное лечение. В течение последующих месяцев у них обычно происходит формирование полноценных овуляторных менструальных циклов и нормальных менструаций, повышается возможность наступления беременности (о чем пациентка должна быть информирована). Планировать беременность лучше всего через 3 мес после прекращения гормональной терапии.

Пациентки пременопаузального периода (особенно с экстрагенитальной патологией) хуже переносят гормональную терапию, эффект от лечения (прекращение менструаций или их нормализация) имеет место у 60–70% больных.

### Рекомендуемая литература

Гинекология : учебник / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. — 3-е изд., перераб. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005.

Гинекология по Эмилю Новаку / под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. — М. : Практика, 2002.

Гинекология от пубертата до постменопаузы : практ. рук. для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. — М. : МЕД-пресс-информ, 2004.

*Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Капнушева Л.М.* Гистероскопия. — М. : ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1999.

*Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А.* Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М. : МИА, 2003.

*Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология. — М. : МИА, 2003.

*Вихляева Е.М.* Руководство по эндокринной гинекологии. — М. : МИА, 2002.

*Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я.* Гинекологическая эндокринология. — М., 2002.

*Fraser I.S. et al.* Blood and total fluid content of menstrual discharge // *Obstet. Gynecol.* — 1985. — Vol. 61. — P. 194–198.

*Pillon S.B. et al.* Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation, and transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding // *BMJ.* — 1994. — Vol. 309. — P. 979–983.

# ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) — патологическая диффузная или очаговая пролиферация (утолщение) железистого и стромального компонента слизистой оболочки матки с преимущественным поражением железистых структур.

**МКБ-10:** • **N85.0** Железистая гиперплазия эндометрия: кистозная, железисто-кистозная, полипоидная, без других указаний (БДУ) • **N85.1** Аденоматозная гиперплазия эндометрия. Гиперплазия эндометрия атипичная (аденоматозная) • **N85.2** Гипертрофия матки. Большая или увеличенная матка.

Исключена: послеродовая гипертрофия матки (**O90.8**).

## Эпидемиология

Гиперпластические процессы эндометрия возможны в любом возрасте, но их частота значительно возрастает к периоду перименопаузы. ГПЭ, по данным большинства ученых, относят к предшественникам самого рака эндометрия. Простая гиперплазия эндометрия без атипии переходит в рак в 1% случаев, полиповидная форма без атипии — в 3 раза чаще. Простая атипичная гиперплазия эндометрия без лечения прогрессирует в рак у 8% больных, сложная атипичная гиперплазия — у 29% больных.

Наиболее частый вид гиперпластического процесса эндометрия — полипы, встречающиеся у гинекологических больных с частотой до 25%. Чаще полипы эндометрия выявляют в пре- и постменопаузе. Полипы эндометрия малигнизируются в 2–3% наблюдений.

## Этиология

Чаще всего ГПЭ диагностируют у женщин с повышенной концентрацией эстрогенов любого генеза. Повышенное содержание эстрогенов у женщин, принимающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ), увеличивает риск развития гиперплазии эндометрия. Тамоксифен считают эффективным в лечении пациенток с раком молочной железы, но его применение повышает риск развития ГПЭ.

## Классификация

Выделяют три основных вида гиперпластических процессов эндометрия: эндометриальную гиперплазию, полипы эндометрия и атипичную гиперплазию (аденоматоз).

В 1994 г. ВОЗ была принята классификация гиперплазии эндометрия, основанная на рекомендациях ведущих гинекологов и патоморфологов, включающая гиперплазию без клеточной атипии и гиперплазию с клеточной атипией (атипическая гиперплазия эндометрия или аденоматоз). В каждой группе выделяют простую и сложную (комплексную) гиперплазию, в зависимости от выраженности пролиферативных процессов в эндометрии.

Полип эндометрия представляет собой доброкачественное опухолевидное образование, исходящее из базального слоя эндометрия. Патогномоничный анатомический признак полипа эндометрия — его основание «ножка». В зависимости от гистологического строения различают железистые (функционального или базального типа), железисто-фиброзные, фиброзные и аденоматозные полипы эндометрия. Для аденоматозных полипов характерна интенсивная пролиферация желез и их эпителия с относительно высокой митотической активностью. Аденоматозные полипы относят к предраковым состояниям. Железистые полипы наиболее типичны для репродуктивного периода, железисто-фиброзные — для пре- и перименопаузы, фиброзно-железистые и фиброзные — для постменопаузы.

В репродуктивном и пременопаузальном периоде жизни женщины полипы эндометрия в качестве гистологически самостоятельной формы можно определить как на фоне гиперплазии эндометрия, так и при нормальной слизистой оболочке различных фаз менструального цикла.

Полипы эндометрия в постменопаузе, как правило, бывают одиночными и могут возникать на фоне атрофичной слизистой оболочки. В постменопаузальный период полипы эндометрия иногда достигают больших размеров и выходят за пределы шейки матки, тем самым имитируя полип цервикального канала.

Понятие «рецидив» полипа эндометрия неприемлемо, если ранее при удалении полипа эндометрия не применяли гистероскопический контроль, так как при выскабливании слизистой оболочки матки без гистероскопии возможно оставление патологически измененной ткани.

С морфологических позиций к предраку эндометрия относят гиперплазию с атипией (атипическая гиперплазия) и аденоматозные полипы.

## **Диагностика**

### *Клиническая картина*

Основные клинические проявления гиперпластических процессов эндометрия — маточные кровотечения, чаще ациклические в виде метроррагий, реже меноррагии. Иногда полипы эндометрия бессимптомны, особенно в постменопаузе.

Поскольку патогенетическую основу гиперпластических процессов эндометрия составляет ановуляция, ведущий симптом у больных репродуктивного возраста — бесплодие, как правило, первичное.

## Лабораторные и инструментальные исследования

Кроме общепринятых методов обследования, важный момент — выявление сопутствующих заболеваний и оценка состояния печени, сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так как это важно при выборе метода лечения, особенно назначения гормональной терапии.

К основным методам диагностики гиперпластических процессов эндометрия на современном этапе относят цитологическое исследование аспирата из полости матки, трансвагинальное УЗИ, гидросонографию и гистероскопию. Однако окончательно верифицировать диагноз можно только после гистологического исследования эндометрия, полученного при раздельном диагностическом выскабливании слизистой оболочки матки.

**Цитологическое исследование аспирата** из полости матки рекомендуют в качестве скрининга патологии эндометрия и определения его состояния в динамике на фоне гормональной терапии. Данный метод позволяет определить выраженность пролиферативных изменений, но не дает четкого представления о его патоморфологической структуре.

**Трансвагинальное ультразвуковое сканирование** — ценный метод диагностики гиперпластических процессов эндометрия в связи с высокой информативностью, неинвазивностью, безвредностью для пациентки. УЗИ позволяет оценить не только состояние эндометрия, но и миометрия, выявить аденомиоз, миому матки. Также УЗИ необходимо проводить для определения размеров яичников и оценки их функций.

Диагностика гиперплазии эндометрия при УЗИ основана на выявлении увеличенного в переднезаднем размере срединного маточного эха (М-эхо) с повышенной акустической плотностью. У менструирующих женщин толщину М-эха следует оценивать в соответствии с фазой менструального цикла. Лучше всего проводить исследование сразу после менструации, когда тонкое М-эхо соответствует полному отторжению функционального слоя эндометрия, а увеличение переднезаднего размера М-эха на всем протяжении, либо локально, расценивают как патологию. Отличить железистую гиперплазию эндометрия от атипической при УЗИ не удастся.

Если период постменопаузы не превышает 5 лет, толщину М-эха до 5 мм считают нормой, при постменопаузе более 5 лет толщина М-эха не должна превышать 4 мм (при однородной структуре). Точность диагностики УЗИ при ГПЭ составляет 60–70%.

**Гидросонография** позволяет значительно улучшить результаты диагностики. Ультразвуковая картина полипов эндометрия показывает овоидные, реже округлые включения в структуре М-эха и полости матки повышенной эхоплотности. Диагностические трудности возникают при железистых полипах эндометрия, имеющих листовидную или уплощенную конфигурацию по форме полости матки и не способные

приводить к утолщению М-эха. По звукопроводимости они близки к окружающему эндометрию. Регистрация цветовых эхосигналов при доплеровском исследовании в структуре включения дает возможность дифференцировать полипы с внутриматочными синехиями, а у менструирующих пациенток — со сгустками крови, но кровоток при цветовом дуплексном картировании в полипах определяют не всегда. Информативность трансвагинального УЗИ при полипах эндометрия составляет 80–90%. Контрастирование полости матки при гидросонографии позволяет повысить диагностические возможности УЗИ. Трансвагинальная гидросонография и биопсия эндометрия позволяют у 98% диагностировать ГПЭ.

Информативность **гистероскопии** в диагностике гиперпластических процессов эндометрия составляет 63–97% (зависит от вида ГПЭ). Гистероскопия необходима как перед выскабливанием слизистой оболочки матки для уточнения характера патологии и его локализации, так и после него с целью контроля за тщательностью удаления ткани. Гистероскопия позволяет визуально оценить состояние стенок матки, выявить аденомиоз, субмукозную миому матки и другие формы патологии. Атипичная гиперплазия эндометрия не имеет характерных эндоскопических критериев, гистероскопическая картина напоминает обычную железисто-кистозную гиперплазию. При тяжелой форме атипичной гиперплазии можно определить железистые полиповидные разрастания тусклого желтого или сероватого цвета.

**Гистологическое исследование** соскобов слизистой оболочки матки — окончательный метод диагностики гиперпластических процессов эндометрия.

## Лечение

Терапия у женщин разного возраста складывается из остановки кровотечения, восстановления менструальной функции в репродуктивном периоде или достижения менопаузы в более старшем возрасте, а также профилактики рецидива гиперпластического процесса.

### *Лечение гиперпластических процессов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста*

Традиционным методом лечения ГПЭ считают гормональную терапию. Схемы лечения представлены в табл. 1.

Рецидивы гиперпластического процесса эндометрия свидетельствуют о недостаточной терапии либо о гормонально-активных процессах в яичниках, что требует уточнения их состояния, включая визуальные методы диагностики (УЗИ, лапароскопию, биопсию яичников). Отсутствие морфологических изменений в яичниках позволяет продолжить гормональную терапию более высокими дозами препаратов. Необходимо исключить инфекционный фактор как возможную причину заболевания и неэффективности гормонотерапии.

**Таблица 1.** Гормональное лечение гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде

Вид патологии	Препарат	Суточная доза	Режим приема	Длительность терапии	Контроль эффективности	Диспансерное наблюдение
1	2	3	4	5	6	7
Гиперплазия эндометрия без атипии, железистые полипы эндометрия	Норэтистерон, дигестерон	5–10 мг	С 16-го по 25-й день цикла или с 5-го по 25-й день цикла	6 мес	УЗИ через 3, 6, 12 мес Аспирационная биопсия через 6 мес	Не менее 1 года стойкой нормализации менструального цикла
	Медроксипрогестерон	10 мг	С 16-го по 25-й день цикла	3–6 мес		
	Комбинированные оральные контрацептивы	1 таблетка	С 1-го по 21-й день цикла	3–6 мес		
	Медроксипрогестерон	200 мг	14-й и 21-й день цикла	3–6 мес		
	Гидроксипрогестерона капроат	250 мг в/м	14-й и 21-й день цикла	3–6 мес		

1	2	3	4	5	6	7	
Гиперплазия эндометрия с атипией, аденоматозные полипы	Гозерелин, трипторелин	3,6 мг п/к	1 раз в 28 дней	3 инъекции	УЗИ через 3, 6, 12 мес	Не менее 1 года стойкой нормализации менструального цикла	
	Бусерелин	Эндоназальный спрей	3 раза в день (0,9–1,2 мг/сут)	6–9 мес	Раздельное диагностическое выскабливание и гистероскопия через 3 мес		
			3,75 мг в/м	1 раз в 28 дней			3 инъекции
	Медоксипрогестерон	200–400 мг в/м	1 раз в неделю	6–9 мес			
	Гестринон	2,5 мг	2–3 раза в неделю	6–9 мес			
	Даназол		600 мг	Ежедневно	6–9 мес		
		Гидроксипрогестерона капроат	500 мг в/м	2 раза в неделю	6–9 мес		

При неэффективности гормонотерапии, рецидиве гиперплазии эндометрия без атипии целесообразна абляция (резекция) эндометрия. Абляция эндометрия можно проводить различными методами: с использованием моно- и биполярных коагуляторов, лазера, баллонов. Необходимые условия для выполнения абляции: нежелание женщины в дальнейшем иметь детей, возраст старше 35 лет, желание сохранить матку, величина матки не более 10 нед беременности. Миому матки не относят к противопоказанию к абляции эндометрия; если ни один из узлов не превышает 4–5 см, то аденомиоз ухудшает результаты операции.

Повторное возникновение атипичической гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста является показанием для углубленного обследования и исключения синдрома поликистозных яичников.

### *Лечение гиперпластических процессов эндометрия у пациенток в пре- и перименопаузе*

Первый этап лечения включает гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием слизистой оболочки матки. Выбор дальнейшей терапии зависит от морфологической структуры эндометрия, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии. Выбор гормонального препарата, схема и длительность лечения также определяются необходимостью сохранения ритмичной менструально-подобной реакции (в возрасте до 50 лет) или стойкого прекращения менструации. Схемы гормональной терапии ГПЭ в пре- и перименопаузе представлены в табл. 2.

При рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии, невозможности проведения гормонотерапии из-за сопутствующей экстрагенитальной патологии показана гистероскопическая операция — абляция эндометрия. Рецидивы ГПЭ, а также сочетание этой патологии с миомой матки и/или с аденомиозом у больных в пре- и перименопаузе являются показаниями к оперативному вмешательству (гистерэктомии).

### *Лечение гиперпластических процессов эндометрия у пациенток в постменопаузе*

Раздельное диагностическое выскабливание с гистероскопией показано пациенткам с подозрением на патологию эндометрия, выявленное при скрининг-обследовании. При впервые выявленной гиперплазии эндометрия у женщин в постменопаузе целесообразно назначить гормональную терапию.

При атипичической гиперплазии эндометрия в постменопаузе необходимо сразу решить вопрос о радикальной операции — пангистерэктомии. При выраженной экстрагенитальной патологии и повышенном риске оперативного лечения допустимо длительное лечение указанными в табл. 3 гормональными препаратами.

На фоне гормональной терапии целесообразно рекомендовать гепатопротекторы, антикоагулянты, антиагреганты в обычных дозах.



**Таблица 2.** Гормональное лечение гиперпластических процессов эндометрия в периоде пре- и перименопаузы

Вид патологии	Препарат	Суточная доза	Режим приема	Длительность терапии	Контроль эффективности	Диспансерное наблюдение
1	2	3	4	5	6	7
Гиперплазия эндометрия без атипии, железистые полипы эндометрия	Норэтистерон	10 мг	С 5-го по 25-й день цикла, возможно с 16-го по 25-й день цикла	6 мес	УЗИ через 6, 12 мес	Не менее 1 года стойкой нормализации менструального цикла или 1 года стойкой постменопаузы
	Медоксипрогестерон	10 мг	С 5-го по 25-й день цикла, возможно с 16-го по 25-й день цикла	6 мес		
	Бусерелин (эндонозальный спрей)	0,9–1,2 мг/сут	3 раза в день	6 мес		
	Бусерелин	3,75 мг в/м	1 раз в 28 дней	3–4 инъекции		
	Гозерелин, трипторелин	3,6 мг п/к	1 раз в 28 дней	3–4 инъекции		
	Медоксипрогестерон	200 мг	1 раз в неделю	6 мес		
	Гидроксипрогестерона капроат	250 мг в/м	14-й и 21-й день цикла или 2 раза в неделю	6 мес		

1	2	3	4	5	6	7
Гиперплазия эндометрия с атипией, аденоматозные полипы	Гозерелин, трипторелин	3,6 мг п/к	1 раз в 28 дней	4–6 инъекций	УЗИ через 3, 6, 12 мес	Не менее 2 лет стойкой нормализации менструального цикла либо стойкой постменопаузы
	Гозерелин	10,8 мг п/к	1 раз в 12 недель	2 инъекции	Раздельное диагностическое выскабливание и гистероскопия через 3 мес	
	Бусерелин (эндоназальный спрей)	0,9 мг/сут	3 раза в день	6–9 мес		
	Медроксипрогестерон	400–600 мг в/м	1 раз в неделю	6–9 мес		
	Гестрилон	2,5 мг	2–3 раза в неделю	6–9 мес		
	Даназол	600 мг	Ежедневно	6–9 мес		
	Гидроксипрогестерона капроат	500 мг в/м	2 раза в неделю	6–9 мес		

Таблица 3. Гормональное лечение гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе

Вид патологии	Препарат	Суточная доза	Режим приема	Длительность терапии	Контроль эффективности	Диспансерное наблюдение
Гиперплазия эндометрия без атипии	Норэтистерон	10 мг	Ежедневно	9–12 мес	УЗИ через 6, 12 мес	Не менее 2 лет
	Медроксипрогестерон	20 мг	Ежедневно	9–12 мес	Аспирационная биопсия через 6, 12 мес	
	Медроксипрогестерон	400–600 мг в/м	1 раз в неделю	9–12 мес		
	Гидроксипрогестерона капроат	250–500 мг в/м	2 раза в неделю	9–12 мес		
Атипичная гиперплазия эндометрия	Норэтистерон	10 мг	Ежедневно	12 мес	УЗИ через 6, 12 мес	Пожизненно
	Медроксипрогестерон	100 мг	Ежедневно	12 мес	Аспирационная биопсия через 6, 12 мес	
	Медроксипрогестерон	400–600 мг в/м	1 раз в неделю	12 мес		
	Гидроксипрогестерона капроат	500 мг в/м	2 раза в неделю	12 мес		
	Гестонорона капроат	200 мг	1 раз в неделю	12 мес		

Рецидивы гиперплазии эндометрия в постменопаузе — показание к хирургическому вмешательству: гистероскопическая абляция эндометрия или экстирпации матки с придатками. Допустима надвлагалищная ампутация матки с придатками (при отсутствии патологии шейки матки).

Основной метод лечения больных с полипами эндометрия в постменопаузе — прицельная полипэктомия. Радикальное удаление полипа эндометрия (с базальным слоем в месте локализации полипа) возможно только при использовании гистероскопического оборудования. Для полипэктомии можно применять как механические эндоскопические инструменты, так и электрохирургическую технологию, а также лазер. Электрохирургическое иссечение полипа при гистероскопии рекомендовано при фиброзных и пристеночных полипах эндометрия, а также при рецидивирующих полипах эндометрия.

После удаления железистых и железисто-фиброзных полипов эндометрия целесообразно назначить гормональную терапию. Вид гормональной терапии и длительность ее проведения зависят от морфологического строения полипа, сопутствующей патологии. Схемы гормональной терапии у пациенток с полипами эндометрия в постменопаузе представлены в табл. 4.

**Таблица 4.** Гормональная терапия при полипах эндометрия в постменопаузе

Препарат	Железисто-фиброзные, фиброзные полипы	Железистые полипы
Норэтистерон	5 мг/сут в течение 6 мес	10 мг/сут в течение 6 мес
Гидроксипрогестерона капроат	250 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес	250 мг 2 раза в неделю в течение 6 мес
Медроксипрогестерон	10–20 мг/сут в течение 6 мес	20–30 мг/сут в течение 6 мес

## Дальнейшее ведение

Пациентки с ГПЭ должны находиться на диспансерном наблюдении не менее 2 лет после прекращения гормональной терапии, при атипичской гиперплазии (если проводилась гормональная терапия) срок диспансерного наблюдения должен быть не менее 5 лет. Обязательно УЗИ органов малого таза и цитологическое исследование аспирата каждые 6 мес. Чувствительность биопсии эндометрия с Pipelle составляет 99% для определения рака эндометрия и 75% для гиперплазии эндометрия у женщин в постменопаузе. При выявлении патологии, по данным УЗИ и цитологического исследования, показано проведение гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания слизистой матки с гистологическим исследованием соскобов. Рецидив ГПЭ служит основанием

для пересмотра тактики ведения. Если пациентка получила гормональную терапию в полном объеме, следует поставить вопрос об абляции (при отсутствии патологии в яичниках) или гистерэктомии.

Трудности при ведении больных представляют пациентки, в лечении которых использовали абляцию или резекцию эндометрия, после которых в полости матки могут возникнуть синехии. УЗИ этим больным должен проводить специалист, владеющий трактовкой эхографических признаков синехий. Однако наличие кровянистых выделений у этих пациенток служит показанием для проведения гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания слизистой матки в условиях специализированного гинекологического учреждения.

## Прогноз

При правильном дифференцированном подходе к ведению больных с гиперпластическими процессами эндометрия эффективность лечения колеблется от 80% (при гормональной терапии) и до 90–100% (при абляции эндометрия) у больных периода постменопаузы.

### Рекомендуемая литература

Гинекология: учебник / под. ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. — 3-е изд., перераб. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 432 с.

Гинекология по Эмилю Новаку / под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. — М. : Практика, 2002.

Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Практическая гинекология. — М. : МЕД-пресс-информ, 2001.

Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Капнушева Л.М. Гистероскопия. — М. : ГЭОТАР-Медицина, 1999.

Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М. : МИА, 2003.

Гинекология: практикум / под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Изд-во РУДН, 2003. — 577 с.

Гинекология от пубертата до постменопаузы : практ. руководство для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. — М. : МЕД-пресс-информ, 2004.

Капнушева Л.М. Гистероскопия в диагностике и лечении внутриматочной патологии : дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 282 с.

Клинические лекции по акушерству и гинекологии / под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. — М. : Медицина, 2000.

Taylor P.J., Gordon A.G. Practical Hysteroscopy. — Oxford : Blackwell Scientific Publication, 1993.

Parsons A.K., Lense J.J. Sonohystorography for endometrial abnormalities: preliminary results // J. Clin. Ultrasound. — 1993. — Vol. 21. — P. 87–95.

Kupfer M.S. et al. Transvaginal sonographic evaluation of endometrial polyps // J. Ultrasound Med. — 1994. — Vol. 13. — P. 535–539.

# ЭНДОМЕТРИОЗ

Эндометриоз — доброкачественное заболевание, характеризующееся разрастанием вне полости матки ткани, имеющей морфологическое сходство со слизистой оболочкой тела матки (эндометриоподобных гетеротопий).

**МКБ-10: • N80** Эндометриоз.

## Эпидемиология

Эндометриоз встречается у 10–50% женщин репродуктивного возраста, его обнаруживают при лапароскопии у 21% женщин с бесплодием [1, 4].

## Классификация

В зависимости от локализации эндометриoidных гетеротопий выделяют:

- генитальный эндометриоз (поражение половых органов: матки, влагалища, яичников, брюшины прямокишечно-маточного и пузырно-маточного пространства, промежности);
- экстрагенитальный эндометриоз (развитие патологического процесса в других органах и системах: прямой кишке, аппендиксе, тонкой и толстой кишке, грыжевом мешке, легких, плевральной полости, коже, пупке, конечностях, глазах, лимфатических узлах, центральной нервной системе и др.).

Классификация эндометриоза Американского общества фертильности (R-AFS, 1985).

- Малые формы: стадия I (1–5 баллов).
- Легкие формы: стадия II (6–15 баллов).
- Умеренные формы: стадия III (16–40 баллов). Множественные импланты, эндометриoidные кисты диаметром менее 2 см, небольшое число спаек.
- Тяжелые формы: стадия IV (более 40 баллов). Эндометриoidные кисты диаметром более 2 см, выраженные спайки маточных труб и яичников, обструкция маточных труб, поражение кишечника и/или мочевыводящих путей.

Аденомиоз может быть диффузным и очаговым (узловым).

Классификация аденомиоза (внутреннего эндометриоза) диффузной формы (Кулаков В.И., Адамян Л.В., 1998):

- Стадия I — патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки.

- Стадия II — патологический процесс переходит на мышечные слои.
- Стадия III — распространение патологического процесса на всю толщу мышечной стенки матки до ее серозного покрова.
- Стадия IV — вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.  
Классификация эндометриоидных кист яичников.
- Стадия I — мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей.
- Стадия II — эндометриоидная киста одного из яичников размером не более 5–6 см с мелкими эндометриоидными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника.
- Стадия III — эндометриоидные кисты обоих яичников. Эндометриоидные гетеротопии небольших размеров на серозном покрове матки, маточных труб и на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника.
- Стадия IV — двусторонние эндометриоидные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы — мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишки. Распространенный спаечный процесс.  
Классификация эндометриоза ректовагинальной перегородки.
- Стадия I — эндометриоидные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки.
- Стадия II — прорастание эндометриоидной ткани в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист.
- Стадия III — распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки и серозный покров прямой кишки.
- Стадия IV — вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки, распространение процесса на брюшину прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки.

## **Диагностика**

### *Анамнез и физикальное обследование*

При сборе анамнеза необходимо обращать внимание на возраст, семейный анамнез, возраст менархе и становление менструальной функции, беременности, перенесенные гинекологические (особенно воспалительные) и экстрагенитальные заболевания, характер и эффективность проводимого ранее лечения.

Клинические проявления заболевания и анатомо-морфологические изменения зависят от локализации, распространенности и формы эндометриоза (таблица). В ряде случаев заболевание протекает бессимптомно.

**Таблица.** Симптомы эндометриоза при различной локализации имплантов [MacLavery C., Shaw R., 1995]

Локализация	Симптомы
Половые органы	Дисменорея Боли в нижней части живота и в области малого таза Бесплодие Нерегулярность менструаций Боли в пояснично-крестцовой области
Желудочно-кишечный тракт	Тенезмы и ректальные кровотечения, связанные с менструальным циклом Диарея, обструкция толстой кишки
Мочевыделительная система	Гематурия и боли, связанные с менструальным циклом Обструкция мочеточника
Хирургические рубцы, пупок	Боли и кровоточивость, связанные с менструальным циклом
Легкие	Кровохарканье, связанное с менструальным циклом

Основными жалобами являются дисменорея, боли в нижней части живота и в области малого таза, первичное и вторичное бесплодие, диспареуния, нарушения менструальной функции (гиперменорея, метроррагия, нерегулярные менструации, кровяные выделения до и после менструации, контактные кровяные выделения из влагалища).

Болевой синдром может быть различной интенсивности, особенно выражен у пациенток с глубоким инфильтрирующим эндометриозом ректовагинальной перегородки. Боли, как правило, носят циклический характер, но могут быть постоянными, иррадиировать в поясничную область, крестец, копчик, задний проход, промежность. Взаимосвязь между интенсивностью болевого синдрома и степенью тяжести эндометриоза не установлена.

Гинекологическое обследование — один из наиболее важных методов диагностики эндометриоза.

- Необходимо тщательно обследовать вульву, влагалище и шейку матки для обнаружения любых признаков эндометриоза. При осмотре влагалищной части шейки матки видны эндометриоидные очаги различной величины и формы (от мелкоочечных до кистозных полостей диаметром 0,7–0,8 см, различной окраски).
- В перешейке матки обнаруживают уплотнение, расширение, болезненность, в заднем своде влагалища — инфильтрацию тканей, спаечные изменения. При пальпации определяют утолщение, напряжение и болезненность крестцово-маточных связок.
- При узловом аденомиозе матка нормальных размеров или незначительно увеличена с плотными болезненными узлами в области дна, тела или углов. Перед менструацией и во время ее размеры узлов



несколько увеличиваются, матка размягчается, а болезненность резко возрастает. При диффузном аденомиозе величина матки достигает 5–8 нед беременности и более. Замечена четкая зависимость величины матки от фаз менструального цикла.

- При эндометриозе яичников с одной или двух сторон пальпируются болезненные, неподвижные, плотноватые, увеличенные яичники или конгломерат придатков матки. Размеры и болезненность конгломерата придатков матки изменяются в зависимости от фаз цикла. Эндометриоидные кисты определяют как болезненные опухолевидные образования овоидной формы, различной величины (в среднем 6–8 см), тугоэластической консистенции, ограниченно подвижные, расположенные сбоку и кзади от матки.
- Эндометриоз ректовагинальной перегородки при влагалищном (или влагалищно-прямокишечном) исследовании устанавливают при обнаружении плотного болезненного образования, с неровной поверхностью, величиной 0,8–1 см и более (до 4–5 см) на задней поверхности перешейка матки. Узел окружен плотной болезненной инфильтрацией, распространяющейся на переднюю стенку прямой кишки и задний свод влагалища.

### *Специальные методы обследования*

- Ультразвуковое исследование органов малого таза (во 2-ю фазу цикла предпочтительно трансвагинальное сканирование) получило широкое распространение для диагностики эндометриоза. Метод обеспечивает надежную диагностику аденомиоза, эндометриоидных кист, позволяет заподозрить локализацию процесса в ректовагинальной перегородке, но не определяет поверхностные импланты на брюшине.
- При кольпоскопии устанавливают локализацию эндометриоза и степень поражения им шейки матки.
- Гистероскопию используют с целью диагностики аденомиоза. Для аденомиоза характерны неровность контуров эндометрия, наличие бугристой поверхности в виде хребтов, крипт, ячеистой структуры. Иногда отмечают точки или щели, напоминающие соты, из которых поступает кровь, что особенно выражено после внутривенного введения раствора окситоцина (окситоциновый тест).
- Гистеросальпингографию применяют для диагностики аденомиоза, на гистерограмме видны так называемые «законтурные тени» различной длины, ширины и формы.
- Компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография позволяют с высокой точностью определить характер патологического процесса, его локализацию, связь с соседними органами, уточнить анатомическое состояние органов малого таза. Все это важно для планирования подхода и объема оперативного вмешательства, а также для динамического наблюдения при проведении консервативной терапии.

- Диагностическая лапароскопия.
  - ❖ К типичным лапароскопическим признакам эндометриоза следует отнести наличие на серозной поверхности брюшины рубцово-красных очагов, железистых взбуханий, желто-коричневых пятен неправильной формы, округлых дефектов брюшины, петехиальных высыпаний, гиперваскуляризованных участков и др.
  - ❖ Для аденомиоза характерна мраморность матки.
  - ❖ Эндометриоидные кисты яичников обычно расположены на передней поверхности и сопровождаются ретракцией, пигментацией и спайками с брюшиной. Эндометриоидные кисты часто содержат темно-коричневую жидкость («шоколадная киста»). При диагностике эндометриоза крайне важно морфологическое уточнение результатов лапароскопии.
  - ❖ Инфильтративные формы эндометриоза могут быть обнаружены при пальпации эндоскопическим манипулятором в проекции эндометриоидного очага или после выявления пальпируемой опухоли под внешне нормальной брюшиной.

### *Дифференциальная диагностика*

Дифференциальную диагностику генитального эндометриоза проводят с:

- миомой матки;
- хроническим эндометритом;
- гиперпластическими процессами эндометрия;
- опухолями яичника;
- метростенозом;
- злокачественными новообразованиями гениталий;
- тубоовариальными образованиями воспалительной этиологии.

## **Лечение**

### *Цель лечения*

Удаление очагов эндометриоза, купирование клинической симптоматики, восстановление репродуктивной функции.

### *Показания к госпитализации*

- Выраженный болевой синдром, не купирующийся введением лекарственных препаратов.
- Разрыв эндометриоидной кисты.
- Метроррагия, связанная с аденомиозом.
- Плановое хирургическое лечение.

При распространенных формах заболевания и высоком риске рецидивирования современный подход к лечению больных эндометриозом заключается в комбинации хирургического метода и гормональной терапии.

## Медикаментозное лечение

Цель гормональной терапии — развитие атрофических изменений в ткани эндометриоидных гетеротопий. Однако гормональная терапия не ликвидирует морфологический субстрат эндометриоза, а оказывает на него опосредованное влияние; этим объясняют симптоматический и клинический эффект терапии.

Выбор препаратов и методика их применения зависят от возраста больной, локализации и степени распространения эндометриоза, переносимости лекарственных средств, наличия сопутствующей гинекологической и соматической патологии.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона<sup>А</sup> [6–10, 13]:

- бусерелин в виде депо-форм в/м по 3,75 мг 1 раз в 28 дней или бусерелин в виде спрея в дозе 150 мкг в каждую ноздрю 3 раза в сутки со 2-го дня менструального цикла;
  - гозерелин п/к по 3,6 мг 1 раз в 28 дней;
  - трипторелин (в виде депо-форм) в/м по 3,75 мг 1 раз в 28 дней;
- Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона — препараты выбора при лечении эндометриоза. Длительность терапии составляет 3–6 мес.

При появлении выраженных побочных явлений, связанных с развитием гипоэстрогенного эффекта (приливы жара, повышенная потливость, сердцебиение, нервозность, урогенитальные расстройства и др.), показано проведение возвратной терапии<sup>В</sup> [18–20] препаратами для заместительной гормональной терапии (например, тиболон по 1 таблетке в день в непрерывном режиме в течение 3–6 мес).

- Далтеперин натрия<sup>А</sup> [6–9, 12] назначают перорально по 1 капсуле (100 или 200 мг) 3 или 4 раза в сутки (суточная доза 400–800 мг) в течение 3–6 мес, реже 12 мес.
- Гестринон<sup>А</sup> назначают перорально по 2,5 мг 2 раза в неделю в течение 6 мес.

КОК<sup>А</sup> [5, 16] назначают с 1-го по 21-й день менструального цикла или непрерывно, курс 6–12 мес.

Прогестагены<sup>А</sup> [6, 11, 17]:

- медроксипрогестерона ацетат перорально 30 мг/сут или в/м 150 мг депонированного вещества 1 раз в 2 нед в течение 6–9 мес;
- дидрогестерон перорально по 10–20–30 мг/сут в течение 6–9 мес.

## Хирургическое лечение

Сущность хирургического лечения состоит в максимальном механическом иссечении очагов эндометриоза в пределах неизмененных (макроскопически и пальпаторно) тканей.

- Лапароскопия — наименее инвазивный и травматичный способ хирургического воздействия и контроля за эффективностью проводимого лечения. Благодаря оптическому увеличению можно распознать и удалить труднодоступные при обычной визуализации очаги эндометриоза. Лапароскопия может быть использована у большинства пациенток.

Импланты удаляют острым путем, монополярной электрокоагуляцией, биполярной электрокоагуляцией, испарением CO<sub>2</sub>-лазером, иссечением CO<sub>2</sub>-лазером и др.

- Лапаротомия показана при распространенных и сочетанных формах эндометриоза с длительным, рецидивирующим течением, с нарушением функции или поражением эндометриозом соседних органов (кишечника, мочеочника, мочевого пузыря); при больших размерах эндометриоидных кист; сочетании эндометриоза с другими гинекологическими заболеваниями, а также в ситуациях, когда лапароскопия невыполнима по техническим причинам.
- Влагалищный доступ применяют изолированно или в сочетании с лапароскопией для удаления очагов эндометриоза ретровагинальной перегородки.

У пациенток с распространенными формами эндометриоза перед хирургическим вмешательством рекомендуют проводить в течение 3 мес курс медикаментозного (гормонального) лечения с целью уменьшения васкуляризации и размера имплантов.

### *Показания к консультации других специалистов*

При наличии стойкого болевого синдрома, симптомов поражения других органов малого таза и брюшной полости, при отсутствии эффекта от проводимого лечения показана консультация уролога, гастроэнтеролога, психиатра, онкогинеколога.

### **Прогноз**

Успех оперативного вмешательства с целью восстановления репродуктивной функции зависит от распространенности эндометриоза: эффективность лечения при I стадии заболевания составляет 60%, при распространенном эндометриозе — 30%. Рецидивы заболевания в течение 5 лет после хирургического лечения развиваются у 19% больных.

При использовании гормональной терапии 70–90% женщин отмечают купирование болевого синдрома и уменьшение интенсивности менструальноподобных кровотечений. Частота рецидивов эндометриоза через год после курса терапии составляет 15–60%, частота наступления беременности — 20–70% в зависимости от группы препаратов.

### *Рекомендуемая литература*

Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: рук. для врачей. — М. : Медицина, 1998.

Кулаков В.И., Адамян Л.В., Киселев С.И. Диагностическая и хирургическая лапароскопия в гинекологии : метод. рекомендации. — М., 1997.

Радзинский В.Е., Гус А.И., Семятов С.М., Бутарева Л.Б. Эндометриоз. — М. : Изд-во РУДН, 2002.

Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е.М. Вихляевой. — М. : Мед. информ. агентство, 1998.

*Сметник В.П., Тумлович Л.Г.* Неоперативная гинекология : рук. для врачей. — М. : Мед. информ. агентство, 2002.

*Стрижаков А.Н., Давыдов А.И.* Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты. — М. : Медицина, 1996.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Эндометриоз» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

**МКБ-10:** Класс XIV — болезни мочеполовых органов, блок N70–N77  
Воспалительные болезни женских тазовых органов • **70.0** Острый сальпингит и оофорит • **71.0** Острая воспалительная болезнь матки • **73.0** Острый параметрит и тазовый целлюлит • **73.1** Хронический параметрит и тазовый целлюлит • **73.3** Острый тазовый перитонит у женщин • **73.4** Хронический тазовый перитонит у женщин • **74.3** Гонококковые воспалительные болезни женских тазовых органов.

## Эпидемиология

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой одну из основных медицинских проблем, оказывающих существенное влияние на здоровье миллионов женщин детородного возраста [57]. Пациентки с воспалительными заболеваниями органов малого таза составляют 60–65% среди амбулаторных и до 30% среди стационарных гинекологических больных [12, 21, 29, 49, 50]. За последние годы во всех странах мира отмечен рост числа воспалительных заболеваний гениталий, при этом в 3 раза увеличилась частота тубоовариальных образований воспалительной этиологии [29, 43, 55]. Лечение воспалительных заболеваний придатков матки, выявляемых ежегодно у 1 млн американских женщин, стало самой запущенной областью медицины в Америке [55]. В структуре заболеваемости особое место занимает гнойное поражение маточных труб и яичников, на долю которого приходится от 4–10% всех пациенток [16]. Осложненные формы гнойных воспалительных заболеваний считают наиболее тяжелой патологией, приводящей к потере специфических женских функций (до 70%), инвалидизации и летальности, последняя составляет 2–5% [13, 16–19, 44–46, 48, 50, 51].

Факторы риска развития гнойных ВЗОМТ [8, 19, 34, 35, 54]:

- использование внутриматочных контрацептивов (ВМК);
- наличие хронических воспалительных заболеваний придатков матки;
- роды самопроизвольные и особенно оперативные;
- акушерские и гинекологические операции (полостные, влагалищные, эндоскопические), в том числе любые «малые» инвазивные вмешательства (аборты, диагностическое выскабливание, гистероскопия, гистеросальпингография);
- раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, нетрадиционные формы половых контактов.

## Классификация

За рубежом применяют в основном классификацию G. Monif (1982), включающую острые воспалительные процессы внутренних половых органов:

- острый эндометрит и сальпингит без признаков воспаления тазовой брюшины;
- острый эндометрит и сальпингит с признаками воспаления брюшины;
- острый сальпингоофорит с окклюзией маточных труб и развитием tuboовариальных образований;
- разрыв tuboовариального образования.

В Женевской международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти (ВОЗ, 1980) имеются следующие нозологические формы воспалительных заболеваний внутренних половых органов.

- 614.0 Острый сальпингит и оофорит:
  - ◇ абсцесс: маточной трубы, яичника, tuboовариальный;
  - ◇ оофорит;
  - ◇ пиосальпинкс;
  - ◇ сальпингит;
  - ◇ воспаление придатков матки (аднекстумор).
- 614.3 Острый параметрит и тазовая флегмона.
- 614.4 Хронический или неуточненный параметрит и тазовая флегмона:
  - ◇ абсцесс: широкой связки матки, прямокишечно-маточного углубления, параметрия, тазовая флегмона.
- 614.5 Острый или неуточненный тазовый перитонит.

С практической точки зрения удобной считают классификацию, предложенную В.И. Краснопольским и соавт. [19], позволяющую определять тактику ведения и прогноз развития и исхода заболевания. По клиническому течению заболевания и на основании патоморфологических исследований авторы выделяют две клинические формы гнойных воспалительных заболеваний гениталий: неосложненные и осложненные.

- К неосложненным формам относят острый гнойный сальпингит. При своевременной диагностике и целенаправленной терапии процесс может ограничиться поражением эндосальпинкса с последующей регрессией воспалительных изменений и выздоровлением. В случае запоздалой или неадекватной терапии острый гнойный сальпингит осложняется пельвиоперитонитом с частичным отграничением гнойного экссудата в маточно-прямокишечном углублении (Дуглас-абсцесс) или переходит в хроническую или осложненную форму — пиосальпинкс или гнойное tuboовариальное образование. В этих случаях изменения всех слоев маточной трубы и стромы яичника носят необратимый характер, что подтверждается результатами морфологических исследований [11, 37].

- К осложненным формам относят все осумкованные воспалительные придатковые опухоли: пиосальпинкс, пиовар, гнойные tuboовариальные образования, при этом перспектива на последующее деторождение резко снижена или проблематична, а выздоровление больной может наступить только после хирургического лечения. При запоздалом хирургическом вмешательстве и дальнейшем прогрессировании процесса развиваются тяжелые гнойные осложнения, угрожающие жизни больной: простые и сложные генитальные свищи, микроперфорации абсцесса в брюшную полость с образованием межкишечных и поддиафрагмальных абсцессов, гнойно-инфильтративный оментит. Конечный исход гнойного процесса — сепсис [19, 22, 30, 32].

В основе развития и формирования гнойных ВЗОМТ лежит множество взаимосвязанных процессов, начиная от острого воспаления и заканчивая сложными деструктивными изменениями тканей [3, 11]. Основным пусковым механизмом развития воспаления считают бактериальную инвазию [2, 8, 14, 18, 25, 47, 56]. И если в патогенезе неосложненного острого гнойного воспаления (острый эндомиометрит, сальпингит) основную роль играет бактериальная инвазия «сексуальной инфекции нового типа» (гонококки, хламидии, микоплазмы, вирусы, условно-патогенные штаммы аэробных и анаэробных возбудителей) [15, 18, 56, 58], то при осложненных формах гнойного воспаления микрофлора более агрессивна и включает ассоциации следующих патогенных возбудителей: грамотрицательные неспорообразующие анаэробные бактерии (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella spp.*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens* и *Prevotella melaninogenica*), грамположительные анаэробные стрептококки (*Peptostreptococcus spp.*), аэробные грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus*), аэробные грамположительные кокки (энтеро-, стрепто- и стафилококки) [9, 18, 25, 27, 38, 47].

Кроме бактериальной инвазии, в этиологии гнойного процесса значительную роль играют так называемые провоцирующие факторы. Данное понятие включает физиологическое (менструацию, роды) или ятрогенное (аборты, ВМК, гистероскопию, гистеросальпингографию, операции) ослабление или повреждение барьерных механизмов, способствующее формированию входных ворот для патогенной микрофлоры и дальнейшему ее распространению.

В настоящее время основной причиной развития деструктивных, осложненных форм гнойного воспаления, в том числе и генерализованных, считают длительное использование ВМК [1, 7, 18, 23], приводящее к возникновению tuboовариальных, а в отдельных случаях — множественных экстрагенитальных абсцессов с крайне неблагоприятным септическим клиническим течением, обусловленным *Actinomyces Israeli* и анаэробами [52, 53].

Далее в порядке убывания (по частоте) идут тяжелые гнойные послеродовые заболевания, затем гнойные осложнения на фоне обострения длительно существующих хронических заболеваний, далее — послеоперационные



осложнения. Более редкие причины: нагноение гематом и плодного яйца при эктопической беременности, нагноение опухолей, первичный деструктивный аппендицит с тазовой флегмоной и прочие [19].

Особенности течения гнойных ВЗОМТ в настоящее время.

- Повышение вирулентности и резистентности микрофлоры, преимущественно ассоциативной, в которой анаэробные и грамотрицательные микроорганизмы относят к основным патогенам. В это же время гонококк как возбудитель гнойного процесса не только не утратил своего значения, но и повысил степень своей агрессии за счет сопутствующей микрофлоры, в частности ИППП.
- Изменение клинического течения гнойных заболеваний внутренних половых органов: на современном этапе они изначально протекают как первично хронические и характеризуются длительным, рецидивирующим течением при крайней неэффективности медикаментозной терапии. Например, у большинства женщин, применяющих ВМК, манифестация заболевания происходит тогда, когда уже имеется тяжелое инфильтративное поражение гениталий.

Основные факторы, способствующие прогрессированию заболевания и формированию осложненных форм гнойного воспаления [18]:

- необоснованно длительное консервативное ведение гнойных гинекологических больных;
- использование с целью лечения паллиативных вмешательств, не ликвидирующих очаг деструкции (пункции, дренирование).

## Диагностика

### *Анамнез и объективное исследование*

Даже при возможности использования самых современных методов исследования основным способом диагностики, определяющим профессиональную квалификацию и клиническое мышление врача, является клинический. Все гнойные заболевания имеют специфические симптомы, отражающиеся в субъективных жалобах или данных объективного исследования. Развитие осложнений также «проходит» последовательные стадии и их четко отражают все больные при сборе информации об истории заболевания при условии знания врачом возможного течения заболевания и постановке направленных вопросов. Даже если заболевания в определенной степени имеют сходную клиническую картину (например, гнойный сальпингит и гнойные tuboовариальные образования в стадии обострения), всегда имеются клинические признаки (инициация заболевания, его продолжительность, степень интоксикации, симптоматика), позволяющие уточнить первичный клинический диагноз.

У больных с гнойными воспалительными заболеваниями внутренних половых органов целесообразна 3-этапная система обследования [19].

- При неосложненных формах:

- ◇ первый этап — клиническое обследование, включающее бимануальное исследование, бактериологическую и лабораторную диагностику;

- ◇ второй этап — трансвагинальная эхография органов малого таза;
  - ◇ третий этап — лапароскопия для гинекологических больных (гистероскопия для послеродовых больных).
- При осложненных формах:
- ◇ первый этап — клиническое обследование, включающее бимануальное и ректовагинальное исследование, бактериологическую и лабораторную диагностику;
  - ◇ второй этап — трансабдоминальная и трансвагинальная эхография органов малого таза, брюшной полости, почек, печени и селезенки, эхокардиография, эхография с дополнительным контрастированием прямой кишки;
  - ◇ третий этап — рентгенологическое исследование легких, дополнительные инвазивные методы обследования: цисто- и колоноскопия, фистулография.

### *Клинические проявления гнойных воспалительных заболеваний органов малого таза*

#### **Неосложненные формы гнойного воспаления**

Чаще всего гнойный сальпингит начинается остро, с повышения температуры (иногда сопровождается ознобами), появления болей внизу живота (типичная локализация болей — левая и правая гипогастральные области, при наличии сопутствующего эндомиометрита наблюдают так называемые «срединные» боли), обильных гнойных белей и резей при мочеиспускании. Вскоре у больных отмечают симптомы гнойной интоксикации (слабость, тахикардия, мышечные боли, чувство сухости во рту), присоединяются диспептические, эмоционально-невротические и функциональные расстройства. Нарушения функции прямой кишки проявляются чаще в виде симптома «раздраженной» кишки (частый жидкий стул). Частая жалоба — наличие выраженной диспареунии.

При влагалищном исследовании выявляют болезненность при движении за шейку матки, пастозность или наличие пальпируемого образования небольших размеров с нечеткими контурами в области придатков, а также чувствительность при пальпации бокового и заднего сводов.

Лабораторные исследования: у больных выявляют лейкоцитоз с умеренным сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерных лейкоцитов 6–9%), повышенная СОЭ (20–40 мм/ч), наличие резко положительного С-реактивного белка, гиперфибриногенемия.

Эхографические признаки острого гнойного сальпингита: наличие «расширенных, утолщенных, вытянутых маточных труб, характеризующиеся повышенным уровнем звукопроводимости, у каждой второй больной в прямокишечно-маточном углублении отмечают скопление свободной жидкости» [34].

Высокоинформативной лечебно-диагностической процедурой при гнойном сальпингите (особенно при невозможности проведения лапароскопии) до настоящего времени считают пункцию заднего свода

влагалища. Манипуляция позволяет получить гнойный экссудат для микробиологического исследования и провести дифференциальный диагноз с другой ургентной ситуацией, например с внематочной беременностью, апоплексией яичника.

По мнению G. Balbi и соавт. [43], классические признаки острого гнойного сальпингита: наличие болей в животе, болезненность при движении за шейку матки и чувствительность в области придатков в сочетании, по крайней мере, с одним из следующих дополнительных признаков (температура  $>38^{\circ}\text{C}$ ; лейкоцитоз  $>10,5^9/\text{л}$  и наличие гноя, полученного при пункции заднего свода влагалища).

Клинические признаки развития осложнений у пациенток с гнойным сальпингитом [18].

- Нарастание симптомов гнойной интоксикации (появление гектической лихорадки, тошноты, рвоты, постоянного чувства сухости во рту, резкой мышечной слабости).
- Появление преимущественно в нижних отделах живота симптомов раздражения брюшины (пельвиоперитонит). Влагалищное исследование у больных пельвиоперитонитом малоинформативно из-за выраженной болезненности при пальпации. Определяют умеренное нависание и резкую болезненность сводов, особенно заднего, резко усиливающуюся при малейшем движении за шейку матки. Пропальпировать небольшие объемные образования в малом тазе обычно не удается.
- Появление «чувства резкого давления на прямую кишку» и учащенной дефекации (свидетельствует о формирующемся на фоне пельвиоперитонита абсцессе маточно-прямокишечного углубления). При гинекологическом осмотре в соответствующей анатомической области выявляют патологическое образование неравномерной консистенции, без четких контуров, пролабирующее через задний свод и переднюю стенку прямой кишки, резко болезненное при пальпации (так называемый «крик Дугласа»).

### **Хронические (осложненные) гнойные воспалительные заболевания органов малого таза**

Относят все осумкованные воспалительные придатковые опухоли — пиосальпинкс, пиовар, гнойные tuboовариальные образования и их дальнейшие осложнения, обусловленные рядом факторов: длительностью заболевания, стадией воспаления, глубиной деструктивного процесса и характером поражения органов и систем. Основной клинический симптом у данного контингента больных, кроме болей и температуры, — наличие изначально тяжелой гнойной эндогенной интоксикации. Гнойные бели наблюдают у послеродовых, послеабортных больных и пациенток с ВМК (гнойный эндомиометрит). Следует отметить наличие у больных выраженных невротических расстройств, при этом наряду с симптомами возбуждения (повышенной раздражительности) на фоне интоксикации появляются и симптомы угнетения ЦНС: слабость, быстрая утомляемость, нарушение сна и аппетита.

## *Особенности течения гнойного процесса у пациенток с различными этиологическими факторами [19]*

Течение гнойного процесса на фоне ношения ВМК отличается особой тяжестью, при этом консервативное, даже интенсивное лечение малоэффективно. Извлечение ВМК даже на самых ранних этапах развития гнойного воспаления придатков матки не способствует купированию воспаления, выскабливание полости матки после удаления ВМК резко усугубляет тяжесть процесса.

Для больных с гнойными послеоперационными осложнениями характерно наличие преходящего пареза кишечника, сохранение или нарастание основных признаков интоксикации на фоне проводимой интенсивной терапии, а также их возобновление после короткого «светлого» промежутка.

Для акушерских больных основной клинический симптом — наличие прогрессирующего гнойного (некротического) эндомиометрита, не купирующегося даже при адекватно проводимой терапии: размеры матки не соответствуют срокам нормальной послеродовой инволюции, отсутствует тенденция к формированию шейки матки: шейка свободно в виде «паруса» свисает во влагалище, свободно пропускает один или два пальца [31]. Наличие гематом (инфильтратов) в параметрии и/или позадипузырной клетчатке — неблагоприятный клинический признак, резко снижающий шансы на благоприятный исход консервативного лечения у данных больных.

Одной из отличительных особенностей клинического течения хронических гнойных ВЗОМТ считают волнообразность процесса. В стадии ремиссии воспалительного процесса клинические проявления выражены не резко, из всех симптомов сохраняется интоксикация легкой или средней степени тяжести. В стадии обострения проявляются основные признаки острого гнойного воспаления, при этом часто происходит появление новых осложнений.

Чаще всего обострению сопутствует **острый пельвиоперитонит**, характеризующийся ухудшением самочувствия и общего состояния больной, гипертермией, нарастанием явлений интоксикации, появлением в нижних отделах живота болей и слабopоложительных симптомов раздражения брюшины. Острый пельвиоперитонит у больных с гнойными tuboовариальными образованиями может в любой момент привести к дальнейшим серьезным осложнениям, таким как перфорация гнойника в соседние органы, бактериальный шок, разлитой гнойный перитонит.

**Разлитой гнойный перитонит** развивается достаточно редко (3,1%), поскольку хронический гнойный процесс, как правило, ограничен полостью малого таза за счет многочисленных плотных сращений, брюшины и связок малого таза, сальника и прилежащих органов, т.е. превалирует гнойно-инфильтративный, «конгломератный» тип воспаления [19].

**Таблица.** Дифференциальный диагноз острого пельвиоперитонита и разлитого перитонита [19]

Признаки	Пельвиоперитонит	Разлитой перитонит
Общее состояние	Средней тяжести	Тяжелое или очень тяжелое
Интоксикация	Умеренная	Высокая и крайне высокая
Боли в животе	В нижних отделах	Постоянные по всему животу
Лихорадка	Высокая	Высокая
Рвота	Чаше однократная	Частая, не приносит облегчения
Язык	Сухой	Сухой, обложен
Состояние кожных покровов	Гиперемия	Бледные, сухие
Пульс	Тахикардия	Резкая тахикардия (120–140 уд/мин) Брадикардия — плохой прогностический признак
Артериальное давление	Не изменяется	Умеренно снижено, артериальная гипотензия (85/40 и ниже) — плохой прогностический признак
Изменения со стороны живота	Участвует в дыхании, напряжен в нижних отделах	В дыхании не участвует, напряжен во всех отделах, может определяться жидкость в отлогих местах по всему животу. Стойкий перез кишечника
Раздражение брюшины	В нижних отделах	По всему животу
Границы желудка	Не изменены	Расширены
Перистальтика кишечника	Перистальтика сохранена, кишечник вздут	Резкое ослабление или отсутствие перистальтики
Стул, газы	Самостоятельный, газы отходят	Задержка стула и газов, может быть понос (плохой прогностический признак)

Проявления полиорганной недостаточности	Нет	Есть (одышка, олигурия, поражение центральной нервной системы)
Изменения в анализе крови	Умеренная анемия, гипокалиемия, гипопропротеинемия Умеренный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево	Выраженная, нарастающая анемия. Значительный нарастающий лейкоцитоз, резко выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, выраженная гипопропротеинемия, диспротеинемия. Плохой прогностический признак — появление лейкопении, выраженная гипокалиемия, гиперкалиемия

Чаще при прогрессировании заболевания появляются такие осложнения гнойного процесса, как параметрит, межкишечные абсцессы, гнойные свищи.

О наличии **параметрита** у больных с гнойными тубоовариальными образованиями могут свидетельствовать клинические признаки [16,18]:

- боли при мочеиспускании, пиурия (передний параметрит);
- запоры, затруднения при дефекации (задний параметрит);
- нарушение функции почек: появление мочевого синдрома, отеки, снижение диуреза (боковой параметрит);
- появление инфильтрата и гиперемии кожи над пупартовой связкой (передний параметрит);
- явления перифлебита наружной подвздошной вены (отек и цианоз кожи бедра, распирающие боли в ноге) — верхний боковой параметрит;
- проявления паранефрита (на ранних стадиях характерны проявления псоита: вынужденное положение больной с приведенной ногой) — верхний боковой параметрит.

Появление болей в мезогастральных отделах брюшной полости, сопровождающихся явлениями преходящего пареза кишечника или частичной кишечной непроходимости (тошнота, рвота, задержка стула), может свидетельствовать о формировании **межкишечных абсцессов**.

Появление на стороне поражения болей в грудной клетке, болезненности в области реберной дуги и шеи в месте проекции диафрагмального нерва может косвенно свидетельствовать о формировании **поддиафрагмального абсцесса**.

**Перфорацию тазового абсцесса** (гнойное тубоовариальное образование, абсцесс маточно-прямокишечного пространства) в полые органы наблюдают у больных с длительным и рецидивирующим течением

гнойногo процесса. Ей предшествует так называемое состояние «предперфорации» [16,18]:

- ухудшение общего состояния на фоне ремиссии имеющегося гнойногo воспалительного процесса;
- повышение температуры до 38–39 °С, ознобы;
- появление болей внизу живота «пульсирующегo», «дергающегo» характера;
- появление тенезмов, жидкого стула (угроза перфорации в дистальные отделы кишечника, реже — в прилежащие к абсцессу отделы тонкой кишки);
- появление учащенногo мочеиспускания, микрогематурии или пиурии (угроза перфорации в мочевогo пузыря);
- появление инфильтрата и болей в области послеоперационногo шва.

Многoкратная перфорация в прилежащий отдел кишечника приводит к формированию **генитальных свищей** [5]. Наиболее часто свищи формируются в различных отделах толстой кишки, чаще в верхнеампулярном отделе или ректосигмоидном углу, реже в слепой и сигмовидной кишке. Придатково-пузырные свищи встречаются значительно реже, так как брюшина пузырно-маточной складки и предпузырная клетчатка расплавляются значительно медленнее. Свищи чаще диагностируют на стадии их формирования по клинике так называемой угрозы перфорации в мочевогo пузыря.

При проведении влагалищногo исследования гнойные tuboовариальные образования в стадии обострения характеризуются нечеткими контурами, неравномерной консистенцией, полной неподвижностью и выраженной болезненностью. При этом они всегда находятся в едином конгломерате с маткой, пальпация и определение которой крайне затруднены. Размеры гнойных образований придатков весьма вариабельны, но в острой стадии воспаления они всегда несколько больше истинных. В стадии ремиссии конгломерат имеет более четкие контуры, хотя сохраняет неравномерность консистенции и полную его неподвижность.

При сопутствующем параметрите у больных определяют инфильтраты различной (в зависимости от стадии воспалительного процесса) консистенции — от деревянистой плотности в стадии инфильтрации до неравномерной, с участками размягчения при нагноении. Воспалительные инфильтраты могут иметь различные размеры. В тяжелых случаях они достигают костей таза (боковые отделы таза, крестец, лono) и могут распространяться на переднюю брюшную стенку и даже паранефральную клетчатку. Поражение параметрия, особенно задних его отделов, особенно хорошо выявляют при прямокишечно-влагалищном исследовании, при этом косвенно оценивают степень поражения воспалительным инфильтратом прямой кишки (слизистая подвижна, ограниченно подвижна, неподвижна) [18, 19].

## Лабораторная диагностика

В настоящее время даже при наличии тяжелых форм гнойного воспаления часто наблюдают «стертую» лабораторную симптоматику, обусловленную, в том числе, применением массивной антибактериальной терапии и местной санации. Поэтому нецелесообразно ориентироваться на лейкоцитоз как на основной маркер гнойного процесса (наблюдают только у 1/3 больных). Кроме того, лейкопению отмечают у 11,4% больных с тяжелыми формами гнойных ВЗОМТ у женщин. Она сопряжена с персистенцией в крови патологических аутоантитела к мембранам нейтрофилов [40].

В целом для данных пациенток наиболее характерно повышение СОЭ, наличие лимфопении [27] и анемии. Анемию считают интоксикационной и степень ее коррелирует с тяжестью состояния больных.

Показатели периферической крови отражают стадию гнойного процесса. В стадии обострения чаще выявляют лейкоцитоз, повышение СОЭ (до 60–70 мм/ч), С-реактивный белок. При ремиссии гнойного процесса наблюдают снижение числа эритроцитов и гемоглобина, лимфопению и повышенную СОЭ [40].

Длительное течение гнойного процесса сопровождается нарушением белкового (гипо- и диспротеинемия), минерального, липидного обмена и ферментативной функции печени [16,19].

Выраженные нарушения системы гемостаза (с преобладанием процессов гиперкоагуляции) отмечают у 35,7% пациенток с осложненными формами гнойного воспаления, нарушения системы кровообращения — у 69,4% (гипокинетический тип кровообращения у 22% больных, снижение сократительной функции миокарда у 13% и нарушение скорости мозгового кровотока у 52% больных) [40].

Основной дополнительный метод диагностики — эхография [10]. Для гнойных tuboовариальных образований характерно [4]:

- форма их чаще бывает неправильной, но все-таки приближается к овоидной;
- внутренняя структура отличается полиморфизмом: неоднородна и, как правило, представлена среднедисперсной эхопозитивной взвесью на фоне повышенного уровня звукопроводимости;
- контуры гнойного tuboовариального образования могут быть предстательными: эхопозитивной толстой капсулой с четкими контурами, капсулой с участками неравномерной толщины и участками резкого истончения, а также образованием без четких контуров; при этом выявляют отсутствие сосудистой сети внутри образования.

## Дифференциальная диагностика

Острый сальпингит дифференцируют.

- Острый аппендицит. Нехарактерна связь заболевания с перечисленными ранее факторами риска; заболевание возникает внезапно, ранний при-



знак — приступообразная боль, вначале локализуемая в области пупка или в эпигастрии, затем в области слепой кишки. Решающее значение в диагностике острого аппендицита — выявление симптомов Ситковского (усиление болей в правой подвздошной области при положении больного на левом боку) и Ровсинга (усиление болей в области слепой кишки при толчкообразном надавливании в левой подвздошной области). Для острого аппендицита также характерно почасовое нарастание количества лейкоцитов в анализе крови при исследовании в динамике.

- Эктопическая беременность, особенно в случае формирования и нагноения заматочных гематом, когда присоединяющиеся вторичные воспалительные изменения маскируют исходное заболевание. Для эктопической беременности характерны: нарушения менструального цикла (чаще задержка менструации с последующими длительными кровянистыми выделениями мажущего характера), наличие болей с иррадиацией в прямую кишку, периоды кратковременного нарушения сознания (головокружение, обморок и т.д.). Проведению дифференциального диагноза помогает определение ХГТ в крови и моче (в лаборатории или методом экспресс-тестов). В сложных случаях проведение пункции заднего свода или лапароскопии решает диагностическую проблему.

Гнойные tuboовариальные образования следует дифференцировать:

- при правосторонней локализации — с аппендикулярным инфильтратом;
- при преимущественно левосторонней локализации процесса — с дивертикулитом;
- с первичной карциномой трубы;
- с раком яичника;
- с инфильтративными формами эндометриоза.

### **Консультация специалистов**

В отдельных случаях есть показания для консультации хирурга, уролога, нефролога, сосудистого хирурга (см. 3-й этап обследования при осложненных формах).

## **Лечение**

### **Цели лечения**

Цель лечения — ликвидация гнойного процесса (очага) в брюшной полости: сохранение жизни, здоровья, по возможности — детородной, менструальной и гормональной специфических женских функций. Отсутствие лечения у всех больных с гнойными ВЗОМТ приводит к тяжелым осложнениям (гнойный перитонит, сепсис) и летальности.

### **Показания к госпитализации**

Абсолютные. Все пациентки с гнойными ВЗОМТ или подозрением на наличие данных заболеваний (см. группы риска и клинику) должны

быть госпитализированы. Промедление с госпитализацией, проведение амбулаторного лечения, отсутствие своевременного оперативного вмешательства лишь усугубляет состояние пациенток и ограничивает в дальнейшем проведение органосберегающего лечения.

### *Немедикаментозное лечение*

У данных больных из-за тяжести патологии не имеет решающего значения.

### *Медикаментозное и хирургическое лечение*

Ввиду тяжести общих и местных изменений у больных с гнойными заболеваниями органов малого таза и чрезвычайном риске генерализации процесса важными считают следующие тактические положения: при любой форме гнойного воспаления лечение может быть только комплексным, консервативно-хирургическим, состоящим из:

- а) патогенетически направленной предоперационной подготовки;
- б) своевременного и адекватного объема хирургического вмешательства, направленного на удаление очага деструкции;
- в) интенсивного и рационального ведения послеоперационного периода, причем чем раньше выполнена хирургическая санация очага, тем лучше исходы заболевания [19].

#### **1. Тактика ведения больных с неосложненными формами гнойного воспаления**

Предоперационная подготовка у больных с гнойным сальпингитом направлена на купирование острых проявлений воспаления и подавление агрессии микробного возбудителя. Для лечения больных с острым гнойным сальпингитом целесообразно использовать антибиотики (или их комбинации) с обязательным интраоперационным (во время лапароскопии) внутривенным их введением и продолжением антибактериальной терапии в послеоперационном периоде в течение 5–7 сут [19, 33, 41, 42].

- Ингибиторозащищенные пенициллины, например амоксициллин + клавулановая кислота (клавуланат). Разовая доза препарата 1,2 г в/в, суточная доза 4,8 г, курсовая доза 24 г с интраоперационным (при проведении лапароскопии) внутривенным введением 1,2 г препарата.
- Фторхинолоны (хинолоны II поколения) в комбинации с нитроимидазолами (метронидазолом), например ципрофлоксацин или офлоксацин в разовой дозе 0,2 г в/в капельно (суточная доза 0,4 г, курсовая доза 2,4 г) с интраоперационным внутривенным введением 0,2 г препарата.
- Цефалоспорины III поколения в комбинации с нитроимидазолами (метронидазолом).

Показано также:

- проведение инфузионной терапии (кристаллоиды, корректоры электролитного обмена, плазмозамещающие и белковые препараты) в

объеме трансфузий 1000–1500 мл/сут. Продолжительность терапии индивидуальна (в среднем 3–5 сут);

- назначение десенсибилизирующих и антигистаминных препаратов;
- применение НПВС, обладающих противовоспалительным, анальгетическим и антиагрегационным эффектом (препараты назначают после отмены антибиотиков);
- использование иммунокорректоров с первых суток лечения. С этой целью целесообразно применять аминоксидидин натрия по следующей схеме: в 1-й день 0,2 г в/м, затем 3 дня ежедневно по 0,1 г в/м, с 5-х суток лечения — по 0,1 г 5 инъекций через день (на курс 10 инъекций препарата). Всем пациенткам, не получившим иммунокорректирующую терапию в стационаре, при выписке следует рекомендовать ее проведение в амбулаторных условиях с целью профилактики рецидива гнойного процесса [6].

На фоне проводимого консервативного лечения в первые 2–3 сут необходимо эвакуировать гнойный экссудат (хирургический компонент лечения). Наиболее эффективным методом хирургического лечения гнойного сальпингита на современном этапе считают лапароскопию [20, 28, 36, 39], особенно у молодых, нерожавших пациенток.

При гнойном сальпингите адекватный объем вмешательства — адгезиолизис, санация и трансвагинальное (через кольпотомное отверстие) дренирование малого таза. В случаях гнойного сальпингоофорита и пельвиоперитонита с образованием осумкованного абсцесса в прямокишечно-маточном углублении адекватным пособием считают мобилизацию придатков матки, опорожнение абсцесса, санацию и активное аспирационное дренирование через кольпотомное отверстие. При сформировавшемся пиосальпинксе необходимо удалять маточную трубу или трубы. При пиоваре небольших размеров (до 6–8 см в диаметре) и сохранении интактной яичниковой ткани целесообразно произвести вылушивание гнойного образования. При абсцессе яичника проводят удаление яичника. Показанием к удалению придатков матки служит наличие в них необратимых гнойно-некротических изменений. Все операции необходимо заканчивать повторным тщательным промыванием малого таза и ревизией надпеченочного пространства для исключения затекания гноя и крови. С целью создания благоприятных условий для репарации и активной эвакуации экссудата целесообразно проводить активную аспирацию при помощи аппарата ОП-1 [19]. Это особенно важно у пациенток с выраженными гнойно-некротическими изменениями, когда после разъединения сращений образуются большие раневые поверхности, что приводит к продуцированию значительного количества раневого секрета и способствует образованию серозных или гнойных полостей, т.е. затяжному течению заболевания и его рецидивам.

Для проведения аспирационно-промывного дренирования (АПД) одну или две двухпросветные трубки из силиконовой резины диаметром 11 мм подводят к зонам наибольшей деструкции в малом тазе и выводят

наружу через кольпотомное отверстие (или, при отсутствии условий для кольпотомии, через дополнительные контрапертуры в гипогастральных отделах). Подключают хирургический отсос (ОП-О1). АПД осуществляют введением раствора фурацилина (1:5000) по узкому просвету трубки со скоростью 20 капель в минуту и аспирацией под давлением 30 см вод.ст. в течение 2–3 сут в зависимости от тяжести процесса с периодическим струйным промыванием трубок при наличии гнойных «пробок».

Данный способ является методом патогенетической терапии, который воздействует на первичный очаг. При этом:

1) осуществляется активное вымывание и механическое удаление инфицированного и токсичного содержимого брюшной полости;

2) гипотермическое действие охлажденного фурацилина приостанавливает дальнейшее нарастание микробной инвазии, способствует снятию отека в пораженном органе и окружающих тканях, предотвращает поступление токсинов и микроорганизмов в кровеносную и лимфатическую системы;

3) надежный отток промывной жидкости при отрицательном давлении исключает возможность накопления раствора в брюшной полости, позволяет очистить брюшину от фибрина, некротического детрита и уменьшить отек и инфильтрацию тканей;

Альтернативой служит методика проведения динамических лапароскопий, начиная со 2-х суток послеоперационного периода с периодичностью в 2 дня [28, 39]. Методика позволяет осуществлять контроль за динамикой воспалительного процесса, разделить формирующиеся спайки, подводить лекарственные препараты непосредственно к очагу инфекции, проводить программированную санацию брюшной полости [28, 39].

В послеоперационном периоде (до 7 дней) рекомендовано проведение антибактериальной, инфузионной и рассасывающей терапии. Необходимо подчеркнуть, что больные с гнойным сальпингитом после купирования острого воспаления нуждаются в длительной реабилитации, направленной на профилактику рецидива заболевания и восстановление фертильности.

## **2. Тактика ведения больных с осложненными формами гнойных заболеваний**

Базовый компонент — хирургическое лечение. «Точки приложения» антибактериальной терапии у больных с осложненными формами гнойных ВЗМОТ определены особыми временными отрезками сложного и длительного течения заболевания. Применение антибиотиков целесообразно в следующих клинических ситуациях [19]:

- у всех больных с острой гнойной инфекцией (манifestация заболевания);
- при клинических проявлениях активизации подострой или хронической гнойной инфекции и возникновении угрозы перфорации абсцесса или генерализации инфекции;

■ интраоперационно у всех пациенток с целью периоперационной защиты и профилактики септического шока (препарат вводят в максимальной разовой дозе);

■ в послеоперационном периоде у всех больных.

При генерализованных формах инфекции (перитонит, сепсис) антибактериальную терапию назначают немедленно, продолжительностью в интраоперационном (профилактика бактериального шока и послеоперационных осложнений) и в послеоперационном периоде.

Несмотря на существенный прорыв в микробиологической диагностике за последние 10–15 лет, первоначальный выбор антибактериальной терапии остается эмпирическим. В зависимости от тяжести заболевания препараты назначают в средней или максимальной разовой и суточной дозе. Для лечения данных больных целесообразно использовать следующие препараты [19, 33, 41, 42].

■ Ингибиторозащищенные пенициллины, например тикарциллин + клавулановая кислота (тиментин), пиперациллин + тазобактам (тазозин). Преимущество этих препаратов заключается в их высокой активности в отношении аэробных и анаэробных бактерий, в том числе энтерококков и микроорганизмов, продуцирующих  $\beta$ -лактамазу.

■ Цефалоспорины III поколения в комбинации с нитроимидазолами (метронидазолом). Обладают высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, а также стафилококков, однако они имеют низкую антианаэробную активность, что требует их комбинации с антианаэробными препаратами.

■ Ингибиторозащищенные цефалоспорины III поколения (цефоперазон + сульбактам). Препарат широкого спектра действия, обладающий, в числе прочего, и высокой антианаэробной активностью.

■ Комбинацию линкозамидов и аминогликозидов, например комбинацию клиндамицин + аминогликозиды. Линкозамиды высокоактивны в отношении анаэробной и грамположительной кокковой флоры, аминогликозиды — в отношении грамотрицательных бактерий, при этом «пульс-терапия» аминогликозидами (введение суточной дозы за один прием) имеет преимущество перед традиционными схемами назначения (2–3 раза в сутки) как в плане клинической эффективности, так и более низкой нефро- и ототоксичности.

■ Карбапенемы: имипенем + циластин (тиенам) или меропенем (меронем) — препараты, обладающие наиболее широким спектром антимикробной активности, в том числе против штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых к цефалоспоринам.

Первостепенное значение в проведении предоперационной подготовки имеет дезинтоксикационная и детоксикационная терапия. Эффект детоксикации и подготовки больных к операции значительно повышается при эвакуации гнойного экссудата.

Показания для проведения дренирующих паллиативных операций (пункция или кольпотомия) у больных с осложненными формами гнойного воспаления [16, 19]:

- угроза перфорации абсцесса в брюшную полость или полый орган (с целью предупреждения перитонита или формирования свищей);
- наличие острого пельвиоперитонита, на фоне которого хирургическое лечение наименее благоприятно;
- тяжелая степень интоксикации.

По достижении ремиссии пациенток необходимо оперировать. Проведение повторных пункций заднего свода и кольпотомий нецелесообразно, поскольку это способствует формированию придатково-влагалищных свищей. Продолжительность предоперационной подготовки определяется индивидуально. Оптимальной для операции считается стадия ремиссии гнойного процесса.

Интенсивное консервативное лечение должно продолжаться не более 5 дней, а при развитии клинических проявлений угрозы перфорации — не более 12–24 ч, если нельзя провести паллиативного вмешательства с целью устранения угрозы перфорации.

В случае появления экстренных показаний к операции в течение 1,5–2 ч проводят предоперационную подготовку, включающую катетеризацию подвздошной вены и трансфузионную терапию под контролем ЦВД в объеме как минимум 1200 мл коллоидов, белков и кристаллоидов в объеме 1:1:1.

Показания к экстренному вмешательству:

- перфорация абсцесса в брюшную полость с развитием разлитого гнойного перитонита;
- перфорация абсцесса в мочевой пузырь или ее угроза;
- септический шок.

Отличается характер хирургического лечения от тактики ведения больных с неосложненными формами. Таким пациенткам показана только лапаротомия.

Объем хирургического вмешательства индивидуален и зависит от следующих основных моментов: характера процесса, сопутствующей патологии гениталий и возраста больных. Представления об объеме операции должны складываться еще до операции после получения данных обследования и выявления степени поражения матки, придатков, определения характера осложнений и наличия экстрагенитальных гнойных очагов. Показания к выполнению реконструктивной операции с сохранением матки в первую очередь — отсутствие гнойного эндометрита или панметрита, множественных экстрагенитальных гнойных очагов в малом тазу и брюшной полости, а также сопутствующей тяжелой генитальной патологии (аденомиоз, миома). При наличии двусторонних гнойных tuboовариальных абсцессов, осложненных генитальными свищами, выраженного обширного гнойно-деструктивного процесса в малом тазу со множественными абсцессами и инфильтратами тазовой

и параметральной клетчатки, подтверждении гнойного эндомиометрита или панметрита необходимо производить экстирпацию матки с сохранением, по-возможности, хотя бы части неизмененного яичника.

Основной принцип дренирования — установление дренажей по основным путям миграции жидкости в брюшной полости и малом тазе, т.е. основная часть дренажей должна находиться в латеральных каналах и позадиматочном пространстве, что обеспечивает полное удаление патологического субстрата. Целесообразно использование аспирационно-промывного дренирования с введением двухпросветных дренажных трубок:

- трансвагинально через открытый купол влагалища после экстирпации матки (дренажи диаметром 11 мм);
- посредством задней кольпотомии при сохраненной матке (целесообразно использовать дренаж диаметром 11 мм или два дренажа диаметром 8 мм);
- трансабдоминально (дополнительно трансвагинальному) через контрапертуры в мезо- или эпигастральных областях при наличии подпеченочных или межкишечных абсцессов — дренажи диаметром 8 мм.

Оптимальным режимом разряжения в аппарате при дренировании брюшной полости считают 30–40 см вод.ст. Средняя продолжительность дренирования 3 сут. Критериями прекращения дренирования служат улучшение состояния больной, восстановление функции кишечника, купирование воспалительного процесса в брюшной полости, тенденция к нормализации клинических анализов крови и температуры тела.

Принципы ведения послеоперационного периода [19].

- Применение адекватного обезбоживания. Оптимальный метод — применение длительной эпидуральной анестезии. Если по каким-либо причинам, не связанным с наличием противопоказаний, во время операции не проводилась комбинированная анестезия, то в послеоперационном периоде следует применить данный метод обезбоживания и лечения. При наличии противопоказаний к использованию метода ДЭА в течение первых 3 сут обезбоживание следует проводить наркотическими анальгетиками. Для потенцирования действия их следует сочетать с антигистаминными и седативными препаратами.
- Инфузионная терапия. Для коррекции нарушений в послеоперационном периоде важно как качество инфузионных сред, так и объем инфузии. Показано введение коллоидов (400–800 мл/сут), белковых препаратов из расчета 1–1,5 г нативного белка на 1 кг массы тела (при тяжелом течении процесса доза белка может быть увеличена до 150–200 г/сут); остальной объем замещают кристаллоидами. Количество вводимой жидкости, при условии сохраненной функции почек, составляет 35–40 мл/кг/сут. При тяжелых формах осложнений (перитонит, сепсис) количество вводимой жидкости может быть увеличено до 4–6 л (режим гиперволемии) с регуляцией мочеотделения

(форсированный диурез). При септическом шоке количество вводимой жидкости не должно превышать количество выделенной мочи более чем на 800–1000 мл.

- Стимуляция кишечника. Адекватна «мягкая», физиологическая стимуляция кишечника за счет применения в первую очередь эпидуральной блокады, во вторую — адекватной инфузионной терапии в объеме нормо- или незначительной гиперволеми, в третью — за счет преимущественного использования препарата метоклопрамида, оказывающего регулирующее влияние на моторику ЖКТ. В лечении пареза кишечника немаловажную роль также играет коррекция гипокалиемии. Вводить препараты калия необходимо под контролем его содержания в сыворотке крови медленно, в разведенном виде, лучше в отдельную вену. В среднем в сутки вводят 6–8 г калия с учетом его содержания в других растворах (свежемороженая плазма, гемодез и прочие).
- Целесообразно применять ингибиторы протеаз.
- У всех больных при отсутствии противопоказаний целесообразно использовать низкомолекулярный гепарин — надропарин кальция в дозе 0,3 мл (285 МЕ анти-Ха активности соответственно) под кожу живота в течение 5–7 дней, а также средств, улучшающих реологические свойства крови. Необходимо использование компрессионных чулков (эластичных бинтов), а также пневматической манжеточной компрессии с первых суток послеоперационного периода.
- Лечение глюкокортикоидами. Целесообразно использование преднизолона в точной дозе 90–120 мг/сут (в зависимости от массы тела) с постепенным снижением и отменой препарата через 5–7 дней [19].
- Показано применение НПВС (назначают после отмены антибиотиков).
- По показаниям проводят терапию органных нарушений гепатотропными [фосфолипиды + поливитамины (эссенциале)] и кардиологическими средствами, применяют спазмолитики, экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез).
- Иммунокоррекция. Целесообразно использование препарата аминокислот гидрофталазина натрия, обладающего также выраженным противовоспалительным и антиоксидантным действием. Препарат применяют по следующей схеме: в первые сутки 0,2 г в/м, затем 3 дня ежедневно по 0,1 г в/м, далее через день 5 инъекций; затем 2 раза в неделю по 0,1 г в/м (курс лечения — 20 инъекций) [6].

## Дальнейшее ведение

Все пациентки, перенесшие гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза, нуждаются в длительной реабилитации [19, 26, 34].

## Прогноз

При правильно проведенной реабилитации исход неосложненных форм гнойного воспаления — клиническое выздоровление, что не исключает репродуктивных проблем у пациенток. Последствия гнойного



сальпингита достаточно серьезные: прогрессирование заболевания (20%), рецидивы гнойного процесса (20–43%), бесплодие (18–40%), хронический тазовый болевой синдром (24%), эктопическая беременность (33–56%).

У пациенток с осложненными формами гнойного воспаления отсутствие летального исхода и инвалидизации считают приоритетным в исходе заболевания, в последующем (при проведении органосберегающей операции) возможно использование вспомогательных репродуктивных технологий, а при сохранении только гормональной функции — суррогатное материнство.

Следует признать, что в ближайшей перспективе не следует ожидать уменьшения числа гнойных заболеваний гениталий и послеоперационных гнойных осложнений. Это связано не только с увеличением числа больных с иммуно- и экстрагенитальной патологией (ожирение, анемия, сахарный диабет), но и со значительным ростом оперативной активности в акушерстве и гинекологии. Речь идет, в частности, о значительном росте числа абдоминальных родов, эндоскопических и общехирургических операций [19].

## Профилактика

- Исключение или резкое ограничение использования ВМК, извлечение ВМК без выскабливания полости матки на фоне антибактериальной терапии.
- Расширение применения методов барьерной контрацепции.
- Своевременная госпитализация пациенток с острыми ВЗОМТ, исключение из практики амбулаторного лечения пациенток с после родовыми, послеабортными, послеоперационными инфекционными осложнениями, а также пациенток с осложнениями ВМК (кроме этапа реабилитации).
- Теоретическая подготовка кадров, поэтапное обучение хирургической технике.
- Использование оптимальной техники операции и адекватного шовного материала, проведение оперативных вмешательств с минимальной операционной травмой и кровопотерей.
- Применение рациональной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии у гинекологических больных.
- Своевременное применение комплекса активных лечебно-диагностических мероприятий у пациенток с осложненным течением после родового или послеоперационного периода.
- Активная тактика ведения больных с гнойными воспалительными заболеваниями внутренних половых органов, и в первую очередь — своевременное оперативное лечение.

### Рекомендуемая литература

*Краснопольский В.И., Кулаков В.И.* Хирургическое лечение воспалительных заболеваний придатков матки. — М. : Медицина, 1984.

*Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А.* Гнойная гинекология: практ. рук. — М. : Медпресс, 2001.

*Савельева Г.М.* Эндоскопическая хирургия в гинекологии // Актовая речь. — М., 2002.

*Серов В.Н.* Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 13. — С. 741–742.

*Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М.* Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. — М. : Медицина, 1996.

*Цвелев Ю.В., Кочеровец В.И., Кира Е.Ф. и др.* Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике. — СПб. : Питер, 1995.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

## БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Бактериальный вагиноз — это клинический синдром, не относящийся к инфекциям, передающимся половым путем (ИППП), характеризующийся нормальной вагинальной микрофлорой, состоящей из лактобацилл, замещающейся анаэробными бактериями.

### Эпидемиология

Причины этого экологического изменения микрофлоры влагалища полностью не изучены. Бактериальный вагиноз не передается половым путем, хотя имеется статистическая корреляция частоты его возникновения с половой активностью и числом половых партнеров.

### Профилактика

Своевременная коррекция гормонального и иммунологического статуса, нормализация микробиоценоза кишечника.

### Скрининг

Обследованию подлежат пациентки с серыми обильными выделениями с «рыбным» запахом, зудом, жжением в области промежности.

### Диагностика

#### Факторы риска

Гормональные нарушения, частые воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), применение антибактериальной терапии, иммуносупрессоров, некомпенсированный сахарный диабет в анамнезе.

#### Клинические проявления

Обильные жидкие гомогенные серовато-белые влагалищные выделения, имеющие неприятный «рыбный запах». Примерно у 50% женщин протекает бессимптомно.

Критерии диагностики:

- жалобы на обильные выделения с неприятным запахом;
- наличие «ключевых клеток» при микроскопии влагалищного мазка;
- pH влагалищного содержимого  $< 4,5$ ;

- положительный аминный тест (при добавлении капли 10% раствора КОН к влагалищным выделениям ощущается специфический неприятный запах, обусловленный выделением летучих аминов — продуктов метаболизма анаэробных микроорганизмов).

Наличие трех из четырех признаков позволяет поставить диагноз «бактериальный вагиноз».

### **Физикальное исследование**

При осмотре в зеркалах — наличие обильных выделений при отсутствии признаков воспаления влагалища.

### **Лабораторные методы исследования**

- Микроскопические методы — основные. Микроскопии подвергают влажные (нативные) препараты выделений, взятые с передней стенки влагалища и из заднего свода, а также делают мазок для окрашивания метиленовым синим. Обращают на себя внимание показатели, характерные для влагалищного мазка при бактериальном вагинозе:

- ❖ отсутствие в мазке лейкоцитов или скудное их количество;
- ❖ отсутствие лактобацилл или незначительное их количество;
- ❖ обильное количество бактерий, покрывающих все поле зрения: мелкие коккобактерии, кокки, вибрионы;
- ❖ наличие «ключевых» клеток — клеток плоского влагалищного эпителия, покрытых множеством бактерий вследствие прямой адгезии на поверхность клетки, а также «суперадгезии» на адгезированные микробные клетки.

- Культуральную диагностику не применяют.

### **Осложнения**

Возможно развитие эндометрита, сальпингита, особенно после инвазивных гинекологических процедур.

У беременных женщин вследствие восходящей инфекции возможно инфицирование плодных оболочек и околоплодных вод, следствием чего могут быть самопроизвольные аборт и преждевременные роды. Плод может инфицироваться как антенатально, так и интранатально. При наличии осложнений беременности в анамнезе (преждевременный разрыв плодных оболочек, рождение плода с низкой массой тела, мертворождение, эндометриты, преждевременные роды, недоношенность) целесообразно проводить исследование в сроки 12–16 нед с целью диагностики бактериального вагиноза.

### **Лечение**

**Порядок действий врача при установленном диагнозе бактериального вагиноза**

1. Сообщение больной о диагнозе.

Таблица 1. Лечение бактериального вагиноза

	Препарат	Доза и длительность применения
		<b>Вне беременности</b>
	Орнидазол	По 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней
		<b>Альтернативные схемы</b>
	Метронидазол или «Тержинан»	Внутрь 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней
	или повидон-йод	Интравагинально по 1 таблетке перед сном, длительностью 10 дней
	или клиндамицин	Интравагинально по 1 свече перед сном в течение 14 дней
	или хлоргексидин	Интравагинально в разовой дозе 5 г 2% крема вводят с помощью прилагаемого аппликатора 1 раз в сутки перед сном. Курс 3 дня
		Интравагинально по 1 свече 1–2 раза в день в течение 7–10 дней
		<b>Беременным</b>
В первой половине беременности проводят исключительно местную терапию. Системная терапия противопоказана!	Клиндамицин	Интравагинально в разовой дозе 5 г 2% крема вводят с помощью прилагаемого аппликатора 1 раз в сутки перед сном местно в течение 3 дней

	Препарат	Доза и длительность применения
Со второй половины беременности	Орнидазол	По 500 мг 2 раза в сутки, в течение 5 дней
		<b>Альтернативная схема</b>
	«Тержинан»	Интравагинально по 1 таблетке перед сном курсом 10 дней
После завершения терапии одним из вышеперечисленных препаратов показано лечение, направленное на нормализацию микробиоценоза влагалища и повышение местного иммунитета с помощью эубиотиков («Бифиформ», бифидобактерии бифидум, лактобактерии ацидофильные и др.)		
Лечение детей	Метронидазол	По 15–20 мг/кг/сут внутрь в 3 приема (максимальная суточная доза — 250 мг) в течение 7 дней
Контроль излеченности	Не требуется	
Выявление контактов	Не требуется	Бактериальный вагиноз считают излеченным при исчезновении клинических проявлений
Лечение партнера	Не требуется	
Регистрация	Не требуется	

2. Представление информации о сексуальном поведении во время лечения.
3. Сбор полового анамнеза.
4. Обсуждает с пациенткой возможность и необходимость обследования на другие ИППП. Рекомендована вакцинация против гепатита В.
5. Выявление предрасполагающих факторов и их устранение.
6. При отсутствии результатов от лечения следует учесть следующие возможные причины:
  - ◇ ложно-положительный результат исследования;
  - ◇ несоблюдение режима лечения, неадекватная терапия;
  - ◇ наличие иных предрасполагающих и поддерживающих факторов.

## Прогноз

Обычно благоприятный. При неадекватной терапии возможно развитие осложнений.

## ГОНОРЕЯ

Гонорея — венерическое заболевание, вызываемое гонококком, передающееся в основном половым путем.

**МКБ-10:** • **A54** Гонококковая инфекция • **A54.0** Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования периуретральных или придаточных желез • **A54.1** Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием периуретральных и придаточных желез • **A54.2** Гонококковый пельвиоперитонит и другая гонококковая инфекция мочеполовых органов • **A54.3** Гонококковая инфекция глаз • **A54.4** Гонококковая инфекция костно-мышечной системы • **A54.5** Гонококковый фарингит • **A54.6** Гонококковая инфекция аноректальной области • **A54.7** Другие гонококковые инфекции • **A54.8** Гонококковая инфекция неуточненная.

## Эпидемиология

Гонорею относят к инфекции, передаваемой половым путем, и в случае выявления на территории России подлежащей обязательной регистрации. Возбудитель гонореи — грамотрицательный диплококк *Neisseria gonorrhoeae*, входящий в состав семейства *Neisseriaceae* рода *Neisseria*. Это бобовидной формы кокк с располагающимися парами клетками, вогнутыми сторонами друг к другу. Размеры кокков — 1,25–1,60 мкм в длину и 0,7–0,8 мкм в поперечнике.

По данным ВОЗ, заболеваемость гонореей составляет около 200 млн случаев в год. В настоящее время течение гонорейной инфекции приобрело ряд особенностей:

- снижается чувствительность гонококка к традиционным антибактериальным средствам;

- бесконтрольное применение антибиотиков способствует возникновению устойчивых микроорганизмов;
- возрастает частота выделения продуцирующих пенициллиназу штаммов гонококка;
- участились случаи выявления смешанных инфекций, что приводит к возрастанию тяжести течения заболевания.

Социальная значимость гонореи обусловлена высоким уровнем заболеваемости, быстрым развитием осложнений, приводящих к увеличению частоты мужского и женского бесплодия.

У мужчин и женщин заболевание проявляется чаще всего в виде уретрита, цервицита, реже проктита. Нередко отмечают длительное рецидивирующее течение гонококковой инфекции. Бессимптомную инфекцию встречают нередко — у мужчин до 10% случаев, а у женщин до 50%. В последние годы наблюдают учащение случаев бессимптомного течения инфекции. Бессимптомное носительство чаще всего связано с экстрагенитальной локализацией процесса, например в прямой кишке или глотке.

## Профилактика

Профилактика гонореи включает ряд общих для всех инфекций, передаваемых половым путем, мероприятий.

Современные профилактические мероприятия включают как обучение, так и изменение мотиваций и поведения. В целом профилактическую работу подразделяют на первичную и вторичную.

- Первичная профилактика предполагает осуществление теоретически обоснованных вмешательств, направленных на изменение моделей поведения в популяциях высокого риска для предотвращения заражения. В настоящее время профилактические мероприятия, проводимые в обществе, включают в основном медико-санитарную пропаганду сексуального здоровья и информирование населения на страницах периодической печати, в средствах массовой информации, в школах и других учебных заведениях, а также в лечебных учреждениях. Население должно знать особенности ранних и поздних клинических проявлений инфекций, пути заражения, способы их профилактики. Немаловажно информирование о местах приобретения средств индивидуальной профилактики. Кроме того, профилактические программы должны предусматривать отказ от самолечения и непрофессионального лечения в случаях подозрения заражения.
- Вторичная профилактика направлена на лиц с диагностированными инфекциями, передаваемыми половым путем для снижения вероятности передачи инфекции партнерам во время «заразного» периода при половом контакте. Вторичная профилактика должна быть нацелена на снижение риска повторного заражения среди больных и уже переболевших лиц.



Индивидуальная профилактика может быть осуществлена самостоятельно лицом, подвергшимся опасности заражения венерическим заболеванием в результате случайной половой связи. Ее проводят с помощью индивидуальных портативных (карманных) профилактических средств, в соответствии с прилагаемой к ним инструкцией. К числу таких средств относятся хлоргексидина биглюконат, цидипол, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний и др. К наиболее важным средствам индивидуальной профилактики относят использование презервативов.

## Скрининг

Обследованию на гонорею подлежат:

- мужчины с гнойными или слизисто-гнойными выделениями из уретры, симптомами дизурии, признаками воспаления придатка яичка, предстательной железы;
- женщины со слизисто-гнойными выделениями из цервикального канала, симптомами аднексита;
- лица, вступавшие в половой контакт с больным гонореей;
- лица, проходящие обследование на другие ИППП;
- новорожденные с гнойным конъюнктивитом, при выявлении гонорейной этиологии конъюнктивита обследуют родителей.

## Классификация

- По длительности заболевания — свежая (до 2 мес) и хроническая (свыше 2 мес).
  - ◇ В зависимости от выраженности клинических проявлений инфекции свежую гонорею разделяют на острую, подострую и торпидную.
  - ◇ Хроническая гонорея, как правило, имеет торпидное течение с периодическими обострениями.
- Также выделяют латентную гонорею (гонококконосительство), характеризующуюся отсутствием воспалительной реакции при наличии возбудителя на слизистой оболочке.
- Гонококковая инфекция может быть осложненной и неосложненной.
- В зависимости от локализации патологического процесса гонорею подразделяют на генитальную и экстрагенитальную.
- При попадании инфекции в кровоток возможно развитие диссеминированной гонококковой инфекции.

## Диагностика

### Факторы риска

Факторы риска развития заболевания:

- проституция;
- многочисленные и случайные сексуальные связи;
- гомосексуализм;
- редкое использование барьерных методов контрацепции и спермицидов.

## Клинические проявления

Короткий инкубационный период в 3–5 дней. Нередко отмечают хроническое рецидивирующее течение. В основном проявляется в виде: уретрита, цервицита, проктита.

### Основные клинические симптомы

Женщины:

- у большинства манифестация заболевания в конце менструации;
- слизисто-гнойные вагинальные выделения; ■ дизурия; ■ ациклические кровотечения; ■ боли внизу живота, наличие общей реакции (температура, головная боль); ■ диспареуния; ■ боли и выделения из прямой кишки при наличии проктита.

Мужчины:

- выделения из уретры; ■ дизурия; ■ зуд в области уретры; ■ боли в области придатка яичка; ■ боли и выделения из прямой кишки при наличии проктита.

Новорожденные:

- конъюнктивит; ■ сепсис.

### Основные проявления болезни

Женщины:

- цервицит; ■ ВЗОМТ (обычно двустороннее поражение); ■ уретрит; ■ перигепатит; ■ бартолинит.

Мужчины:

- уретрит; ■ эпидидимит.

Мужчины и женщины:

- многоочаговость поражения; ■ фарингит; ■ конъюнктивит; ■ проктит; ■ диссеминированная гонококковая инфекция: артрит, дерматит, эндокардит, менингит.

Дети:

- уретрит; ■ вагинит; ■ конъюнктивит; ■ фарингит; ■ проктит; ■ диссеминированная гонококковая инфекция.

Новорожденные и младенцы:

- офтальмия новорожденных; ■ синдром инфицирования амниотической жидкости; ■ диссеминация гонококковой инфекции.

## Осложнения

Женщины:

- ВЗОМТ; ■ эктопическая беременность; ■ абсцесс бартолиновых желез; ■ пельвиоперитонит; ■ бесплодие.

Мужчины:

- орхоэпидидимит; ■ баланопостит; ■ фимоз; ■ парафимоз; ■ простатит; ■ везикулит; ■ стриктура уретры; ■ лимфаденит; ■ бесплодие.

Мужчины и женщины:

- диссеминированная гонококковая инфекция: артрит, эндокардит, миокардит, перикардит, менингит, синдром Рейтера.

## Показания к обследованию

### Мужчины:

- наличие жалоб на гнойные или слизисто-гнойные выделения из уретры, зуд уретры, симптомы дизурии;
- наличие болей в области придатка яичка;
- наличие болей и выделений из прямой кишки, признаки проктита;
- наличие воспалительных изменений в области наружного отверстия уретры, парауретральных ходов, кожи головки полового члена;
- наличие признаков воспаления предстательной железы.

### Женщины:

- наличие воспалительных заболеваний мочеполовой сферы, слизисто-гнойных выделений из цервикального канала, симптомов уретрита, аднексита, проктита, вульвовагинита, цервицита, ВЗОМТ;
- наличие жалоб на появившиеся субъективные расстройства в области половых органов (зуд, жжение при мочеиспускании, боли внизу живота, бели, кровянистые выделения и пр.);
- наличие эрозий шейки матки;
- страдающие бесплодием, привычными выкидышами, с преждевременными родами в анамнезе;
- направляемые на прерывание беременности.
- Беременных обследуют трижды:
  - ◇ первое обследование проводят при постановке на учет;
  - ◇ второе — при сроке 27–30 нед;
  - ◇ третье — в 36–40 нед.
- После родов на 4–5-е сутки.

Вне указанных сроков обследование беременных проводят по показаниям (появление выделений, субъективные жалобы и т.д.):

- в гинекологических стационарах все женщины, не обследованные до госпитализации, перед назначением антибактериального лечения;
- в родильных домах все роженицы без обменных карт;
- родильницы с осложненным течением послеродового периода, лучше на 5–6-й день после родов.

Новорожденные — с гнойным конъюнктивитом и (или) вульвовагинитом. При подтверждении гонококковой этиологии конъюнктивита и (или) вульвовагинита обследуют родителей.

Дети (девочки) — с симптомами вульвовагинита, вагинита.

### Лица:

- вступавшие в половой контакт с больным гонореей;
- проходящие обследование на другие ИППП;
- с диагностированным трихомониазом, до и после лечения последнего;
- декретированных профессий при проведении обязательных предварительных при поступлении на работу и периодических медицинских осмотров в соответствии с утвержденными регламентирующими документами;
- подвергшиеся сексуальному насилию.

## Лабораторные методы исследования

Методы лабораторной диагностики направлены на:

- выделение *Neisseria gonorrhoeae* из клинического материала;
- обнаружение Аг или нуклеиновой кислоты возбудителя;
- выявление грамотрицательного внутриклеточного диплококка в мазке из уретры мужчины.

Методы лабораторной диагностики

- Микроскопический метод направлен на микроскопию мазков, окрашенных метиленовым синим и по Грамму — основной метод диагностики гонореи. Чувствительность и специфичность у мужчин с симптомами 95–99% и 97–98% соответственно, у лиц без симптомов 69% и 86% соответственно. Метод считают основным и референтным в диагностике гонореи у мужчин. При диагностике гонореи у женщин — чувствительность метода 45–64% для эндоцервикальных проб и 16% — для уретральных.
  - Бактериологический метод применяют для выделения и идентификации *Neisseria*. У мужчин — для подтверждения диагноза. Чувствительность у мужчин с симптомами 94–98%, а у бессимптомных — 84%; специфичность до 100% в зависимости от подтверждающих методов. У женщин этот метод считают основным методом диагностики. Чувствительность метода для эндоцервикальных проб 86–96%, для уретральных — 60–86%; специфичность до 100% в зависимости от подтверждающих методов. Обязательно используют для обследования детей и женщин в менопаузе. Основной метод диагностики при исследовании экстрагенитальных материалов, при этом чувствительность для образцов из глотки 50–70%, конъюнктивы — 70–80%, прямой кишки — 70–85%; специфичность до 100%. Применяют для определения чувствительности к антибиотикам.
  - Молекулярно-биологический метод (полимеразная цепная реакция — ПЦР), NASBA в реальном времени) предусматривает выявление ДНК или РНК возбудителя. Применяют только в качестве скрининга с последующим подтверждением культуральным методом.
  - Иммунологический метод (прямая иммуно-флуоресценция — ПИФ) предусматривает выявление Аг возбудителя. Применяют только в качестве скрининга с последующим подтверждением культуральным методом. Может быть использован для идентификации *Neisseria* в культуре.
  - Серологические методы (реакция связывания комплемента, латексагглютинации, иммунофлуоресценции, иммуноблоттинга и другие) не позволяют отличить текущую инфекцию от перенесенной в прошлом. Поэтому с целью диагностики гонореи серологические реакции не используют.
- Области для взятия основного материала:
- уретра у юношей и взрослых мужчин с или без выделений;

- цервикальный канал шейки матки и уретра у женщин;
- прямая кишка у женщин и мужчин-гомосексуалистов;
- ротоглотка, если имел место орорегенитальный контакт.
- Другие области:
  - ◇ прямая кишка и уретра у женщин, если шейка матки удалена;
  - ◇ материал из органов малого таза при проведении лапароскопии у женщин с ВЗОМТ;
  - ◇ кровь и другие жидкости при диссеминации инфекции (например, гной);
  - ◇ синовиальная жидкость;
  - ◇ аспират из придатка яичка при эпидидимите;
  - ◇ конъюнктивита;
  - ◇ первая порция свободно выпущенной мочи (10–15 мл) у мужчин для метода ПЦР.

## Лечение

### *Показания к консультированию специалиста*

Диагностику и лечение осложненной и хронической гонококковой инфекции, гонореи у беременных, детей и подростков проводят в специализированных учреждениях дерматовенерологического профиля.

### *Порядок действий врача при установленном диагнозе гонореи*

1. Сообщение больному о диагнозе.
2. Представление информации о поведении во время лечения.
3. Сбор полового анамнеза.
4. Выявление и обследование половых контактов проводят в зависимости от клинических проявлений заболевания и предполагаемого срока заражения:
  - ◇ при острых проявлениях заболевания — от 3 дней до 3 мес;
  - ◇ при торпидном и малосимптомном процессе — 6 мес.
5. Выявление бытовых контактов больного проводят:
  - ◇ среди девочек, совместно проживающих на одной жилплощади;
  - ◇ в случае выявления гонореи у ребенка (девочки), посещающего детское дошкольное учреждение, обследуют детей (девочек) и работников группы.
6. В случае выявления гонореи у роженицы или родильницы проводят обследование новорожденного со взятием материала для микроскопии и культурального исследования из вульвы и конъюнктивы обоих глаз. При выявлении гонореи у новорожденного обследуют его родителей.
7. При наличии гонококковой инфекции гениталий, прямой кишки и глотки у детей в постнатальный период необходимо заподозрить сексуальное насилие. Родные братья и сестры инфицированного ре-

**Таблица 2.** Лечение гонореи

	<b>Препарат</b>	<b>Доза и длительность применения</b>
Неосложненная инфекция нижних отделов мочеполового тракта (взрослые, подростки и дети массой свыше 45 кг)	Цефтриаксон или ципрофлоксацин или цефиксим	Внутримышечно по 250 мг однократно  Внутрь по 500 мг однократно  Внутрь в дозе 400 мг однократно
	<b>Альтернативные схемы</b>	
	Спектиномицин или офлоксацин или ломефлоксацин	Внутримышечно 2,0 г однократно  Внутрь в дозе 400 мг однократно  Внутрь 600 мг однократно
Осложненная инфекция нижних отделов мочеполового тракта	Цефтриаксон	Внутримышечно или внутривенно по 1,0 г каждые 24 ч
	<b>Альтернативные схемы</b>	
	Цефотаксим или канамицин или ципрофлоксацин или спектиномицин	Внутривенно в дозе 1,0 г каждые 8 ч  Внутримышечно по 1 млн ЕД каждые 12 ч (препарат не следует назначать при наличии заболеваний органов слуха)  Внутривенно в дозе 500 мг каждые 12 ч  Внутримышечно по 2,0 г каждые 12 ч

Внутривенная или внутримышечная терапия одним из вышеуказанных препаратов продолжается не менее 7 дней. При необходимости возможно применение другого варианта лечения: терапия основным или одним из альтернативных препаратов продолжается не менее 24–48 ч. После разрешения клинической симптоматики лечение продолжают еще в течение 14 сут одним из следующих препаратов:  
ципрофлоксацин — внутрь по 500 мг каждые 12 ч,  
офлоксацин — внутрь по 400 мг каждые 12 ч,  
ломефлоксацин — внутрь по 400 мг каждые 24 ч

**Инфекции, передающиеся половым путем**

С целью профилактики возможной сопутствующей хламидийной инфекции одновременно назначают лечение, используя схемы, как и при хламидийной инфекции.		Осуществляют в соответствии с диагнозом на любом сроке гестации	
Лечение беременных и кормящих матерей	Цефтриаксон или цефотаксим или цефиксим	В дозе 250 мг внутримышечно однократно	Внутривенно по 1,0 г каждые 8 ч
		Внутрь 400 мг однократно	
	<b>Альтернативные схемы</b>		
Конъюнктивит	Спектиномицин или эритромицин или азитромицин	Внутримышечно 2,0 г однократно	Внутрь первые два дня по 400 тыс. ЕД 6 раз/сут, затем по 400 тыс. ЕД 5 раз в сутки (курсовая доза 8,8 млн ЕД) Внутрь 1,0 г однократно
	Цефтриаксон	Внутримышечно в дозе 1,0 г однократно	
	Цефтриаксон или цефотаксим	Внутримышечно по 25–50 мг/кг массы тела (не более 125 мг) или внутривенно 1 раз в сутки в течение 2–3 дней	Внутримышечно 100 мг/кг массы тела однократно
	Серебра нитрат или эритромицин или тетрациклин	Наружно 1% водный раствор однократно 2–3 капли в каждый глаз	Наружно глазная мазь 0,5% однократно Наружно глазная мазь 1% однократно
Профилактика офтальмии у новорожденных			

Фарингит	Цефтриаксон или офлоксацин или ципрофлоксацин или доксициклин	Внутримышечно 250 мг однократно  Внутри в дозе 400 мг однократно  Внутри 500 мг однократно  Внутри 100 мг (первый прием 200 мг) каждые 12 ч, 7 сут
	Цефтриаксон или ципрофлоксацин	Внутримышечно 250 мг однократно  Внутри в дозе 500 мг однократно
	<b>Альтернативные схемы</b>	
	Цефуроксим или цефодизим или ломефлоксацин или азитромицин	Внутримышечно 1,5 г однократно  Внутримышечно 500 мг однократно  Внутри 600 мг внутри однократно  Внутри в дозе 1,0 г однократно
Инфекция у детей массой менее 45 кг	Цефтриаксон	Внутримышечно 125 мг однократно
<b>Альтернативные схемы</b>		
Осложнения неонатальной гонококковой инфекции	Спектиномицин	Внутримышечно из расчета 40 мг/кг (не более 2,0 г) однократно
	Цефтриаксон или цефотаксим	Внутримышечно или внутривенно из расчета 25–50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 7 дней (при менингите — не менее 10–14 дней) Внутримышечно или внутривенно из расчета 25 мг/кг массы тела каждые 12 ч в течение 7 дней (при менингите — не менее 10–14 дней)

Инфекции, передающиеся половым путем



Новорожденные, родившиеся от матерей, больных гонореей	Цефтриаксон или спектиномицин	Внутримышечно из расчета 25–50 мг/кг массы тела (не более 125 мг) однократно Внутримышечно из расчета 40 мг/кг массы тела (не более 2,0 г) однократно
Внимание!	Цефиксим, цефотаксим и цефтриаксон или препараты пенициллиновой группы в анамнезе	Цефтриаксон не назначают пациентам с аллергией на цефалоспорины
Показания к стационарному лечению	Гонорея у детей, беременных, осложненное течение гонококковой инфекции (эндомиетрит, сальпингоофорит, пельвиоперитонит, простатит, эпидидимит, конъюнктивит, поражение сердечно-сосудистой, нервной системы, опорно-двигательного аппарата и т.п.). Продолжительность стационарного лечения определяет характер клинических проявлений и степень тяжести воспалительного процесса и составляет 2–4 нед	
Контроль лечения	Культуральное и микроскопическое исследование по Граму через 7–10 дней после лечения (дальнейшие исследования по показаниям)	
Регистрация	Направляют экстренное извещение в КВД по форме 089/у-кв	
Выявление контактов	Обязательно и важно	

- бенка также должны быть обследованы. О факте сексуального насилия необходимо доложить в правоохранительные органы.
8. Проведение эпидемиологических мероприятий среди контактных лиц (санация эпидемиологического очага) осуществляют совместно с районным эпидемиологом:
    - ✦ осмотр и обследование контактных лиц;
    - ✦ констатация лабораторных данных;
    - ✦ решение вопроса о необходимости лечения, его объеме и сроках наблюдения.
  9. В случае проживания контактных лиц на других территориях посылают наряд-талон в территориальное КВУ.
  10. При отсутствии результатов от лечения рекомендуют учесть следующие возможные причины:
    - ✦ ложноположительный результат исследования;
    - ✦ несоблюдение режима лечения, неадекватная терапия;
    - ✦ повторный контакт с нелеченым партнером;
    - ✦ инфицирование от нового партнера;
    - ✦ инфицирование другими микроорганизмами.

## Обучение пациента

В беседе с пациентами врачу необходимо проявлять терпение, уважение, сострадание и не высказывать осуждения. Эффективная методика общения с больным включает использование терминов, понятных ему, а также заверение пациента в том, что лечение будет обеспечено вне зависимости от его платежеспособности, гражданства, иммиграционного статуса, языка, на котором он говорит, или образа жизни. Обучение пациентов должно быть направлено на осуществление мер по профилактике инфицирования половых партнеров.

## Прогноз

При неадекватной терапии возможно развитие осложнений.

## ГЕНИТАЛЬНАЯ ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Генитальная герпесвирусная инфекция — воспалительное заболевание гениталий, вызванное вирусом простого герпеса 1 или 2 типа.

**МКБ-10:** • **A60** Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (*Herpes simplex*) • **A60.0** Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта • **A60.1** Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки • **A60.2** Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная.

## Эпидемиология

Возбудитель — вирус *Herpes simplex* типа 1 и 2 (HSV-1 и HSV-2) вызывает инфекцию, характеризующуюся пожизненным носительством

вируса и периодическим его размножением, приводящим к развитию клинического рецидива, или протекающую бессимптомно. Частота рецидивирования HSV-2 очень высока (у 98% пациентов).

Пути передачи:

- контактный:
  - ◇ прямой контакт (бытовой, половой);
  - ◇ непрямого контакта (предметы быта, посуда, игрушки, медицинские инструменты);
- воздушно-капельный;
- трансплацентарный (от матери к плоду и при прохождении через родовые пути);
- парентеральный (трансплантация органов и тканей, искусственное оплодотворение инфицированной донорской спермой).

Около 50% первичного генитального герпеса вызывается HSV-1 и передается при орогенитальном контакте. Самозаражение имеющимся HSV-1 (оролабиальным) отмечают очень редко. Возможна бессимптомная передача вируса (особенно HSV-2).

Среди разных контингентов населения существует разная распространенность этого вируса. От 8 до 83% пациенток женских консультаций имеют АТ к вирусу герпеса (серопозитивные). Среди проституток частота выявления АТ — от 75 до 96% и среди доноров крови — от 5 до 18%. У беременных распространенность HSV-2, по данным серологических исследований, проведенных в различных странах мира, колеблется от 6 до 55%, а распространенность HSV-1 — 50–70%. У 75% серопозитивных людей никогда не было никаких симптомов.

Инкубационный период составляет от 1 до 26 дней, в среднем около 7 дней.

## Профилактика

Меры профилактики общие для всех ИППП. Для профилактики развития герпетической инфекции у новорожденных — при первичной клинически выраженной инфекции у матери перед родами (наличие пузырьковых высыпаний в половых путях) показано кесарево сечение.

## Скрининг

Скринингу подлежат пациенты с пузырьковыми или язвенно-эрозивными поражениями гениталий.

## Классификация

Генитальную герпесвирусную инфекцию подразделяют на первичную и вторичную или рецидивирующую. Кроме того, выделяют обычное течение герпесвирусной инфекции (локализованные формы) и формы тяжелого течения на фоне иммунодефицита (распространенные и генерализованные формы).

## Диагностика

### Факторы риска

- Проституция.
- Многочисленные и случайные сексуальные связи.
- Гомосексуализм.
- Редкое использование барьерных методов контрацепции и спермицидов.
- Наличие других ИППП.
- Эрозивно-язвенные поражения гениталий.
- Иммунодефицитные состояния.

### Клинические проявления

#### Первичная инфекция

- Общие явления: лихорадка, симптомы, напоминающие грипп, иногда с менингеальной симптоматикой.
- Клинические проявления на коже и слизистых: эритема, пузырьки, эрозивные и язвенные дефекты на гениталиях, с предшествующим зудом, жжением и болезненностью.
- Дизурия.
- Почти всегда увеличиваются регионарные лимфатические узлы тестоватой консистенции, болезненные.
- Длительность течения заболевания приблизительно 16 дней.

#### Рецидив заболевания

Протекает в более мягкой форме, без общих явлений и с меньшей длительностью, около 7–9 дней.

#### Бессимптомная инфекция

Обычно происходит бессимптомное выделение вируса и его считают важным для распространения инфекции.

#### Неонатальный герпес

- Редкая, но серьезная угроза для здоровья ребенка.
- Антенатальное инфицирование встречается редко.
- Вирусом герпеса новорожденные чаще инфицируются во время прохождения через родовые пути матери.
- У новорожденных, рожденных от матерей с первичной инфекцией, возникшей непосредственно перед родами, риск развития заболевания увеличивается (более 50%), независимо от того, протекала ли у матери инфекция бессимптомно или имелась симптоматика.
- Клиническая картина может развиться сразу после рождения ребенка, но может и спустя 4–6 нед после родов.

#### Клинические проявления герпетической инфекции у новорожденных

- Генерализованная герпетическая инфекция с поражением печени, ЦНС и других органов с/без кожных поражений (инкубационный период около 1 нед).

- Изолированное поражение ЦНС без кожных или висцеральных проявлений (инкубационный период 2–4 нед).
- Поражения кожи, конъюнктивы и слизистой полости рта без вовлечения ЦНС или внутренних органов (инкубационный период 1–3 нед). Новорожденные только с кожными поражениями могут дать неврологические осложнения, поэтому такие дети должны получать парентерально ацикловир.
- Постнатальное заражение HSV встречаются редко, но возможно при первичном контакте с матерью или иным лицом, больным герпетической инфекцией.

### **Осложнения**

- Экстрагенитальный герпес с поражением носоглотки, офтальмогерпес.
- Генерализованная герпесвирусная инфекция.
- У беременных генитальная герпесвирусная инфекция может обусловить риск возникновения неонатального менингита у плода при прохождении через инфицированные герпетическими высыпаниями родовые пути матери.

### **Лабораторные методы исследования**

Методы лабораторной диагностики

- Прямая иммунофлюоресценция (ПИФ) — выявление Ag вируса при обработке материала специфическими флюоресцирующими АТ.
- Молекулярно-биологические методы (ПЦР в реальном времени) — выявление ДНК-вируса.
- Выделение вируса в культуре клеток.
- Серологическая диагностика (иммуно-ферментный анализ (ИФА)) не имеет решающего значения (около 90% населения России серопозитивны). Для установления факта первичной инфекции у беременных необходимо определение IgG, IgM и определение индекса avidности IgG. Об острой, впервые возникшей инфекции говорит наличие низкоавидных АТ (индекс avidности ниже 30%).

Материал для исследования — содержимое пузырьков и/или отделяемое с эрозивно-язвенной поверхности проявлений на коже и слизистых, при бессимптомных формах — соскоб эпителия уретры и/или цервикального канала. Для серологического исследования берут кровь из вены.

Взятие материала необходимо осуществлять в период выделения вируса: при первичном инфицировании оно продолжается около 12 дней, при рецидивах — около 5 дней.

### **Лечение**

#### **Показания к консультированию специалиста**

При развитии осложнений требуется консультация смежных специалистов.

**Таблица 3.** Лечение генитальной герпесвирусной инфекции

	<b>Препарат</b>	<b>Доза и длительность применения</b>
Первичная инфекция: дети; подростки и взрослые	Ацикловир Ацикловир или фамцикловир или валацикловир	Внутрирь по 20 мг/кг/день (максимум 200 мг) 4 раза в день в течение 5–7 дней Внутрирь по 200 мг 5 раз/сут 5 дней или внутрирь по 400 мг 3 раза в день 5–7 дней Внутрирь по 250 мг 3 раза в день 5–7 дней Внутрирь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней
Рецидивирующая инфекция (обострение): дети; подростки и взрослые	Нет данных по использованию ацикловира, хотя эффективность и безопасность не отличается от лечения у взрослых Фамцикловир или валацикловир или ацикловир	Внутрирь по 125 мг 2 раза в сутки 5 дней Внутрирь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней Внутрирь по 400 мг 3 раза в сутки 5 дней
<b>Внимание!</b>	Для пациентов с иммунодефицитом	требуется более интенсивная терапия: препарат вводят внутривенно или его доза при применении внутрирь повышается в 2–4 раза

Инфекции, передающиеся половым путем

Беременные	<p>При наличии клинических проявлений герпесвирусной инфекции лечение обязательно и проводят по схемам, указанным выше.</p> <p>Применение противовирусных препаратов при беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости приема этих препаратов в период лактации требуется прерывание грудного вскармливания.</p> <p>При диссеминированных и генерализованных формах герпетической инфекции (энцефалиты, гепатиты и пр.) у беременных используют исключительно ацикловир.</p> <p>Кесарево сечение в качестве профилактики неонатального герпеса показано только при наличии герпетических высыпаний на гениталиях или при первичном клиническом эпизоде у матери в течение последнего месяца беременности. В остальных случаях возможно естественное родоразрешение</p>
Новорожденные	Ацикловир  В дозе 45–60 мг/кг/день внутривенно каждые 8 ч, длительностью 14–21 день
Длительная супрессивная терапия: дети; подростки и взрослые	<p>Нет данных</p> <p>Ацикловир или фамцикловир или валацикловир</p> <p>Внутри по 400 мг 2 раза в день ежедневно</p> <p>Внутри в дозе 250 мг 2 раза в день ежедневно</p> <p>Внутри по 500 мг 1 раз в день ежедневно или по 250 мг 2 раза в день</p>
Регистрация	Направляют экстренное извещение в КВД по форме 089/у-кв
Выявление контактов	Партнеры должны быть осмотрены и обследованы и при наличии у них проявлений герпеса — пролечены

## *Порядок действий врача при установленном диагнозе генитальной герпесвирусной инфекции*

1. Сообщение больному о диагнозе.
2. Представление информации о поведении пациента. Генитальный герпес — рецидивирующая и неизлечимая инфекция. Поэтому консультирование считают основной частью ведения больных. Все пациенты, имеющие генитальный герпес, и их сексуальные партнеры должны знать о своем хроническом заболевании.
3. Консультирование пациентов с генитальным герпесом.
  - ❖ Необходимо объяснить сущность заболевания, акцентируя внимание на рецидивирующем характере болезни, частом бессимптомном течении и половом пути передачи. Половой путь передачи возможен при бессимптомном течении, при отсутствии каких-либо повреждений. В этом случае необходимо обсудить с пациентом меры по предотвращению заражения.
  - ❖ Информируйте пациента о том, что в период высыпаний необходимо воздержаться от половой жизни и сообщить своему сексуальному партнеру о наличии у себя генитального герпеса. Во время сексуальных отношений с новым сексуальным партнером необходимо использовать презерватив.
  - ❖ Презервативы недостаточно эффективны для профилактики передачи герпесвирусной инфекции, так как возможна и иная локализация повреждений или бессимптомное течение, а также высок риск передачи инфекции орогенитальным путем. С пациентом нужно обсудить другие методы безопасного секса.
  - ❖ При рекомендации моногамным парам длительно использовать презервативы необходимо взвешивать все «за» и «против».
  - ❖ Обсудите риск развития инфекции у новорожденных со своими пациентами, в том числе с мужчинами. Женщинам, имеющим генитальный герпес, необходимо посоветовать сообщать об этом при постановке на учет по беременности, что обеспечит наблюдение (особенно за течением герпетической инфекции) в течение всей беременности.
  - ❖ Пациентам с первичным эпизодом генитального герпеса необходимо советовать провести кратковременную противовирусную терапию, позволяющую сократить длительность периода высыпаний, а также проведение длительной супрессивной противовирусной терапии, сокращающей количество рецидивов.
  - ❖ Последующее консультирование пациентов с генитальным герпесом — важный этап ведения больных.
4. Сбор полового анамнеза.
5. Выявление и обследование половых контактов проводится в зависимости от клинических проявлений заболевания и предполагаемого срока заражения — от 15 дней до 6 мес. Пациент с генитальным



герпесом должен информировать своего сексуального партнера о диагнозе для того, чтобы тот знал о риске в случае инфицирования и смог помочь партнеру в случае, если заболевание развилось.

## Обучение пациента

Обучение пациентов должно быть направлено на осуществление мер по профилактике инфицирования половых партнеров.

## Прогноз

При неадекватной терапии возможно развитие осложнений.

## ТРИХОМОНИАЗ

Трихомониаз — воспалительное заболевание мочеполовых органов, обусловленное простейшими одноклеточными паразитами *Trichomonas vaginalis*, относящиеся к классу жгутиковых.

**МКБ-10: A59 • Трихомониаз A59.0 • Урогенитальный трихомониаз A59.1 • Трихомониаз других локализаций A59.2 • Трихомониаз неуточненный.**

## Эпидемиология

Частота трихомонадной инфекции в структуре уретрогенных ИППП составляет около 10%. Возбудитель трихомониаза — *Trichomonas vaginalis*, представляющая собой одноклеточный микроорганизм грушевидной формы величиной от 8 до 24 мкм со жгутиками и ундулирующей мембраной, обеспечивающей способность к активному передвижению.

Половой путь передачи считают доминирующим, возможно заражение новорожденных девочек при прохождении родовых путей больной матери, а также непрямым половым и бытовым путем через перчатки, клеенки, судна и другие предметы туалета. К факторам, способствующим трихомонадной инвазии, относят изменение рН влагалища и гормональные нарушения. Наибольшую опасность представляют пациентки с вялотекущим воспалительным процессом.

Трихомонады преимущественно локализуются в местах, покрытых плоским эпителием. У женщин в основном они поражают влагалище с развитием трихомонадного вульвовагинита. При попадании в уретру или канал шейки матки они могут распространяться по протяжению слизистой оболочки и через межклеточные пространства на субэпителиальный слой, где вызывают воспалительную реакцию. У женщин в воспалительный процесс вовлекаются также большие вестибулярные и парауретральные железы. Иногда присутствие трихомонад в мочеполовых органах не сопровождается какими-либо симптомами. Без лечения процесс может продолжаться неопределенно долго.

Инкубационный период варьирует от 3 дней до 1 мес и в среднем составляет 1–12 дней.

## Профилактика

Аналогична другим инфекциям, передаваемым половым путем.

## Скрининг

Обследование пациенток с жалобами на зуд, жжение, диспареунию, дизурические явления, пенистые желтые выделения

## Классификация

Выделяют неосложненный и осложненный трихомоноз. По клиническому течению различают: свежий трихомоноз до 2 мес (острая, подострая и торпидные формы) и хронический трихомоноз.

## Диагностика

### Факторы риска

- Проституция.
- Многочисленные и случайные сексуальные связи.
- Гомосексуализм.
- Редкое использование барьерных методов контрацепции и спермицидов.

### Клинические проявления

- Выделения желто-зеленые, пенистые, с неприятным запахом.
  - Зуд.
  - Кольпит и цервицит.
  - Иногда проявления уретрита.
- У 10–50% женщин заболевание протекает бессимптомно.

### Физикальное обследование

При осмотре выявляют очаговую гиперемию вульвы, стенок влагалища и шейки матки, пенистые выделения, pH вагинального содержимого > 4,5.

### Осложнения

- Абсцесс бартолиновых желез.
- Метроэндометрит.
- Сальпингоофорит.
- Параметрит.
- Пельвиоперитонит.
- У беременных — преждевременное излитие околоплодных вод и роды.

### Лабораторные методы исследования

- Микроскопический метод — основной. При микроскопии нативного (влажного) препарата обнаруживают подвижные трихомонады. В ряде

случаев возможно использование мазков, окрашенных метиленовым синим или по Романовскому—Гимзе. При просмотре окрашенных мазков возможны ложноположительные результаты.

- Культуральный метод — посев на селективные среды для обнаружения подвижных трихомонад. Используют для дополнения к микроскопическому методу и в качестве основного при выявлении трихомонад у детей и у мужчин.
- Молекулярно-биологические методы (ПЦР) активно изучают. Возможно их практическое применение.
- Иммунолюминесцентные методы (ПИФ) не рекомендовано использовать.

## Лечение

### *Порядок действий врача при установленном диагнозе трихомониаза*

1. Сообщение больному о диагнозе.
2. Предоставление информации о поведении пациента во время лечения.
3. Сбор полового анамнеза.
4. Выявление и обследование половых контактов проводят в зависимости от клинических проявлений заболевания и предполагаемого срока заражения — от 3 дней до 6 мес.
5. Выявление и обследование бытовых контактов проводят:
  - ◇ у детей (девочек), совместно проживающих на одной жилплощади;
  - ◇ в случае выявления трихомониаза у ребенка (девочки), посещающего детское дошкольное учреждение, осматривают и при необходимости обследуют детей и работников группы.
6. В случае выявления трихомониаза у роженицы или родильницы проводят обследование новорожденной девочки.
7. Проведение эпидемиологических мероприятий среди контактных лиц (санация эпидемиологического очага):
  - ◇ осмотр и обследование контактных лиц;
  - ◇ констатация лабораторных данных;
  - ◇ решение вопроса о необходимости лечения, его объеме и сроках наблюдения.
8. В случае проживания контактных лиц на других территориях посылают наряд-талон в территориальное КВУ.
9. При отсутствии результатов от лечения рекомендовано учесть следующие возможные причины:
  - ◇ ложноположительный результат исследования;
  - ◇ несоблюдение режима лечения, неадекватная терапия;
  - ◇ повторный контакт с нелеченым партнером;
  - ◇ инфицирование от нового партнера;
  - ◇ инфицирование другими микроорганизмами.

**Таблица 4.** Лечение трихомоноза

	<b>Препарат</b>	<b>Доза и длительность применения</b>
Несложненная инфекция	<b>Вне беременности</b>	
	Орнидазол или тинидазол	Внутри 1,5 г однократно перед сном  Внутри 2,0 г однократно перед сном
	<b>Альтернативные схемы</b>	
	Орнидазол или метронидазол	Внутри по 500 мг каждые 12 ч в течение 5 дней  В дозе 500 мг каждые 12 ч, курсом 7 дней
Осложненная инфекция	Орнидазол	По 500 мг каждые 12 ч в течение 10 дней
	<b>Альтернативные схемы</b>	
Лечение детей	Метронидазол или тинидазол	По 500 мг каждые 6 ч, в течение 7 дней  Внутри в дозе 2,0 г 1 раз в сутки в течение 3 дней
	Возможно одновременное применение местнодействующих протистцидных и противовос- палительных препаратов	
	Метронидазол или орнидазол	Интравагинально по 500 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней  Суточная доза 25 мг/кг массы тела, назначают в один прием на ночь
	<b>Альтернативные схемы</b>	
	Метронидазол	По 0,25 г в течение 7 дней От 1 года до 6 лет — 1/3 таблетки внутри 2–3 раза в сутки; 6–10 лет — по 125 мг внутри 2 раза в сутки; 11–15 лет — по 250 мг внутри 2 раза в сутки

Инфекции, передающиеся половым путем

Лечение беременных (со II триместра)	Орнидазол или тинидазол	Внутри в дозе 1,5 г однократно перед сном  Внутри 2,0 г однократно перед сном
Важно	Следует с осторожностью назначать метронидазол и тинидазол на последних сроках беременности, непосредственно перед родами и в период лактации в связи с возможным проявлением мутагенных и канцерогенных эффектов	
Контроль излеченности	Через 10–14 дней после окончания лечения, далее по показаниям	
Лечение партнера	Партнер проходит обследование на трихомонады и на другие ИППП и лечится, даже если <i>Trichomonas vaginalis</i> у него не обнаружены	
Выявление контактов	Необходимо	
Регистрация	Направляют экстренное извещение в КВД по форме 089/у-кв	

## Обучение пациента

Обучение пациентов должно быть направлено на осуществление мер по профилактике инфекций, передаваемых половым путем, и по профилактике инфицирования половых партнеров.

## Прогноз

При неадекватной терапии возможно развитие осложнений.

## ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Хламидийная инфекция — заболевание, относящееся к группе инфекций, передаваемых половым путем, вызванная *Chlamydia trachomatis*.

**МКБ-10:** • **A55** Хламидийная лимфогранулема (венерическая) • **A56** Другие хламидийные болезни, передающиеся половым путем • **A56.0** Хламидийные инфекции нижнего отдела мочеполового тракта • **A56.1** Хламидийные инфекции малого таза • **A56.2** Хламидийная инфекция мочеполового тракта неуточненная • **A56.3** Хламидийная инфекция аноректальной области • **A56.4** Хламидийный фарингит • **A56.8** Хламидийные инфекции, передающиеся половым путем, другой локализации.

## Эпидемиология

Для хламидийной инфекции характерна многоочаговость поражения с вовлечением в воспалительный процесс органа половой сферы, а иногда суставов, органов зрения и респираторного тракта. Урогенитальная хламидийная инфекция — наиболее распространенная инфекция, передающаяся половым путем (ИППП). Хламидийная инфекция в структуре всех ИППП занимает одно из первых мест. Этому способствует раннее начало половой жизни, свободные сексуальные отношения, недостаток знаний о возможных осложнениях, коммерциализация сферы сексуальных отношений.

Возбудитель *Chlamydia trachomatis*.

Пути передачи:

- половой контакт;
  - вертикальный (от матери ребенку в родах) или антенатально.
- Инкубационный период — от 5–7 дней до 6 нед.

Бессимптомную инфекцию отмечают, в зависимости от локализации, с частотой до 80%.

## Профилактика

Меры профилактики общие для всех ИППП (см. раздел Гонорея).

## Скрининг

Обследованию на хламидийную инфекцию подлежат:

- Мужчины со слизистыми или слизисто-гнойными выделениями из уретры, симптомами дизурии.

- Женщины со слизисто-гнойными выделениями из цервикального канала, симптомами аднексита, бесплодием.
- Лица, вступавшие в половой контакт с больным хламидийной инфекцией.
- Лица, проходящие обследование на другие ИППП.
- Новорожденные от матерей, перенесших хламидийную инфекцию во время беременности.

## **Диагностика**

### *Факторы риска*

- Проституция.
- Многочисленные и случайные сексуальные связи.
- Ранее перенесенные ИППП.
- Контакт с больным хламидийной инфекцией или с синдромом уретрита/цервицита.

### *Клинические проявления*

- У женщин — слизистые или слизисто-гнойные выделения из половых путей, межменструальные или посткоитальные кровянистые выделения, боли внизу живота.
- У мужчин — симптомы уретрита. Нередко отмечают хроническое течение.

#### **Основные клинические симптомы**

##### **Женщины:**

- чаще протекает бессимптомно; ■ выделения из половых путей; ■ дизурия (при исключении иной инфекции мочевого тракта); ■ боли внизу живота; ■ нерегулярные кровянистые выделения из половых путей; ■ диспареуния.

##### **Мужчины:**

- выделения из уретры; ■ дизурия; ■ зуд при мочеиспускании; ■ боли в придатке яичка.

##### **Дети:**

- конъюнктивит у новорожденных; ■ пневмония у детей первых 6 мес жизни.

#### **Основные проявления болезни**

##### **Женщины:**

- цервицит; ■ ВЗОМТ; ■ уретрит; ■ перигепатит.

##### **Мужчины:**

- уретрит; ■ эпидидимит.

##### **Мужчины и женщины:**

- проктит; ■ конъюнктивит; ■ синдром Рейтера; ■ венерическая лимфогранулема.

##### **Дети:**

- уретрит; ■ вульвовагинит; ■ проктит; ■ конъюнктивит; ■ венерическая лимфогранулема.

Новорожденные и младенцы:

- конъюнктивит у новорожденных; ■ пневмония у детей первых 6 мес жизни.

### Осложнения

Женщины:

- ВЗОМТ; ■ синдром хронических тазовых болей; ■ перигепатит; ■ бесплодие; ■ эктопическая беременность; ■ конъюнктивит; ■ синдром Рейтера.

Мужчины:

- орхоэпидидимит; ■ простатит; ■ синдром Рейтера; ■ конъюнктивит; ■ бесплодие (редко).

### Лабораторные методы исследования

Методы лабораторной диагностики

- Прямая иммунофлуоресценция (ПИФ) — метод относительно прост и доступен практически любой лаборатории. Чувствительность и специфичность метода зависят от качества используемых люминесцирующих АТ. Из-за возможности получения ложноположительных результатов метод ПИФ не может быть использован при судебно-медицинской экспертизе. Кроме того, этот метод не рекомендуется для исследования материалов, полученных из носоглотки и прямой кишки.
- Культуральный метод — посев на клеточные культуры, считают приоритетным для лабораторной диагностики хламидийной инфекции, особенно для судебно-медицинской экспертизы, он более специфичный, чем ПИФ, незаменим при определении излеченности хламидиоза, так как другие методы могут давать искаженные результаты. Однако чувствительность метода остается низкой (в пределах 40–60%).
- Иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления Аг ввиду низкой чувствительности редко используют для диагностики.
- Методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) относят к высоко специфичным и чувствительным, могут быть использованы для скрининга, особенно для исследования клинических материалов, полученных неинвазивным путем (моча, эякулят). Специфичность методов 100%, чувствительность — 98%. Эти методы не требуют сохранения жизнеспособности возбудителя, однако необходимо соблюдать строгие требования к условиям транспортировки клинического материала, что может существенно повлиять на результат анализа. К этим методам относят ПЦР и ПЦР в реальном времени. Новый и перспективный метод NASBA (Nucleic Acid Based-Amplification) в реальном времени позволяет определить жизнеспособный возбудитель и заменить культуральный метод.
- Серологические методы (микробиоиммунофлуоресцентные, иммуноферментные) имеют ограниченную диагностическую ценность и не



могут быть использованы для постановки диагноза урогенитальной хламидийной инфекции и, тем более, для контроля излеченности. Обнаружение IgM АТ может быть использовано для диагностики пневмонии у новорожденных и детей первых 3 мес жизни. При обследовании женщин с ВЗОМТ, бесплодием диагностически значимо обнаружение нарастания титра IgG АТ в 4 раза при исследовании парных сывороток крови. Увеличение уровня IgG АТ к хламидиям (к серотипу венерической лимфогранулемы) считают основанием для обследования пациентки с целью исключения венерической лимфогранулемы.

Проведение теста для определения чувствительности хламидий к антибиотикам нецелесообразно.

Взятие клинических образцов проводят:

- у женщин пробы берут из цервикального канала (методы диагностики: культуральный, ПИФ, ПЦР, ИФА) и/или уретры (культуральный метод, ПИФ, ПЦР, ИФА) и/или влагалища (ПЦР);
- у мужчин пробы берут из уретры (культуральный метод, ПИФ, ПЦР, ИФА) или исследуют первую порцию мочи (ПЦР, ЛЦР). Пациент должен воздержаться от мочеиспускания в течение 2 ч до взятия образца;
- у инфицированных новорожденных пробы берут с конъюнктивы нижнего века и из носоглотки; исследуют также отделяемое вульвы у девочек.

Техника взятия материала зависит от применяемых методов.

## Лечение

### *Показания к консультированию специалиста*

При развитии осложнений требуется консультация смежных специалистов.

### *Порядок действий врача при установленном диагнозе хламидийной инфекции*

1. Сообщение больному о диагнозе.
2. Представление информации о поведении во время лечения.
3. Сбор полового анамнеза.
4. Выявление и обследование половых контактов проводят в зависимости от клинических проявлений заболевания и предполагаемого срока заражения — от 15 дней до 6 мес.
5. В случае выявления хламидиоза у роженицы, родильницы или беременной, не получившей своевременного лечения, проводят обследование новорожденного с взятием материала из конъюнктивальных мешков обоих глаз. При выявлении хламидийной инфекции у новорожденного обследуют его родителей.
6. При наличии хламидийной инфекции гениталий, прямой кишки и глотки у детей в постнатальный период необходимо заподозрить

**Таблица 5.** Лечение хламидийной инфекции

	<b>Препарат</b>	<b>Доза и длительность применения</b>
Неосложненная инфекция нижних отделов мочеполовых органов у подростков и взрослых (исключая беременных женщин и кормящих матерей)	Азитромицин или доксициклин или джозамицин	Внутрь 1,0 г однократно Внутрь 100 мг 2 раза в сутки (первый прием в дозе 200 мг) в течение 7–10 дней. Внутрь 1 г однократно, затем по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней
	<b>Альтернативные схемы</b>	
Инфекция верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов у подростков и взрослых (исключая беременных женщин и кормящих матерей)	Эритромицин или спирамицин или офлоксацин или рокситромицин или ломефлоксацин или кларитромицин  Схемы лечения, как и при неосложненной инфекции	Внутрь по 500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней Внутрь по 3 млн ЕД 3 раза в сутки 10 дней Внутрь по 200 мг 2 раза в сутки, курсом 10 дней Внутрь по 150 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней Внутрь по 600 мг 1 раз в сутки в течение 7–10 дней Внутрь по 250 мг 2 раза в течение 7 дней  Длительность курса лечения не менее 14 дней

Инфекции, передающиеся половым путем

Хламидиоз у новорожденных и младенцев: первая неделя жизни: - масса < 2000 г; - масса > 2000 г; от 1 нед до 1 мес жизни	Эритромицин Эритромицин Эритромицин	По 20 мг/кг/сут внутрь в равных дозах не менее 14 дней По 30 мг/кг/сут внутрь в равных дозах не менее 14 дней В дозе 40 мг/кг/сут внутрь в равных дозах не менее 14 дней
	Эритромицин	Внутри по 50 мг/кг массы тела 4 раза в сутки в течение 10–14 дней
<b>Альтернативные схемы</b>		
Хламидиоз у детей: до 9 лет (массой тела менее 45 кг);  старше 9 лет (массой более 45 кг)	Азитромицин или сульфаметоксазол	12–15 мг/кг (максимальная доза 1 г) внутрь однократно  В дозе 75 мг/кг в день (максимальная доза 1 г) в течение 10 дней
	Эритромицин или доксициклин или азитромицин или сульфаметоксазол	Применяют по схемам лечения взрослых  Внутри по 100 мг 2 раза в сутки (первый прием 200 мг) в течение 7–10 дней Внутри 1,0 г однократно  По 75 мг/кг/день (максимальная доза 1 г), курсом 10 дней
	Эритромицин или амоксциллин или доксициклин	Внутри по 500 мг 4 раза в сутки в течение 7–10 дней  Внутри по 500 мг каждые 8 ч, длительностью 7–10 дней
	Эритромицин или доксициклин	Внутри по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней
	Эритромицин или доксициклин	Внутри по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней
<b>Альтернативные схемы</b>		
Хламидиоз у беременных и кормящих матерей	Азитромицин или спирамицин	Внутри 1,0 г однократно  Внутри в дозе 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней

Внимание!	Эритромицин противопоказан во время беременности. Считалось ранее, что азитромицин, джозамицин, спирамицин необходимо осторожно назначать беременным, однако имеются данные многих экспертов о безопасности применения этих препаратов во время беременности. Лечение беременных проводят, начиная со II триместра беременности.
Осложненная инфекция	При развитии осложнений (воспалительный процесс органов малого таза, болезнь Рейтера и т.п.) лечение проводят в специализированных стационарах дерматовенерологического и акушерско-гинекологического профили. Продолжительность стационарного лечения определяется характер клинических проявлений и степень выраженности воспалительного процесса и составляет от 2 до 6 нед.
Контроль излеченности	Рекомендуется через 4 нед после лечения. Рекомендуемый метод — культуральный и ПЦР.
Регистрация	Направляют экстренное извещение в КВД по форме 089/у-кв
Выявление контактов	Обязательно и важно

сексуальное насилие. Следует иметь в виду, что перинатально полученные *C. trachomatis* могут персистировать у ребенка до 3-летнего возраста. Родные братья и сестры инфицированного ребенка также должны быть обследованы. О факте сексуального насилия необходимо доложить в правоохранительные органы.

7. Проведение эпидемиологических мероприятий среди контактных лиц (санация эпидемиологического очага) осуществляют совместно с районным эпидемиологом:
  - ◇ осмотр и обследование контактных лиц;
  - ◇ констатация лабораторных данных;
  - ◇ решение вопроса о необходимости лечения, его объеме и сроках наблюдения.
8. В случае проживания контактных лиц на других территориях посылается наряд-талон в территориальное КВУ.
9. При отсутствии результатов от лечения рекомендуется учесть следующие возможные причины:
  - ◇ ложноположительный результат исследования;
  - ◇ несоблюдение режима лечения, неадекватная терапия;
  - ◇ повторный контакт с нелеченым партнером;
  - ◇ инфицирование от нового партнера;
  - ◇ инфицирование другими микроорганизмами.

### Обучение пациента

Обучение пациентов должно быть направлено на профилактику распространения инфекции.

### Прогноз

При неадекватном лечении возможно развитие осложнений.

## ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Папилломавирусная инфекция (генитальные бородавки) вызвана вирусом папилломы человека.

**МКБ-10: • А63** Другие болезни, передающиеся преимущественно половым путем, не классифицированные в других рубриках • **А63.8** Другие уточненные заболевания, передающиеся преимущественно половым путем.

### Эпидемиология

Возбудитель — вирус папилломы человека (ВПЧ) — мелкий вирус, содержащий двунитовую ДНК. Типы ВПЧ высокого онкогенного риска: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Вирусами низкого онкогенного риска остаются 5 типов ВПЧ — 6, 11, 42, 43, 44.

ВПЧ считают причиной как доброкачественных, так и злокачественных новообразований многослойного плоского эпителия или слизистых оболочек.

Пути передачи — контактный, в том числе половой. Вирус может передаваться от матери к ребенку в родах.

Перинатальную передачу папилломавирусной инфекции во время родов отмечают редко. Клинически перинатальная инфекция обычно проявляется в течение 2 лет. Наличие генитальных бородавок у детей старше 18 мес, особенно старше 2 лет, должно указывать на возможность совершения сексуального насилия. ВПЧ определяют как в поврежденных тканях, так и в неизменном эпителии. В 80% случаев при неизменной шейке матки выявляют ВПЧ 16-го типа. Среди молодых женщин (средний возраст 22,9 лет) ВПЧ определяют у 33%. Наиболее часто этот вирус выявляют в цервикальном канале шейки матки и вульве (46%). В большинстве случаев причиной инфекции служит ВПЧ 16-го и 18-го типов. Далеко не у всех женщин, инфицированных онкогенными типами ВПЧ, в том числе и 16-х, 18-х типов, развивается клинически выраженное заболевание, переходящее в рак шейки матки.

Инкубационный период — 2–3 мес для наружных бородавок, точно не установлен (годы) при предраке и раке.

## Профилактика

Профилактика общая для всех инфекций, передаваемых половым путем.

## Скрининг

Женщины старше 35 лет с патологией шейки матки.

## Диагностика

### *Факторы риска*

- Возраст старше 35 лет.
- Патология шейки матки.
- ИППП в анамнезе.
- Проституция.

### *Клинические проявления*

- Развитие на коже и/или слизистых оболочках аногенитальной области экзофитных разрастаний, похожих на цветную капусту; ороговевающих, возвышающихся над уровнем кожи узелков. Иногда они могут служить причиной кровотечений, зуда, выделений.
- У женщин частая локализация — шейка матки. Нередко поражаются одновременно несколько участков (например, шейка матки, влагалище, вульва и т.д.).
- Размеры и количество бородавок различные.
- Бородавки могут увеличиваться в размерах и количестве во время беременности.
- Наружные клинические проявления редко малигнизируются.

- Только некоторые типы ВПЧ вызывают цервикальный и аноректальный рак, а также рак вульвы и полового члена.

### **Дифференциальная диагностика**

- Контагиозный моллюск.
- Микропапилломатоз половых губ.
- Жемчужные папулы полового члена.
- Себорейный кератоз.
- Интрадермальный невус.
- *Cancer in situ*.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией часто имеют аногенитальные бородавки, плохо поддающиеся терапии.

### **Осложнения**

Рак шейки матки.

### **Лабораторные методы исследования**

Методы лабораторной диагностики

- Для выявления вируса используют исключительно молекулярно-биологические методы диагностики (ПЦР, ПЦР в реальном времени, ПЦР с использованием гибридной ловушки и др.) с типированием онкогенных и неонкогенных типов.
- Для выявления малигнизации — цитологическое и гистологическое исследование.  
Взятие клинического материала
- При бессимптомных формах — соскоб эпителия уретры и/или цервикального канала для выявления онкогенных типов вируса папилломы человека.
- При выявлении онкогенных типов вируса папилломы человека обязательно проводят цитологическое исследование с установлением степени дисплазии эпителия.
- При локализации бородавок на шейке матки проводят кольпоскопию, а при локализации в области наружного отверстия мочеиспускательного канала — уретроскопию.
- Если имеются наружные генитальные бородавки, то типирование ВПЧ не проводят.
- Серологическое исследование не проводят.
- Для визуализации субклинических проявлений папилломавирусной инфекции на коже и слизистых используют метод выявления повреждений с помощью уксусной кислоты: 5% уксусную кислоту наносят на кожу гениталий или шейки матки, через 3–5 мин можно обнаружить субклинические повреждения в виде побелевших участков. Пациентам с клинически видимыми повреждениями данную методику не проводят.

## Лечение

### Показания к консультированию специалиста

При развитии осложнений требуется консультация смежных специалистов. При подозрении на малигнизацию — консультация онколога.

### Порядок действий врача при установленном диагнозе папилломавирусной инфекции

1. Сообщение больному о диагнозе.
2. Представление информации о рекомендуемом режиме во время лечения.
3. Сбор полового анамнеза.
4. К выявлению и обследованию привлекают всех половых партнеров заболевшего.
5. Проведение эпидемиологических мероприятий среди контактных лиц:
  - ✦ осмотр и обследование контактных лиц;
  - ✦ констатация лабораторных данных;
  - ✦ решение вопроса о необходимости лечения, его объеме и сроках наблюдения.
6. При выявлении у женщин в цервикальном канале вируса папилломы человека высокого онкогенного риска необходимо 1 раз в год проводить кольпцитологическое исследование, а при выявлении дисплазии шейки матки III степени или рака шейки матки — наблюдение и лечение у онкогинеколога.
7. При отсутствии результатов от лечения рекомендовано учитывать следующие возможные причины:
  - ✦ несоблюдение режима лечения, неадекватная терапия;
  - ✦ рецидив заболевания.

### Обучение пациента

Обучение пациентов методам профилактики ИППП.

### Прогноз

Возможна персистенция вируса без развития рака шейки матки, а также элиминация вируса без лечения. Однако при длительной персистенции одного и того же генотипа с повышенной онкогенной активностью вируса, при интеграции вируса в геном клетки человека в сочетании с дисплазией шейки матки возможно развитие рака шейки матки.

## УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

Урогенитальный кандидоз — поражение слизистых урогенитального тракта (вульвы, влагалища, уретры) дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

**МКБ-10:** • **V37** Кандидоз • **V37.3** Кандидоз наружных половых органов и влагалища • **V37.4** Кандидоз других урогенитальных локализаций.



Таблица 6. Лечение папилломавирусной инфекции

	Препарат	Доза и длительность применения
Нет методов терапии, эффективно подавить активность ВПЧ на некоторое время, однако бородавки склонны к рецидивированию. Считают, что удаление генитальных бородавок уменьшит риск передачи вируса, а также влияет на риск злокачественного перерождения, однако полностью не исключает оба этих варианта		
Небольшие наружные генитальные и перианальные бородавки и интраэпителиальные повреждения шейки матки	Криотерапия или подофиллотоксин	0,5% раствор или гель. Наносить на бородавки (не соприкасаясь с окружающей кожей) каждые 12 ч в течение 3 дней каждой недели, цикл можно повторять только до 7 нед (суммарная доза препарата не должна превышать 0,5 мл). Протиповопоказан во время беременности, для лечения шейки матки, наружного отверстия мочеиспускательного канала, влагалища и анального отверстия. Более эффективен, чем подофиллин
или подофиллин		10–25% раствор. Наносить на бородавки (не соприкасаясь с окружающей кожей), смыть через 1–4 ч. Можно повторять дважды с недельным интервалом (суммарная доза 1–2 мл). Часто возникают местные реакции: эритема, отек, локальные боли, жар, зуд, уплотнение. Протиповопоказан во время беременности, для лечения шейки матки, наружного отверстия мочеиспускательного канала, влагалища и анального отверстия. Эффективность лечения 23–78%
или трихлоруксусная кислота		50–80% раствор. Наносить еженедельно, смывать не обязательно. Может вызывать изъязвления

Обширные генитальные бородавки, включая поражение влагалища, цервикального канала шейки матки и наружного отверстия мочеиспускательного канала	Лазеродеструкция или хирургический метод или электроэксцизия и пластика	Требуется специальное оборудование и подготовленный специалист Необходима местная или общая анестезия (редко) Обычно достигают хорошего результата, но в некоторых случаях могут оставаться рубцы
Имиквимод крем 5% — новый препарат для местной терапии, в России не зарегистрирован, но может быть полезен в особых, резистентных к терапии случаях		
Выявление контактов	Партнеры должны быть осмотрены и обследованы и при наличии у них проявлений папилломавирусной инфекции — пролечены	
Регистрация	При выявлении аногенитальных бородавок регистрация по форме 089/у-кв	

## Эпидемиология

Кандидозное поражение слизистой оболочки влагалища (кандидозный вагинит) — распространенное заболевание у женщин репродуктивного возраста. Около 70% всех женщин в своей жизни хотя бы один раз перенесли это заболевание. У 40–50% женщин бывают повторные эпизоды заболевания, а у 5% развивается хронический рецидивирующий кандидоз — чрезвычайно неприятно протекающее заболевание. Наряду с клинически выраженным заболеванием существует бессимптомная колонизация влагалища дрожжеподобными грибами.

При исследовании вагинального отделяемого наиболее часто выделяют вид *C. albicans* (около 90%), а также и другие виды этого рода: *C. tropicalis*, *C. kefir*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. lambica*. В последние годы *C. glabrata* описан как опасный возбудитель внутрибольничных инфекций.

Кандидоз не относят к ИППП, но может свидетельствовать об изменениях иммунного и/или гормонального статуса.

## Профилактика

Важно предупредить кандидоз у лиц, имеющих сочетание нескольких предрасполагающих факторов: иммунодефицитное состояние, болезнь крови, новообразование, состояние после тяжелых операций, а также после массивного лечения антибиотиками, глюкокортикоидными гормонами, цитостатиками, получивших ионизирующее облучение. Важное значение придается лечению дисбактериоза кишечника, выявлению и лечению кандидоза у беременных, лечению лиц с генитальным кандидозом и их половых партнеров и др. Профилактика должна быть направлена на укрепление защитных сил организма, включая полноценное питание, витамины.

## Скрининг

Обследование женщин с жалобами на зуд, диспареунию, творожистые выделения из половых путей.

## Классификация

Различают острый, хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз, кандидоз, вызванный не *C. albicans*, а также кандиданосительство.

## Диагностика

### Факторы риска

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* широко распространены в природе. Заболевание у людей возникает при гормональном дисбалансе, дефектах общего и местного иммунитета, нарушениях нормального микробиоценоза полостей вследствие передозировки антибиотиков широкого спектра действия, при этом в качестве возбудителя заболевания выступают грибы, находящиеся в самом организме.

Факторы риска рецидивирующего урогенитального кандидоза

- Неконтролируемый диабет.
- Иммуносупрессия.
- Глюкокортикоидная терапия.
- ВИЧ-инфекция.
- Антибактериальная терапия.

Большинство женщин с рецидивирующим кандидозом не имеют явных предрасполагающих факторов.

### *Клинические проявления*

- Интенсивно выраженное раздражение и зуд во влагалище.
- Типичные белые творожистые выделения.
- Жжение в области наружных половых органов при мочеиспускании и болезненность при половом контакте.
- При хронически рецидивирующем заболевании часто наблюдают обострение перед началом менструации.
- У новорожденных детей клинические проявления заболевания развиваются сразу после рождения (при врожденном кандидозе) или в более поздние сроки в виде локальных поражений кожи и слизистых оболочек или тяжелых висцеральных поражений вплоть до сепсиса.

### *Физикальное исследование*

Во влагалище и эктоцервиксе — округлые отдельные или сливающиеся беловато-творожистые налеты, под которыми гиперемированная слизистая оболочка. Возможно поражение больших и малых половых губ, клитора, уретры.

### *Осложнения*

Заболевание может иметь длительное течение, возможно от месяца до нескольких лет. Обострения совпадают с менструацией или интеркуррентными заболеваниями.

### *Лабораторные методы исследования*

- Микроскопический метод — предпочтительный для постановки диагноза урогенитального кандидоза, поскольку у 20% здоровых женщин во влагалище присутствуют кандиды, вырастающие при посеве, что даст основание для необоснованного диагноза кандидоза влагалища. Для микроскопии используют неокрашенные препараты, а также препараты, окрашенные по Граму, по Романовскому–Гимзе, метиленовым синим. В основе диагноза лежит обнаружение элементов гриба: единичных почкующихся клеток, псевдомицелия, других морфологических структур (бластоконидии, псевдогифы).
- Культуральный метод необходим при хроническом рецидивирующем течении заболевания, для идентификации дрожжеподобных грибов (особенно для выявления видов, не относящихся к *C. albicans*), при

изучении действия лекарственных противомикотических препаратов, при атипичном течении заболевания, когда исключены другие возможные возбудители.

- Молекулярно-биологические методы (ПЦР) — выявление ДНК определенного вида дрожжеподобных грибов (например, *C. albicans*). Высококочувствительны и специфичны. Имеют ограничения из-за возможного присутствия дрожжеподобных грибов в норме.
- Методы прямой иммуофлюоресценции (ПИФ) имеют ограничения вследствие большого количества ложноположительных результатов.
- Серологические методы — не используют из-за низкой иммуногенности дрожжеподобных грибов.

## Лечение

### Показания к консультированию специалиста

При упорном течении и рецидивировании урогенитального кандидоза необходимо проводить обследование и лечение у смежных специалистов (возможно, у гастроэнтеролога, эндокринолога, онколога и др.)

### Порядок действий врача при установленном диагнозе урогенитального кандидоза

1. Сообщение больной о диагнозе.
2. Представление информации о поведении во время лечения.
3. Сбор полового анамнеза.
4. Выявляют предрасполагающие и поддерживающие факторы и обсуждают меры по их элиминации, особенно при хроническом рецидивирующем процессе.
5. Врач обсуждает с пациенткой возможность и необходимость обследования на другие ИППП. Рекомендована вакцинация против гепатита В.
6. При отсутствии результатов от лечения следует учесть следующие возможные причины:
  - ✦ ложноположительный результат исследования;
  - ✦ несоблюдение режима лечения, неадекватная терапия;
  - ✦ вульвовагинит вызван дрожжеподобными грибами, не относящимися к *C. albicans*;
  - ✦ наличие иных предрасполагающих и поддерживающих факторов.

### Обучение пациента

Обучение пациентов должно быть направлено на осуществление мер по профилактике инфекций, передаваемых половым путем, по профилактике инфицирования половых партнеров.

### Прогноз

При неадекватной терапии возможно развитие осложнений.

**Таблица 7.** Лечение урогенитального кандидоза

	<b>Препарат</b>	<b>Доза и длительность приема</b>
Лечение острого урогенитального кандидоза вне беременности	Эконазол или изоконазол или нагатамицин или тержинан	Интравагинально свеча 150 мг перед сном в течение 3 дней  Интравагинально 600 мг однократно перед сном  Интравагинально по 1 свече перед сном в течение 3–6 дней  Интравагинально по 1 таблетке перед сном в течение 20 дней
	<b>Альтернативные схемы</b>	
	Флуконазол или клотримазол	Внутрь 150 мг однократно  Интравагинально по 100 мг перед сном в течение 6 дней, или по 200 мг в течение 3 дней
	Наряду с местным лечением, указанным выше, применяют препараты системного действия	
Лечение хронического (рецидивирующего) урогенитального кандидоза вне беременности	Флуконазол или итраконазол	Внутрь в дозе 150 мг однократно (в случае рецидива, повторный прием препарата через 10 дней) Внутрь по 200 мг 2 раза в течение 24 ч
	<b>Альтернативные схемы</b>	
Поддерживающая супрессивная терапия хронического рецидивирующего кандидоза (при необходимости) вне беременности	Итраконазол	Внутрь по 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней
	Итраконазол или флуконазол или клотримазол	Внутрь по 400 мг 1 раз в месяц в течение 6 мес  Внутрь по 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес  Интравагинально свечи по 500 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес

Инфекции, передающиеся половым путем

Лечение беременных	Натамицин или тержинан или эконазол	Интравагинально по 1 свече перед сном в течение 3–6 дней Интравагинально по 1 таблетке перед сном в течение 10–20 дней Интравагинально свеча по 150 мг перед сном в течение 3 дней
	Предпочтительно использовать местную терапию!	
Лечение кандидоза, вызванного не <i>Candida albicans</i>	Местная терапия азолами в течение 7–14 дней Борная кислота 600 мг в желатиновых капсулах вагинально 1 раз в день 2 нед При необходимости — поддерживающая терапия нистатином в вагинальных свечах по 100 000 ЕД 1 раз в день	
Контроль излеченности	Не требуется Инфекцию считают излеченной, если у пациентки нет клинических проявлений	
Лечение партнера	Только в том случае, если у партнера имеется кандидозный баланит/баланопостит	
Выявление контактов	Не требуется	
Регистрация	Не требуется	

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Инфекции, передающиеся половым путем» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

akusher-lib.ru



# ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Женское бесплодие — неспособность женщины к зачатию в детородном возрасте. Бесплодным принято считать брак, в котором при регулярной половой жизни и отсутствии контрацепции в течение 1 года не наступает беременность.

**МКБ-10:** • N97 Женское бесплодие.

## Эпидемиология

Частота бесплодных браков в Российской Федерации составляет 15–17%, из них на женское бесплодие приходится 40–60%. Наиболее распространенные формы женского бесплодия — трубно-перитонеальная (50–60%) и ановуляторная (эндокринная) (30–40%) формы, а также наружный генитальный эндометриоз (25%); сочетанные формы бесплодия составляют 20–30%. В 2–3% случаев причину бесплодия установить не удается.

## Классификация

Первичное бесплодие — отсутствие беременности от начала половой жизни.

Вторичное бесплодие — бесплодие при наличии в анамнезе у женщины одной или нескольких беременностей (роды, аборт, внематочная беременность).

Абсолютное бесплодие — бесплодие, связанное с необратимыми патологическими изменениями в половых органах, исключающими возможность зачатия (врожденное отсутствие внутренних половых органов или их хирургическое удаление, двусторонняя окклюзия маточных труб).

По этиологическому фактору выделяют следующие формы женского бесплодия (МКБ-10):

- трубно-перитонеальное;
- ановуляторное (эндокринное);
- маточное;
- цервикальное;
- связанное с мужскими факторами;
- другие формы;
- неуточненное.

Причины первичного бесплодия:

- недоразвитие половых органов (инфантилизм), аномалии развития и сопутствующие гормональные нарушения;
- неправильное положение матки, создающее неблагоприятные для зачатия механические препятствия;
- функциональная недостаточность половых желез, проявляющаяся нарушениями менструального цикла.

Причины вторичного бесплодия:

- воспалительные заболевания половых органов (сальпингоофорит, эндометрит, эндоцервицит, вагинит);
- инфекции, передающиеся половым путем (гонорея, трихомониаз, хламидиоз, герпесвирусная и цитомегаловирусная инфекции);
- осложнения после абортов;
- опухоли половых органов, эндометриоз;
- повреждения промежности, послеоперационные осложнения;
- эндокринные заболевания;
- общие истощающие заболевания и хронические интоксикации (алкоголь, наркотики, никотин, производственные вредности и др.);
- ионизирующее излучение;
- неполноценное питание;
- иммунные факторы.

## Диагностика

### *Анамнез и физикальное обследование*

При сборе анамнеза устанавливают длительность бесплодия, число, исход и осложнения предыдущих беременностей, характер половой жизни, применение методов контрацепции.

Обращают внимание на возраст пациентки, наличие вредных привычек (курение, прием алкоголя, наркотиков) и профессиональных вредностей, применение лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, барбитураты, нейролептики, антидепрессанты, цитостатики, антигистаминные и гипотензивные средства), наличие тяжелых физических нагрузок, наследственных факторов. Важны указания в анамнезе на оперативные вмешательства, в том числе на органах малого таза; воспалительные заболевания половых органов и инфекции, передающиеся половым путем.

Необходимо детально оценить менструальную функцию (возраст менархе, регулярность, продолжительность цикла, характер менструации, дисменорея, наличие длительных скудных кровяных выделений до и после менструации), при нарушениях цикла установить возраст и причины их возникновения, характер нарушений.

При осмотре обращают внимание на рост, массу тела, определяют индекс Брея (масса тела/рост<sup>2</sup>), особенности распределения подкожно-жировой клетчатки, наличие багровых полос растяжения на коже и гиперпигментации (негроидный акантоз); измеряют отношение окру-

ности талии к окружности бедер, описывают степень развития молочных желез по Таннеру и наличие выделений из сосков.

Оценивают гинекологический статус: степень развития и особенности наружных половых органов, характер полового оволосения, размер клитора, состояние влагалища, шейки матки, свойства цервикальной слизи, размер и форму матки, ее подвижность, болезненность, подвижность, состояние придатков матки, наличие спаек, состояние крестцово-маточных связок, характер и количество выделений из влагалища.

### *Специальные методы исследования*

- Общий анализ крови и мочи, группа крови и резус-фактор.
- Обследование на ВИЧ, сифилис, гонорею, урогенитальный хламидиоз, трихомониаз, вирус простого герпеса, вирус папилломы человека, цитомегаловирус, микоплазмы, уреоплазмы. Бактериоскопия мазков из влагалища, шейки матки и уретры.
- Тесты функциональной диагностики — измерение базальной температуры тела в течение 2–3 менструальных циклов.
- На фоне аменореи или на 5–7-й день менструации (менструальноподобной реакции) определяют уровень гормонов в сыворотке крови: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), соматотропного гормона (СТГ), пролактина, эстрадиола, тестостерона, кортизола, 17-оксипрогестерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина ( $T_3$ ), тироксина ( $T_4$ ). В ряде случаев с целью уточнения формы эндокринного бесплодия показано проведение функциональных диагностических проб (пробы с гонадолиберинем, тиреолиберинем, адренокортикотропным гормоном (АКТГ), дифенином, прогестероном, дексаметазоном).
- УЗИ половых органов (предпочтительно трансвагинальное сканирование) позволяет выявить патологию со стороны матки (миома, аденомиоз, полипы и гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит, пороки развития матки, внутриматочные синехии и др.), опухоли и опухолевидные образования придатков матки.
- Гистеросальпингографию проводят с целью исключения трубно-перитонеального фактора бесплодия и выявления внутриматочной патологии.
- Лапароскопия позволяет детально оценить состояние органов малого таза, проходимость маточных труб, диагностировать малые формы эндометриоза и др. Диагностика и хирургическая коррекция ряда патологических процессов, выявленных при лапароскопии, позволяет устранить бесплодие.
- Кольпоскопия позволяет исключить патологию шейки матки.
- Спермограмма мужа, посткоитальный тест, определение антиспермальных антител проводят для выявления мужского и шеечного факторов бесплодия.

- При подозрении на хромосомную патологию проводят медико-генетическое консультирование, исследование полового хроматина и кариотипа супругов.
- Маммография, рентгенография черепа, компьютерная томография.

## **Лечение**

### *Цель лечения*

Восстановление репродуктивной функции.

Основной принцип лечения бесплодия — раннее выявление его причин и последовательное проведение этапов лечения [18, 24, 27].

К современным высокоэффективным методам лечения бесплодия относят медикаментозные и эндоскопические методы и методы вспомогательных репродуктивных технологий. При этом последние являются завершающим этапом лечения бесплодия или альтернативой всем существующим методам.

Тактика терапии зависит от формы и длительности бесплодия, возраста больной, эффективности ранее применяемых методов лечения. При отсутствии в течение 2 лет положительного эффекта традиционного лечения целесообразно использовать методы вспомогательных репродуктивных технологий.

## **АНОВУЛЯТОРНОЕ (ЭНДОКРИННОЕ) БЕСПЛОДИЕ**

Ановуляторное (эндокринное) бесплодие — нарушение репродуктивной функции женщины, вызванное отсутствием нормального фолликулогенеза в яичниках и овуляции.

### **Эпидемиология**

Частота патологии составляет 30–40% среди всех форм женского бесплодия.

### **Классификация**

Выделяют следующие формы эндокринного бесплодия:

- гонадотропная недостаточность;
- синдром поликистозных яичников;
- яичниковая недостаточность;
- гиперпролактинемия;
- гипотиреоз.

### **Диагностика**

Ановуляторное бесплодие характеризуется полиморфностью клинических и лабораторных проявлений, но существует единственный признак, объединяющий все формы эндокринного бесплодия, — ановуляция.

## Лечение

Цель лечения — обеспечить процесс овуляции и наступление беременности. Тактика терапии зависит от формы эндокринного бесплодия, применяют различные гормональные и негормональные препараты, причем одни из них используют на подготовительных этапах лечения, другие — непосредственно в процессе индукции овуляции.

## ГОНАДОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Гонадотропная недостаточность — форма ановуляторного бесплодия, характеризующаяся повреждениями в центральных звеньях репродуктивной системы, приводящими к снижению секреции гонадотропных гормонов.

### Эпидемиология

Гонадотропная недостаточность встречается у 15–20% женщин с аменореей.

### Классификация

Различают следующие формы гонадотропной недостаточности:

- гипоталамическая;
- гипофизарная.

В зависимости от результатов гормонального исследования выделяют следующие степени тяжести гонадотропной недостаточности:

- легкая (ЛГ 3,0–5,0 МЕ/л, ФСГ 1,75–3,0 МЕ/л, эстрадиол 50–70 пмоль/л);
- средняя (ЛГ 1,5–3,0 МЕ/л, ФСГ 1,0–1,75 МЕ/л, эстрадиол 30–50 пмоль/л);
- тяжелая (ЛГ < 1,5 МЕ/л, ФСГ < 1,0 МЕ/л, эстрадиол < 30 пмоль/л).

### Диагностика

Отсутствие влияния эстрогенов на организм женщины обуславливает характерные особенности фенотипа: евнухоидное телосложение — высокий рост, длинные конечности, скудное оволосение на лобке и в подмышечных впадинах, гипоплазия молочных желез, половых губ, уменьшение размеров матки и яичников. Выраженность клинической симптоматики зависит от степени гонадотропной недостаточности.

Клинически для пациенток с гонадотропной недостаточностью характерна аменорея: первичная в 70% случаев, вторичная в 30% случаев (более характерна для гипоталамической формы).

### Специальные методы исследования

- Диагноз устанавливают на основании результатов гормонального исследования. Характерно низкое содержание в сыворотке крови ЛГ (< 5 МЕ/л), ФСГ (< 3 МЕ/л) и эстрадиола (< 100 пмоль/л) при нормальной концентрации остальных гормонов.

- УЗИ органов малого таза (для определения степени гипоплазии матки и яичников).
- Липидограмма.
- Исследование минеральной плотности костной ткани (для выявления и профилактики возможных системных нарушений на фоне длительной гипоестрогении).
- Исследование спермограммы супруга и проходимости маточных труб у женщины с целью исключения других факторов бесплодия.

### *Дифференциальный диагноз*

Для дифференциальной диагностики гипоталамической и гипофизарной форм гонадотропной недостаточности используют пробу с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) (например, трипторелин в/в 100 мкг однократно). Проба считается положительной, если в ответ на введение лекарственных средств (ЛС) на 30–45-й минуте исследования отмечают увеличение концентраций ЛГ и ФСГ не менее чем в 3 раза. При отрицательной пробе диагностируется гипофизарная форма недостаточности, положительная свидетельствует о сохранной функции гипофиза и поражении гипоталамических структур.

### **Лечение**

Лечение бесплодия при гонадотропной недостаточности проводят в 2 этапа:

- 1-й этап — подготовительный;
- 2-й этап — индукция овуляции.

На подготовительном этапе проводят циклическую заместительную гормональную терапию с целью формирования женского фенотипа, увеличения размеров матки, пролиферации эндометрия, активации рецепторного аппарата в органах-мишенях, что повышает эффективность последующей стимуляции овуляции. Предпочтительно применение натуральных эстрогенов (эстрадиол, эстрадиола валерат) и гестагенов (дидрогестерон, прогестерон). Продолжительность подготовительной терапии зависит от выраженности гипогонадизма и составляет 3–12 мес<sup>В</sup> [11].

Препараты выбора:

- эстрадиол внутрь по 2 мг 1–2 раза в сутки, курс 15 дней или
- эстрадиола валерат внутрь по 2 мг 1–2 раза в сутки, курс 15 дней, затем
- дидрогестерон внутрь по 10 мг 1–2 раза в сутки, курс 10 дней или
- прогестерон внутрь по 100 мг 2–3 раза в сутки, или во влагалище 100 мг 2–3 раза в сутки, или в/м 250 мг 1 раз в сутки, курс 10 дней.

Введение эстрогенов начинают с 3–5-го дня менструальноподобной реакции.

Альтернативные препараты:

Схема 1:

- эстрадиол 2 мг 1 раз в сутки, курс 14 дней, затем

- эстрадиол/дидрогестерон 2 мг/10 мг 1 раз в сутки, курс 14 дней.

Схема 2:

- эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 раз в сутки, курс 70 дней, затем
- эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 раз в сутки, курс 14 дней, затем
- плацебо 1 раз в сутки, курс 7 дней.

Схема 3:

- эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 раз в сутки, курс 11 дней;
- эстрадиола валерат/норгестрел внутрь 2 мг/500 мкг 1 раз в сутки, курс 10 дней, затем перерыв 7 дней.

После завершения 1-го этапа проводят индукцию овуляции, основными принципами которой являются адекватный выбор препарата и его стартовой дозы и тщательный клинико-лабораторный контроль стимулированного цикла.

Препаратами выбора на этом этапе являются менотропины<sup>А</sup> [3, 6, 10, 18, 26, 27].

- Менотропины в/м 150–300 МЕ 1 раз в сутки в одно и то же время с 3–5-го дня менструальноподобной реакции. Стартовая доза зависит от выраженности гонадотропной недостаточности.

Адекватность дозы оценивается по динамике роста фолликулов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов доза повышается на 75 МЕ, при слишком быстром росте снижается на 75 МЕ. Введение препарата продолжается до образования зрелых фолликулов диаметром 18–20 мм, затем вводится гонадотропин хорионический в/м 10 000 ЕД однократно.

После констатации овуляции проводят поддержку лютеиновой фазы цикла<sup>А</sup> [12, 13, 22]:

- дидрогестерон внутрь по 10 мг 1–3 раза в сутки, курс 10–12 дней или
- прогестерон внутрь по 100 мг 2–3 раза в сутки, или во влагалище по 100 мг 2–3 раза в сутки, или в/м 250 мг 1 раз в сутки, курс 10–12 дней.

При отсутствии симптомов гиперстимуляции яичников возможно применение:

- гонадотропина хорионического в/м 1500–2500 ЕД 1 раз в сутки на 3, 5 и 7-й дни лютеиновой фазы.

При неэффективности 1-го курса проводят повторные курсы индукции овуляции при отсутствии кист яичников.

Альтернативной схемой индукции овуляции является применение агонистов ГнРГ (эффективны только при гипоталамической форме), которые вводят в/в с 3–5-го дня менструальноподобной реакции в течение 20–30 дней в пульсирующем режиме (1 доза в течение 1 мин через каждые 89 мин) при помощи специального аппарата. При неэффективности 1-го курса проводят повторные курсы индукции овуляции при отсутствии кист яичников [20, 23].

Использовать при гонадотропной недостаточности для индукции овуляции антиэстрогены нецелесообразно.

## Прогноз

Эффективность лечения зависит от степени гонадотропной недостаточности, возраста женщины и адекватности подготовительной терапии.

При гипофизарной форме гонадотропной недостаточности индукция овуляции менотропинами приводит к наступлению беременности у 70–90% женщин.

При гипоталамической форме индукция овуляции менотропинами эффективна у 70% женщин, индукция пульсирующим введением агониста ГнРГ — у 70–80% женщин.

## СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — мультифакторная гетерогенная патология, характеризующаяся нарушениями менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, кистозными изменениями яичников и бесплодием.

### Эпидемиология

Частота СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста составляет 8–15%, среди причин бесплодия 20–22%, среди женщин с эндокринным бесплодием — 50–60%.

### Классификация

Условно можно выделить следующие формы СПКЯ:

- центрального генеза;
- надпочечникового генеза;
- яичникового генеза.

### Диагностика

#### *Анамнез и физикальное обследование*

Проводя тщательный сбор анамнеза, выявляют наследственные факторы развития синдрома. При осмотре вычисляют индекс массы тела и соотношение окружности талии к окружности бедер (в норме  $\leq 0,8$ ) для диагностики избыточности массы тела и ожирения.

Для СПКЯ характерен полиморфизм клинических и лабораторных признаков.

Наиболее часто встречается сочетание следующих клинических симптомов:

- нарушение менструального цикла (олигоменорея, дисфункциональные маточные кровотечения, вторичная аменорея);
- ановуляция;



- бесплодие;
- гирсутизм;
- нарушение жирового обмена.

### *Специальные методы исследования*

Обязательно проводят гормональное исследование на 3–5-й день менструальноподобной реакции: в крови определяют уровень ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона, надпочечниковых андрогенов — ДГЭАС, 17-оксипрогестерона. Для СПКЯ характерны высокий индекс ЛГ/ФСГ — > 2,5–3 (за счет повышения уровня ЛГ) и гиперандрогения.

С целью уточнения источника гиперандрогении проводят пробу с АКТГ для дифференциальной диагностики с гиперандрогенией, вызванной мутацией гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазу в надпочечниках (диагностика стертых и латентных форм адреногенитального синдрома). Техника проведения: в 9 ч утра производят забор крови из локтевой вены, затем внутримышечно вводят 1 мг препарата синактен-депо, через 9 ч — повторный забор крови. В обеих порциях крови определяют концентрацию кортизола и 17-оксипрогестерона, далее по специальной формуле вычисляют коэффициент, значения которого не должны превышать 0,069. В этих случаях проба отрицательная и женщина (или мужчина) не является носителем мутации гена 21-гидроксилазы.

Пробу с дифенином проводят для выявления центральных форм поликистоза яичников и возможности лечения с помощью препаратов нейромедиаторного действия. Техника пробы: в крови определяется исходная концентрация ЛГ и тестостерона, затем принимается дифенин по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3 дней, после чего в крови повторно определяется концентрация этих же гормонов. Проба считается положительной, если уровень ЛГ и тестостерона снижается.

- При УЗИ половых органов определяют увеличенные в объеме яичники (10 см<sup>3</sup> и более), множество фолликулов диаметром до 9 мм, уплотнение стромы яичников, утолщение капсулы.
- Дополнительно при подозрении на инсулинорезистентность проводят тест на толерантность к глюкозе с определением уровня инсулина и глюкозы до и после нагрузки.
- При подозрении на надпочечниковый генез СПКЯ рекомендуют генетическую консультацию и HLA-генотипирование.
- Гистеросальпингография.
- Лапароскопия.
- Оценка фертильности спермы супруга.

### *Дифференциальный диагноз*

Дифференциальную диагностику проводят с другими заболеваниями, при которых также наблюдают нарушение менструального цикла, гиперандрогению и бесплодие: адреногенитальный синдром, опухоли надпочечников и яичников, синдром Иценко–Кушинга.

## Лечение

Лечение бесплодия при СПКЯ проводят в 2 этапа:

- 1-й этап — подготовительный;
- 2-й этап — стимуляция овуляции.

Терапия на подготовительном этапе зависит от клинико-патогенетической формы СПКЯ.

- При СПКЯ и ожирении показано назначение лекарственных средств, способствующих снижению инсулинорезистентности<sup>А</sup> [7, 14, 30]: препарат выбора метформин применяют внутрь по 500 мг 3 раза в сутки в течение 3–6 мес.
- При яичниковой форме СПКЯ и высоком уровне ЛГ применяют препараты, способствующие снижению чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы до полного подавления функции яичников (уровень эстрадиола в сыворотке крови < 70 пмоль/л)<sup>В</sup> [16, 17, 20, 29]:
  - ❖ бусерелин спрей, по 150 мкг в каждую ноздрю 3 раза в сутки с 21-го или 2-го дня менструального цикла, курс 1–3 мес, или
  - ❖ бусерелин депо в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут с 21-го или 2-го дня менструального цикла, курс 1–3 мес, или
  - ❖ лейпрорелин п/к 3,75 мг 1 раз в 28 сут с 21-го или 2-го дня менструального цикла, курс 1–3 мес, или
  - ❖ трипторелин п/к 3,75 мг 1 раз в 28 сут или 0,1 мг 1 раз в сутки с 21-го или 2-го дня менструального цикла, курс 1–3 мес.

Не имеет принципиального значения, с какого (21-го или 2-го) дня менструального цикла назначить агонисты ГнРГ, однако назначение с 21-го дня предпочтительнее, так как в этом случае не образуются кисты яичников. При назначении со 2-го дня цикла фаза активации, предшествующая фазе подавления, в механизме действия агониста ГнРГ совпадает с фолликулиновой фазой цикла и может вызвать образование кист яичников.

Альтернативные препараты:

- этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 раз в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла, курс 3–6 мес или
- этинилэстрадиол/ципротерона ацетат внутрь 35 мкг/2 мг 1 раз в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла, курс 3–6 мес.
- При надпочечниковой форме СПКЯ показано назначение глюкокортикоидных препаратов<sup>В</sup> [15]:
  - ❖ дексаметазон внутрь 0,25–1 мг 1 раз в сутки, курс 3–6 мес, или
  - ❖ метилпреднизолон внутрь 2–8 мг 1 раз в сутки, курс 3–6 мес, или
  - ❖ преднизолон внутрь 2,5–10 мг 1 раз в сутки, курс 3–6 мес.
- При центральной форме СПКЯ применяют противосудорожные средства:
  - ❖ дифенин по 1 таблетке внутрь 1–2 раза в сутки;
  - ❖ карбамазепин внутрь по 100 мг 2 раза в сутки, курс 3–6 мес.

На 2-м этапе проводят стимуляцию овуляции.

Выбор препаратов и схемы их введения определяют с учетом клинико-лабораторных данных. Во время индукции овуляции проводят тщательный ультразвуковой и гормональный мониторинг стимулированного цикла.

Недопустимо проведение индукции овуляции любыми лекарственными средствами без ультразвукового мониторинга. Нецелесообразно начинать индукцию овуляции при наличии кистозных образований в яичниках диаметром  $> 15$  мм и толщине эндометрия  $> 5$  мм.

Индукция овуляции кломифеном показана при недействительном анамнезе заболевания у молодых женщин с достаточным уровнем эстрогенов (эстрадиол сыворотки крови  $< 150$  пмоль/л) и невысоким уровнем ЛГ ( $> 15$  МЕ/л)<sup>А</sup> [1, 2, 29].

Кломифен назначают внутрь 100 мг 1 раз в сутки с 5-го по 9-й день менструального цикла в одно и то же время суток.

Контрольное УЗИ проводят на 10-й день цикла, оценивают диаметр доминантного фолликула и толщину эндометрия. Осмотры проводят через день, в перiovуляторном периоде — ежедневно. Имеет значение не день цикла, а размер лидирующего фолликула: если его диаметр более 16 мм, то надо проводить УЗИ ежедневно до достижения размера в 20 мм.

Альтернативные схемы лечения (при выраженном антиэстрогенном эффекте):

Схема 1:

- кломифен внутрь 100 мг 1 раз в сутки с 5-го по 9-й день менструального цикла в одно и то же время суток
- +
- этинилэстрадиол (ЭЭ) внутрь по 50 мкг 2 раза в сутки с 10-го по 15-й день менструального цикла или
- эстрадиол внутрь по 2 мг 2 раза в сутки с 10-го по 15-й день менструального цикла.

Схема 2:

- кломифен внутрь 100 мг 1 раз в сутки с 3-го по 7-й день менструального цикла в одно и то же время суток
- +
- менотропины в/м 75–150 МЕ 1 раз в сутки в одно и то же время с 7–8-го дня менструального цикла или
- фоллитропин альфа в/м 75–150 МЕ 1 раз в сутки в одно и то же время с 7–8-го дня менструального цикла.

Индукция овуляции кломифена цитратом не показана в следующих ситуациях:

- при гипоэстрогении (уровень эстрадиола в сыворотке крови  $< 150$  пмоль/л);
- после предварительной подготовки агонистами ГнРГ (в результате снижения чувствительности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы развивается гипоэстрогения);
- у женщин старшего репродуктивного возраста, при длительном анамнезе заболевания и высоком уровне ЛГ в сыворотке крови ( $> 15$  МЕ/л).

Нецелесообразно увеличивать дозу кломифена до 150 мг/сут при повторных курсах стимуляции, так как усиливается негативный периферический антиэстрогенный эффект.

Не рекомендуют проводить подряд более 3 курсов стимуляции кломифеном; при неэффективности лечения необходимо применять гонадотропины.

Стимуляция овуляции гонадотропинами<sup>А</sup> [3, 5, 8–10, 26, 29] показана в отсутствие адекватного фолликулогенеза после стимуляции кломифеном, при наличии выраженного периферического антиэстрогенного эффекта, недостаточной эстрогенной насыщенности. Может проводиться как у молодых пациенток, так и в позднем репродуктивном возрасте.

Препараты выбора:

- менотропины в/м 150–225 МЕ 1 раз в сутки с 3–5-го дня менструального цикла в одно и то же время, курс 7–15 сут или
- урофоллитропин в/м 150–225 МЕ 1 раз в сутки с 3–5-го дня менструального цикла в одно и то же время, курс 7–15 сут.

Альтернативные ЛС (при высоком риске развития синдрома гиперстимуляции яичников):

- фоллитропин альфа в/м 100–150 МЕ 1 раз в сутки с 3–5-го дня менструального цикла в одно и то же время, курс 7–15 сут.

Индукция овуляции гонадотропинами с применением аналогов ГнРГ показана при наличии СПКЯ с высоким уровнем ЛГ в сыворотке крови (> 15 МЕ/л)<sup>А</sup> [4, 16, 17, 23].

Препараты выбора:

- бусерелин в виде спрея по 150 мкг в каждую ноздрю 3 раза в сутки с 21-го дня менструального цикла или
- бусерелин депо в/м 3,75 мг однократно на 21-й день менструального цикла;
- лейпрорелин п/к 3,75 мг однократно на 21-й день менструального цикла;
- трипторелин п/к 3,75 мг однократно на 21-й день менструального цикла или 0,1 мг 1 раз в сутки с 21-го дня менструального цикла +
- менотропины в/м 225–300 МЕ 1 раз в сутки со 2–3-го дня следующего менструального цикла в одно и то же время.

Альтернативные препараты (при высоком риске развития синдрома гиперстимуляции яичников)<sup>А</sup> [20, 23, 25, 27]:

- менотропины в/м 150–225 МЕ 1 раз в сутки со 2–3-го дня менструального цикла в одно и то же время или
- фоллитропин альфа в/м 150–225 МЕ 1 раз в сутки со 2–3-го дня менструального цикла в одно и то же время +
- ганиреликс п/к 0,25 мг 1 раз в сутки, начиная с 5–7-го дня применения гонадотропинов (при достижении доминантным фолликулом размера 13–14 мм);
- цетрореликс п/к 0,25 мг 1 раз в сутки, начиная с 5–7-го дня применения гонадотропинов (при достижении доминантным фолликулом размера 13–14 мм).

Индукция овуляции у пациенток позднего репродуктивного возраста (при слабом ответе яичников на гонадотропные препараты)<sup>А</sup> [18, 28, 29].

Препараты выбора:

- менотропины в/м 225 МЕ 1 раз в сутки с 3–5-го дня менструального цикла в одно и то же время

+

- трипторелин п/к 0,1 мг 1 раз в сутки со 2-го дня менструального цикла.

Альтернативные препараты:

- трипторелин п/к 0,1 мг 1 раз в сутки со 2-го дня менструального цикла

+

- фоллитропин альфа в/м 200–225 МЕ 1 раз в сутки с 3–5-го дня менструального цикла в одно и то же время.

Во всех схемах с применением гонадотропинов адекватность дозы последних оценивается по динамике роста фолликулов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов доза увеличивается на 75 МЕ, при слишком быстром росте снижается на 75 МЕ.

Во всех схемах при наличии зрелого фолликула размером 18–20 мм, толщине эндометрия не менее 8 мм терапию прекращают и назначают гонадотропин хорионический в/м 10 000 ЕД однократно.

После констатации овуляции проводят поддержку лютеиновой фазы цикла<sup>А</sup> [12, 13, 22].

Препараты выбора:

- дидрогестерон внутрь по 10 мг 1–3 раза в сутки, курс 10–12 сут или
- прогестерон внутрь по 100 мг 2–3 раза в сутки, или во влагалище по 100 мг 2–3 раза в сутки, или в/м 250 мг 1 раз в сутки, курс 10–12 сут.

Альтернативный препарат (при отсутствии симптомов гиперстимуляции яичников):

- гонадотропин хорионический в/м 1500–2500 ЕД 1 раз в сутки на 3, 5 и 7-й дни лютеиновой фазы.

### *Побочные эффекты лечения*

При применении кломифена у большинства пациенток развивается периферический антиэстрогенный эффект, который заключается в отставании роста эндометрия от роста фолликула и снижении количества цервикальной слизи. При употреблении гонадотропинов, особенно человеческого менопаузального гонадотропина (менотропины), возможно развитие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), при применении рекомбинантного ФСГ (фоллитропин альфа) риск СГЯ меньше. При использовании схем, включающих агонисты ГнРГ (трипторелин, бусерелин, лейпрорелин), риск развития СГЯ увеличивается, а применение агонистов ГнРГ может вызвать симптомы дефицита эстрогенов — приливы, сухость кожи и слизистых оболочек.

Более подробно см. источники под № 18, 19, 27.

## Прогноз

Эффективность лечения бесплодия при СПКЯ зависит от клинико-гормональных особенностей течения заболевания, возраста женщины, адекватности подготовительной терапии, правильности подбора схемы индукции овуляции.

У 30% молодых женщин с недлительным анамнезом заболевания удается достичь наступления беременности после подготовительного лечения без проведения индукции овуляции.

Эффективность стимуляции овуляции кломифеном не превышает 30% на 1 женщину, 40% пациенток с СПКЯ являются кломифенрезистентными.

Применение менотропинов и урофоллитропина позволяет достичь беременности у 45–50% женщин, однако эти препараты повышают риск развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Наиболее эффективными являются схемы с применением агонистов ГнРГ, позволяющие избежать «паразитарных» пиков ЛГ: до 60% беременностей на 1 женщину. Однако при использовании этих препаратов отмечается наиболее высокий риск осложнений — тяжелые формы СГЯ, многоплодие. Применение антагонистов ГнРГ не менее эффективно, но не сопряжено с высоким риском СГЯ.

## ЯИЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ГИПЕРГОНАДОТРОПНАЯ АМЕНОРЕЯ)

Яичниковая недостаточность — форма эндокринного бесплодия, характеризующаяся первичным повреждением яичников, заключающимся в отсутствии фолликулярного аппарата или нарушении его способности адекватно реагировать на стимуляцию гонадотропинами.

### Эпидемиология

Синдром преждевременного истощения яичников и синдром резистентности яичников встречается у 10% женщин с аменореей. Дисгенезия гонад встречается в 1 случае на 10–12 тыс. новорожденных.

### Классификация

Выделяют следующие формы яичниковой недостаточности:

- синдром истощения яичников;
- синдром резистентных яичников;
- дисгенезия гонад.

### Диагностика

#### *Анамнез и физикальное обследование*

Для пациенток с дисгенезией гонад характерны низкий рост, наличие стигм — аркообразное небо, крыловидные складки на шее, широкая грудная клетка.

Характерны жалобы на приливы, нарушения менструальной функции по типу олиго- и аменореи. Аменорея может быть как первичной (при дисгенезии гонад), так и вторичной.

### **Специальные методы исследования**

Диагноз яичниковой недостаточности устанавливают на основании результатов гормонального исследования. Характерен высокий уровень гонадотропных гормонов, особенно ФСГ ( $> 20$  МЕ/л), гипоэстрогении ( $< 100$  пмоль/л).

При яичниковой недостаточности проба с гестагенами отрицательная, циклическая гормональная проба положительная.

Прогестероновая проба: применяют дидрогестерон внутрь по 20 мг/сут в течение 14 дней. Проба считается положительной, если после отмены ЛС возникает менструальноподобное кровотечение.

Проба с эстрогенами-гестагенами в циклическом режиме: назначают эстрадиола валерат внутрь 2 мг 2 раз в сутки (до достижения толщины эндометрия по данным УЗИ 8–10 мм), затем добавляют дидрогестерон внутрь 20 мг/сут в течение 14 дней. При положительной пробе возникает менструальноподобное кровотечение после отмены препарата.

- УЗИ органов малого таза (отмечается гипоплазия матки, тонкий эндометрий, при дисгенезии гонад яичники в виде тяжей, при истощении яичников — гипоплазия яичников, отсутствие фолликулярного аппарата, при резистентных яичниках фолликулярный аппарат сохранен).
- Цитогенетическое исследование (при подозрении на дисгенезию гонад).
- Липидограмма.
- Исследование минеральной плотности костей (для своевременной профилактики системных нарушений, связанных с дефицитом эстрогенов).

### **Лечение**

При наличии Y-хромосомы в кариотипе необходимо лапароскопическое удаление гонад.

Стимуляция овуляции с целью лечения бесплодия не показана. Единственным методом достижения беременности является перенос оплодотворенной донорской яйцеклетки в полость матки (донация).

Донация состоит из 2 этапов:

- подготовительного этапа, целью которого являются увеличение размеров матки, рост эндометрия, формирование рецепторного аппарата в матке;
- цикла донации.

На подготовительном этапе показано проведение циклической заместительной гормональной терапии<sup>B</sup> [11, 18, 22, 27]:

- эстрадиол внутрь по 2 мг 1–2 раза в сутки, курс 15 дней, или

- эстрадиола валерат внутрь по 2 мг 1–2 раза в сутки, курс 15 дней, или
- ЭЭ внутрь по 50 мкг 1–2 раза в сутки, курс 15 дней, затем
- дидрогестерон внутрь по 10 мг 1–2 раза в сутки, курс 10 дней, или
- прогестерон внутрь по 100 мг 2–3 раза в сутки, или во влагалище 100 мг 2–3 раза в сутки, или в/м 250 мг 1 раз в сутки, курс 10 дней, или
- норэтистерон внутрь по 5 мг 1–2 раза в сутки, курс 10 дней.

Прием эстрогенов начинают с 3–5-го дня менструальноподобной реакции.

Предпочтительно применение натуральных эстрогенов (эстрадиол, эстрадиола валерат) и гестагенов (дидрогестерон, прогестерон). Продолжительность подготовительной терапии зависит от выраженности гипогонадизма и составляет 3–6 мес.

Цикл донации:

- эстрадиол внутрь 2 мг 1 раз в сутки с 1-го по 5-й день менструального цикла или
- эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 раз в сутки с 1-го по 5-й день менструального цикла, затем
- эстрадиол внутрь по 2 мг 2 раза в сутки с 6-го по 10-й день менструального цикла или
- эстрадиола валерат внутрь 2 мг 2 раза в сутки с 6-го по 10-й день менструального цикла, затем
- эстрадиол внутрь по 2 мг 3 раза в сутки с 11-го по 15-й день менструального цикла (под контролем УЗИ) или
- эстрадиола валерат внутрь по 2 мг 3 раза в сутки с 11-го по 15-й день менструального цикла (под контролем УЗИ).

При толщине эндометрия 10–12 мм со дня введения менотропинов донору:

- эстрадиол внутрь по 2 мг 3 раза в сутки;
- эстрадиола валерат внутрь по 2 мг 3 раза в сутки
- +
- прогестерон внутрь 100 мг 1 раз в сутки.

Со дня получения ооцитов донора:

- эстрадиол внутрь по 2 мг 3–4 раза в сутки;
- эстрадиол внутрь по 2 мг 3–4 раза в сутки
- +
- прогестерон внутрь по 100 мг 2 раза в сутки.

Со дня переноса эмбрионов в матку:

- эстрадиол внутрь по 2 мг 3–4 раза в сутки, курс 12–14 дней;
- эстрадиола валерат внутрь по 2 мг 3–4 раза в сутки, курс 12–14 дней
- +
- прогестерон внутрь по 200 мг 2–3 раза в сутки и 250–500 мг в/м, курс 12–14 дней.

Схемы стимуляции суперовуляции у донора аналогичны тем, которые применяют в циклах индукции овуляции при СПКЯ — чистые схемы с менопаузальными и рекомбинантными гонадотропинами, схемы с анало-



гами гонадолиберина. Схемы лечения подбирают индивидуально. При положительном тесте на беременность заместительную терапию эстрогенами и гестагенами продолжают до 12–15 нед беременности. Дозы введения эстрогенов и гестагенов аналогичны тем, которые применяют после переноса эмбриона, под контролем уровней эстрадиола и прогестерона в крови.

## **Прогноз**

Эффективность переноса донорских эмбрионов достигает 25–30% на одну попытку. Эффективность не зависит от причины возникновения яичниковой недостаточности, а определяется возрастом женщины, качеством донорских ооцитов и адекватностью подготовки эндометрия к имплантации.

## **ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЕ БЕСПЛОДИЕ**

Трубное бесплодие у женщин — бесплодие, обусловленное анатомо-функциональными нарушениями маточных труб.

### **Эпидемиология**

Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин занимает ведущее место в структуре бесплодного брака и является самой трудной патологией при восстановлении репродуктивной функции. Частота трубно-перитонеальных форм бесплодия колеблется от 35 до 60%. При этом преобладает трубный фактор (35–40%), а перитонеальная форма бесплодия встречается в 9,2–34% случаев.

### **Классификация**

Принято выделять 2 основные формы трубно-перитонеального бесплодия:

- нарушение функции маточных труб — нарушение сократительной активности маточных труб: гипертонус, гипотонус, дискоординация;
- органические поражения маточных труб — непроходимость, спайки, стерилизация и др.

### **Диагностика**

#### *Анамнез и физикальное обследование*

Основные жалобы у пациенток — отсутствие беременности при регулярной половой жизни без предохранения. При выраженном спаечном процессе в малом тазу, эндометриозе и хроническом воспалительном процессе могут быть жалобы на периодические боли внизу живота, дисменорею, нарушение функции кишечника, диспареунию.

#### *Специальные методы исследования*

- УЗИ органов малого таза позволяет обнаружить гидросальпинксы больших размеров.

- Гистеросальпингография позволяет выявить патологию полости матки (полипы эндометрия, гиперплазию эндометрия, внутриматочные синехии, пороки развития, субмукозная миома), охарактеризовать состояние эндосальпинкса (складчатость, гидросальпинксы, спайки, в том числе в ампулярном отделе), предположить наличие перитубарных спаек и характер их распространения. При отсутствии гидросальпинксов больших размеров достоверность результатов составляет 60–80%.
- Лапароскопия дает точную оценку состояния органов малого таза, состояния и проходимости маточных труб, степени распространения спаечного процесса в малом тазу, позволяет выявить патологию органов малого таза (наружный генитальный эндометриоз).

## Лечение

Лечение начинают после исключения воспалительного процесса специфической этиологии — туберкулеза гениталий.

**Первый этап:** коррекция патологических изменений органов малого таза во время оперативной лапароскопии и гистероскопии.

**Второй этап:** раннее восстановительное лечение — с 1–2-х суток после эндоскопической операции. Продолжительность лечения составляет 3–10 дней. Применяют медикаментозные и немедикаментозные методы лечения.

### Медикаментозное лечение

- Антибактериальная терапия (начинают с интраоперационного введения антибиотиков широкого спектра действия). Периоперационная антибактериальная профилактика заключается во введении одной терапевтической дозы антибиотиков широкого спектра действия внутривенно во время операции и в раннем послеоперационном периоде. Профилактика антибиотиками снижает риск послеоперационных инфекционных осложнений в среднем на 10–30%. Выбор антибиотиков зависит от объема оперативного вмешательства и риска развития послеоперационных инфекционных осложнений. Неблагоприятное влияние на исход оперативного вмешательства оказывают:
    - ✦ наличие хронических очагов инфекции (эрозия шейки матки, хронический эндометрит и сальпингоофорит; инфекции, передающиеся половым путем);
    - ✦ длительное и травматичное вмешательство, большая кровопотеря.
 Необходимость продолжения антибактериальной терапии зависит от факторов, перечисленных выше, а также от клинической картины и показателей лабораторных методов исследования.
  - Инфузионная терапия (используют растворы коллоидов и кристаллоидов).
- Немедикаментозное лечение**
- Физиотерапия.
  - Эфферентные методы лечения — плазмаферез, эндоваскулярное лазерное облучение крови, озонотерапия крови.

**Третий этап.** Отсроченное восстановительное лечение: по показаниям проводят немедикаментозную и гормональную терапию.

**Медикаментозное лечение**

- Комбинированные эстроген-гестагенные пероральные контрацептивы, гестагены, агонисты ГнРГ.

**Немедикаментозное лечение**

- Физиотерапия: методика и количество процедур подбирают индивидуально.
- Эфферентные методы лечения.

**Четвертый этап:** у пациенток со спаечным процессом в малом тазу III–IV степени по классификации Hulka проводится контрольная гистеросальпингография. При подтверждении проходимости маточных труб пациенткам разрешают половую жизнь без предохранения на фоне ультразвукового мониторинга фолликулогенеза.

**Пятый этап:** при отсутствии положительного эффекта от проведенного лечения и сохраняющемся нарушении проходимости маточных труб, выявлении ановуляции рекомендуют применять индукторы овуляции или методы вспомогательной репродукции.

Если в результате проведенного поэтапного лечения беременность не наступила в течение 1 года наблюдения у пациенток с I–II степенью спаечного процесса и в течение 6 мес у пациенток с III–IV степенью спаечного процесса, им нужно рекомендовать методы вспомогательной репродукции.

**Рекомендуемая литература**

Кулаков В.И., Адамян Л.В., Киселев С.И. Диагностическая и хирургическая лапароскопия в гинекологии : метод. рекомендации. — М., 1997. — 51 с.

Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия : рук. для врачей. — М. : Мед. информ. агентство, 2000. — 782 с.

Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии : рук. для врачей. — М. : Мед. информ. агентство, 2005. — 592 с.

Назаренко Т.А. Синдром поликистозный яичников. — М., 2005. — 207 с.

Практическая гинекология : клин. лекции / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. — М. : МЕДпрессинформ, 2001. — 720 с.

Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология : рук. для врачей. — М. : Мед. информ. агентство, 2002. — 591 с.

Полный список литературы к клинической рекомендации «Женское бесплодие» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).

# ВНЕМАТОЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

Беременность, при которой оплодотворенное яйцо имплантируется вне полости матки, называют внематочной (эктопической).

**МКБ-10:** • **О00.0** Абдоминальная (брюшная) беременность • **О00.1** Трубная беременность: беременность в маточной трубе, разрыв маточной трубы вследствие беременности • **О00.2** Яичниковая беременность • **О00.8** Другие формы внематочной беременности: шеечная, в роге матки, интралигаментарная • **О00.9** Неуточненная.

## Эпидемиология

Несмотря на достижения медицинской науки и практики, эктопическая беременность остается серьезной проблемой в гинекологии. В последние 20 лет отмечают увеличение частоты этого осложнения беременности, что обусловлено увеличением числа аборт, воспалительных заболеваний женских половых органов, применением ВМК, нейроэндокринных нарушений, психоэмоционального напряжения. Воспалительные заболевания в этиологии внематочной беременности составляют от 42 до 80%.

По данным стран Северной Европы в период между 1976 и 1993 гг. частота встречаемости эктопической беременности (ЭБ) выросла с 11,2 до 18,8 на 1000 беременностей. В США в 1970 г. зарегистрировано 17 800 случаев внематочной беременности, а в 1989 г. — 88 400. Наиболее выраженным рост числа ЭБ в последние годы был среди женщин старше 35 лет. По данным центра по контролю заболеваемости, в США за последние 20 лет отмечено значительное (в 5 раз) повышение распространенности внематочной беременности. Частота внематочной беременности составляет 16 на 1000 беременностей. У женщин негроидной расы риск внематочной беременности в 1,6 раза выше, чем у европеоидной расы (20,8 и 13,4 на 1000 беременностей соответственно). Подростки негроидной расы умирают от внематочной беременности в 5 раз чаще, чем подростки европеоидной расы. В Великобритании отмечают 11,5 ЭБ на 1000 беременных, материнская смертность — 0,4 на 1000 ЭБ.

Количество пациенток с внематочной беременностью в РФ с 2001 по 2003 г. (за три года) было около 150 000, из которых с летальным исходом 103 женщины (среди причин материнской смертности составляет от 5 до 9% ежегодно).

Внематочную беременность наблюдают чаще с правой стороны у женщин детородного возраста от 23 до 40 лет. Она может быть как при 1-й беременности, так и повторной, после нормальной и повторной внематочной беременности. Повторную ЭБ встречают у 7,5–22% женщин. У 36–80% она служит фактором, способствующим развитию вторичного бесплодия.

## Классификация

В отличие от МКБ-10 в отечественной литературе трубную беременность разделяют на:

- ампулярную;
- истмическую;
- интерстициальную.

Интерстициальная трубная беременность составляет чуть меньше 1% внематочной беременности. Больные с интерстициальной трубной беременностью в большинстве случаев обращаются к врачу позже, чем с ампулярной или истмической. Частота беременности в маточном углу возрастает до 27% у пациенток, имеющих в анамнезе сальпингоэктомию и ЭКО и ПЭ. С интерстициальной трубной беременностью связана большая часть смертей, обусловленных внематочной беременностью вообще, поскольку она часто осложняется разрывом матки.

Яичниковую беременность подразделяют на:

- развивающуюся на поверхности яичника;
- развивающуюся интрафолликулярно.

Брюшную беременность подразделяют на:

- первичную (имплантация в брюшной полости происходит первоначально);
- вторичную.

## Диагностика

### Жалобы

Основные жалобы больных с эктопической беременностью:

- задержка менструации (73%);
- кровянистые выделения из половых путей (71%);
- боли различного характера и интенсивности (68%);
- тошнота;
- иррадиация боли в поясничную область, прямую кишку, внутреннюю поверхность бедра;
- сочетание трех из вышеперечисленных симптомов.

### Лабораторные и инструментальные исследования

Наиболее информативны в диагностике внематочной беременности: определение концентрации  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина (ХГТ) в крови, УЗИ и лапароскопия.

Для ранней диагностики проводят:

- трансвагинальное УЗИ;
  - определение содержания  $\beta$ -субъединицы ХГТ в сыворотке крови.
- Комбинация трансвагинального УЗИ и определения концентрации  $\beta$ -субъединицы ХГТ позволяет диагностировать беременность у 98% больных с 3-й недели беременности. Ультразвуковая диагностика вне-маточной беременности включает измерение толщины эндометрия, со-ногистерографию, цветную доплерометрию. Беременность в маточном углу можно заподозрить при асимметрии матки, асимметричной позиции плодного яйца, выявляемые при УЗИ.

Основные критерии ультразвуковой диагностики вне-маточной беременности:

- неоднородные придатковые структуры и свободная жидкость в брюшной полости (26,9%);
- неоднородные придатковые структуры без свободной жидкости (16%);
- эктопически расположенное плодное яйцо с живым эмбрионом (сердцебиение есть) (12,9%);
- эктопическое расположение эмбриона (сердцебиения нет) (6,9%).

По результатам УЗИ выделяют 3 типа эхографической картины полости матки при вне-маточной беременности:

- I — утолщенный от 11 до 25 мм эндометрий без признаков деструкции;
- II — полость матки расширена, переднезадний размер от 10 до 26 мм, содержимое в основном жидкостное, неоднородное за счет гематометры и отторгнутого в различной степени гравидарного эндометрия;
- III — полость матки сомкнута, М-эхо в виде гиперэхогенной полоски от 1,6 до 3,2 мм (Кулаков В.И., Демидов В.Н., 1996).

## *Трубная беременность*

С клинической точки зрения выделяют прогрессирующую трубную беременность и нарушенную трубную беременность (разрыв маточной трубы, трубный аборт).

### **Прогрессирующая трубная беременность**

Вне-маточная беременность вызывает в организме женщины такие же изменения, как и маточная: задержку менструации, нагрубание молочных желез, появление молочива, тошноту, извращение вкуса. При осмотре отмечают цианоз преддверия влагалища, слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Матка увеличивается в размерах, размягчается, слизистая оболочка матки трансформируется в децидуальную оболочку. В яичнике формируется желтое тело беременности, иммунологическая реакция на беременность положительная. Постановка диагноза прогрессирующей трубной беременности в ранние сроки исключительна трудна. При прогрессирующей трубной беременности общее состояние, как правило,

удовлетворительное. Однако есть признаки, характерные больше для внематочной беременности, чем для маточной:

- содержание ХГТ несколько ниже, чем при маточной беременности аналогичного срока;
- увеличение размеров матки не соответствует предполагаемому сроку беременности;
- в области придатков пальпируют опухолевидное образование тестоватой консистенции, болезненное при исследовании.

В настоящее время в связи с повышением качества диагностики (в первую очередь, УЗИ и ХГТ-мониторинг) стало возможно диагностировать прогрессирующую трубную беременность. Достоверные диагностические признаки определяются при УЗИ (определение плодного яйца в трубе) и лапароскопии.

Динамическое наблюдение за больной с подозрением на прогрессирующую внематочную беременность проводят только в стационаре с круглосуточно действующей операционной, так как прерывание ее происходит внезапно и сопровождается кровотечением в брюшную полость.

При сборе анамнеза уточняют характер менструального цикла, число и исход предшествующих беременностей, применявшиеся методы контрацепции, оценивают риск внематочной беременности.

При предполагаемом сроке беременности 3–4 нед, отсутствии ультразвуковых данных за маточную беременность и положительных результатах ХГТ в крови показана диагностическо-лечебная лапароскопия.

Реакцию на ХГТ в случае отрицательного результата следует повторять неоднократно. В современных условиях основным лечением прогрессирующей трубной беременности считают органосохраняющую операцию эндоскопическим доступом.

#### **Разрыв маточной трубы**

Для разрыва маточной трубы характерна острая клиническая картина заболевания. Внезапно у больной наступает острый приступ боли внизу живота с иррадиацией в прямую кишку, появляются холодный пот, бледность, даже возможны кратковременная потеря сознания, снижение артериального давления (АД). Пульс становится слабым и частым. АД может быть снижено. Температура тела нормальная или повышенная. Френикус-симптом положительный, если в брюшной полости имеется не менее 500 мл крови, появляются симптомы раздражения брюшины. При нарушенной трубной беременности состояние пациентки зависит от величины кровопотери: может быть удовлетворительным, средней тяжести и тяжелым.

Живот умеренно вздут, отмечают нерезко выраженное напряжение мышц передней брюшной стенки и болезненность нижних отделов живота, чаще на стороне разрыва трубы. В боковых отделах живота определяют притупление перкуторного звука (свободная кровь в брюшной полости). Симптом Щеткина–Блюмберга слабо выражен. При гинеко-

логическом исследовании (его следует проводить крайне осторожно во избежание повторного болевого шока, усиления кровотечения и коллапса) обычно определяют незначительное увеличение матки, пальпация ее и движения шейки матки резко болезненны. Через боковой свод влагалища в области придатков определяют пастозность и опухолевидное образование тестоватой консистенции без четких контуров. Задний свод уплощен или даже выпячен во влагалище. Пальпация заднего свода резко болезненна. Из шеечного канала вскоре после приступа появляются незначительные темно-кровянистые выделения (в первые часы они могут отсутствовать). Через несколько часов после приступа боли из матки отторгается децидуальная ткань, представляющая собой почти полный слепок полости матки. Состояние больной может на какое-то время стабилизироваться или даже улучшиться, но по мере увеличения внутреннего кровотечения развивается картина тяжелого коллапса и шока. Тяжесть состояния больной обусловлена объемом кровопотери, однако при этом большое значение имеет способность адаптации пациентки к кровопотере.

Информативный диагностический тест — кульдоцентез, подтверждающий наличие свободной крови в брюшной полости. Полученная при пункции кровь имеет темный цвет, содержит мягкие сгустки и не свертывается, что отличает ее от крови, полученной из кровеносного сосуда (кровь алого цвета с быстрым образованием сгустков). Если в результате пункции через задний свод кровь не получена, то это еще не отвергает диагноз внематочной беременности, так как возможно неправильное выполнение пункции или отсутствие крови в позадиматочном углублении ввиду спаек и сращений в области малого таза. Гемоперитонеум считают показанием для экстренной операции. Разрыв трубы — относительное противопоказание для органосохраняющей операции. Геморрагический шок II—III степени — показание к лапаротомии. В связи с этим выбор доступа оперативного вмешательства при разрыве маточной трубы зависит от состояния больной.

### **Трубный аборт**

Клиника трубного аборта складывается из сочетания объективных и субъективных признаков беременности и симптомов прервавшейся беременности. Обычно после небольшой задержки менструации появляются схваткообразные, периодически повторяющиеся приступы боли внизу живота, чаще односторонние. Из половых путей появляются скудные темно-кровянистые выделения, обусловленные отторжением децидуальной оболочки матки. Трубный аборт, как правило, протекает длительно, часто без острых клинических проявлений. В начале заболевания кровь при отслойке плодного яйца из маточной трубы поступает в брюшную полость небольшими порциями, не вызывая резких перитонеальных симптомов и анемизации больной. Однако лабильность пульса и АД, особенно при перемене положения тела, считают достаточно характерным признаком. Дальнейшую клинику трубного аборта определяют



повторное кровотечение в брюшную полость, образование замочной гематомы и анемия. Появляются симптомы раздражения брюшины. При влагалищном исследовании размер матки чаще увеличен. Отмечают резкую болезненность при смещении матки, ее шейки и пальпации заднего свода. Часто пальпируют резко болезненное округлое образование слева или справа от матки

### **Абдоминальная (брюшная) беременность**

Относят к редким формам эктопической беременности (0,3–0,4%). Локализация брюшной беременности различна: сальник, печень, крестцово-маточные связки, прямокишечно-маточное углубление. Она может быть первичной (имплантация происходит в органах брюшной полости) и вторичной (первоначально имплантация происходит в трубе, а затем вследствие трубного аборта оплодотворенная яйцеклетка изгоняется из трубы и вторично имплантируется в брюшной полости). Различие это представляет чисто теоретический интерес, и установить первоначальную имплантацию можно только путем гистологического исследования, так как к моменту операции труба бывает уже макроскопически неизменной.

### **Яичниковая беременность**

Одна из редких форм ЭБ, ее частота составляет 0,1–0,7%. Различают две формы указанной беременности: интрафолликулярную и эпиофоральную. При интрафолликулярной форме оплодотворение и имплантация происходит в фолликуле, при эпиофоральной — на поверхности яичника.

### **Другие формы внематочной беременности**

#### **Шеечная беременность**

Частота колеблется от 1 на 2400 до 1 на 50 000 беременностей. Считают, что риск ее возникновения повышает предшествующий аборт или кесарево сечение, синдром Ашермана, применение матерью во время беременности диэтилstilbэстрола, миома матки, экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона. Ультразвуковые признаки шеечной беременности:

- отсутствие плодного яйца в матке или ложное плодное яйцо;
- гиперэхогенность эндометрия (децидуальная ткань);
- неоднородность миометрия;
- матка в виде песочных часов;
- расширение канала шейки матки;
- плодное яйцо в канале шейки матки;
- плацентарная ткань в канале шейки матки;
- закрытый внутренний зев.

После подтверждения диагноза определяют группу крови и резус-фактор, устанавливают венозный катетер, получают письменное согласие

больной на выполнение при необходимости экстирпации матки. Все это вызвано высоким риском массивного кровотечения. Имеются сообщения об эффективности при шеечной беременности интраамниального и системного применения метотрексата. Диагноз шеечной беременности часто выявляют только во время диагностического выскабливания по поводу предполагаемого аборта в ходу или неполного аборта, при начавшемся обильном кровотечении. Для остановки кровотечения в зависимости от его интенсивности используют тугую тампонаду влагалища, прошивание боковых сводов влагалища, наложение кругового шва на шейку матки, введение в канал шейки матки катетера Фолея и раздувание манжетки. Применяют также эмболизацию кровоточащих сосудов, перевязку маточных или внутренних подвздошных артерий. При неэффективности всех перечисленных мероприятий производят экстирпацию матки.

#### **Беременность в рудиментарном роге матки**

Встречают в 0,1–0,9% случаев. Анатомически эту беременность можно отнести к маточной, однако в связи с тем, что в большинстве случаев рудиментарный рог не имеет сообщения с влагалищем, клинически такая беременность протекает как эктопическая.

#### **Интралигаментарная беременность**

Составляет 1 на 300 случаев внематочной беременности. Возникает обычно вторично, при разрыве маточной трубы по брыжеечному краю и проникновении плодного яйца между листками широкой связки. Интралигаментарная беременность возможна также при свище, соединяющем полость матки и параметрий. Плацента может располагаться на матке, мочевом пузыре или стенке таза. Если удалить плаценту невозможно, ее оставляют. Имеются сообщения об успешном родоразрешении доношенных интралигаментарных беременностей.

### *Редкие варианты эктопической беременности*

#### **Сочетание маточной и внематочной беременности**

Частота, по данным разных авторов, составляет от 1 на 100 до 1 на 30 000 беременностей. Она располагается выше после индукции овуляции. Определив плодное яйцо в матке, при УЗИ нередко не обращают внимания на второе плодное яйцо. Результаты многократного исследования уровня  $\beta$ -субъединицы ХГТ не отличаются от таковых при нормальной беременности. В большинстве случаев производят операцию по поводу внематочной беременности и не прерывают маточную. Возможно также введение в плодное яйцо, расположенное в маточной трубе, калия хлорида (при лапароскопии или через боковой свод влагалища). Метотрексат не применяют.

#### **Многплодная внематочная беременность**

Встречается еще реже, чем сочетание маточной и внематочной беременности. Известно множество вариантов количества и локализации плодных яиц. Описано около 250 случаев внематочной беременности

двойней. В большинстве случаев это ампулярные или истмические трубные беременности, однако описаны также яичниковая, интерстициальная трубная и брюшная беременность. Внематочные беременности двойней и тройней возможны после резекции маточной трубы и ЭП. Лечение такое же, как при одноплодной беременности.

#### **Беременность после экстирпации матки**

Самый редкий вид внематочной беременности — беременность после влагалищной или абдоминальной экстирпации матки. Имплантация эмбриона в маточной трубе происходит незадолго до или в 1-е сутки после операции. Внематочная беременность возможна в любые сроки после операции при наличии сообщения брюшной полости с культией шейки матки или влагалища.

#### **Хроническая внематочная беременность**

Это состояние, когда плодное яйцо после гибели не полностью организуется, и в маточной трубе остаются жизнеспособные ворсины хориона. Хроническая внематочная беременность возникает в тех случаях, когда лечение по каким-либо причинам не проводилось. Ворсины хориона вызывают повторные кровоизлияния в стенку маточной трубы, она постепенно растягивается, но обычно не разрывается. При хронической внематочной беременности 86% больных отмечают боль внизу живота, 68% — кровянистые выделения из половых путей. Сразу оба симптома наблюдают у 58% женщин. У 90% больных менструации отсутствуют в течение 5—16 нед (в среднем 9,6 нед), почти у всех определяют объемное образование в малом тазу. Изредка при хронической внематочной беременности возникает сдавление мочеточников или кишечная непроходимость. Наиболее информативный метод диагностики хронической внематочной беременности — УЗИ. Концентрация  $\beta$ -субъединицы ХГТ в сыворотке крови низкая или нормальная. Показана сальпингоэктомия. Сопутствующее асептическое воспаление приводит к спаечному процессу, в связи с этим вместе с маточной трубой нередко приходится удалять и яичник.

#### **Самопроизвольное выздоровление**

В некоторых случаях внематочная беременность прекращает развиваться, а плодное яйцо постепенно исчезает, или происходит полный трубный аборт. Хирургическое лечение при этом не требуется. Частота такого исхода внематочной беременности и условия, предрасполагающие к нему, неизвестны. Невозможно также оценить его прогноз. Содержание  $\beta$ -субъединицы ХГТ не может служить ориентиром.

#### **Персистирующая внематочная беременность**

Наблюдают после органосохраняющих операций на маточных трубах (сальпинготомии и искусственного трубного аборта). При гистологическом исследовании эмбрион, как правило, отсутствует, а в мышечной оболочке обнаруживают ворсины хориона. Имплантация происходит медиально от рубца на маточной трубе. Возможна имплантация ворсин хориона в брюшной полости. В последнее время частота персистиру-

ющей внематочной беременности возросла. Это объясняют широким распространением органосохраняющих операций на маточных трубах. Характерно отсутствие снижения  $\beta$ -субъединицы ХГТ после операции. Рекомендуют определение  $\beta$ -субъединицы ХГТ или прогестерона на 6-е сутки после операции и затем каждые 3 сут. Риск персистирующей внематочной беременности зависит от типа операции, исходной концентрации  $\beta$ -субъединицы ХГТ, срока беременности и размеров плодного яйца. Задержка менструации менее чем на 3 нед и диаметр плодного яйца менее 2 см повышают риск персистирующей внематочной беременности. При персистирующей внематочной беременности проводят как хирургическое (повторная сальпинготомия или, чаще, сальпингоэктомия), так и консервативное лечение (применение метотрексата). Многие авторы предпочитают консервативное лечение, поскольку ворсины хориона могут находиться не только в маточной трубе и, следовательно, не всегда их определяют во время повторной операции. При нарушении гемодинамики показана операция.

### *Дифференциальная диагностика*

Для дифференциальной диагностики неразвивающейся или прерывающейся маточной беременности и внематочной беременности проводят выскабливание полости матки. При внематочной беременности в соскобе выявляют децидуальную ткань без ворсин хориона, феномен Ариас-Стеллы (гиперхромные клетки эндометрия). При прерывающейся маточной беременности в соскобе имеются остатки или части плодного яйца, элементы хориона.

Прогрессирующую трубную беременность дифференцируют с:

- маточной беременностью ранних сроков;
- дисфункциональным маточным кровотечением;
- хроническим воспалением придатков матки.

Прерывание беременности по типу разрыва трубы дифференцируют с:

- апоплексией яичника;
- перфорацией язвы желудка и двенадцатиперстной кишки;
- разрывом печени и селезенки;
- перекрутом ножки кисты или опухоли яичника;
- острым аппендицитом;
- острым пельвиоперитонитом.

Беременность, прервавшуюся по типу разрыва внутреннего плодного мешка (трубный аборт) необходимо дифференцировать с:

- абортom;
- обострением хронического сальпингоофорита;
- ДМК;
- перекрутом ножки опухоли яичника;
- апоплексией яичника;
- острым аппендицитом.

## Лечение

Цель лечения — устранение внематочной беременности.

Основным методом лечения внематочной беременности считают хирургический.

### Хирургическое лечение

Внедрение в практику лапароскопической хирургии привело к снижению количества лапаротомических операций по поводу внематочной беременности от общего числа оперативных вмешательств. Объем оперативного вмешательства (туботомия или тубэктомия) в каждом случае решается индивидуально. При решении вопроса о возможности проведения органосохраняющей операции необходимо учитывать характер оперативного доступа (лапароскопия или лапаротомия) и следующие факторы:

- желание пациентки иметь беременность в будущем;
- морфологические изменения в стенке трубы («старая» внематочная беременность, истончение стенки трубы на всем протяжении плодместилища);
- повторная беременность в трубе, ранее подвергнутой органосохраняющей операции;
- эктопическая беременность после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах по поводу трубно-перитонеального фактора бесплодия;
- локализация плодного яйца в интерстициальном отделе маточной трубы;
- выраженный спаечный процесс органов малого таза.

#### Сальпинготомия

Считают основной операцией на трубах при эктопической беременности.

Условия:

- сохранение фертильности;
- стабильная гемодинамика;
- размер плодного яйца <5 см;
- плодное яйцо расположено в ампулярном, инфундибулярном или истмическом отделе.

Выдавливание плодного яйца производят при его локализации в фимбриальном отделе трубы. Рассечение маточного угла проводят при локализации плодного яйца в интерстициальном отделе трубы.

Показания:

- содержание ХГТ >15 тыс. МЕ/мл;
- эктопическая беременность в анамнезе;
- размер плодного яйца более 5 см.

При других патологических изменениях другой трубы (гидросальпинкс, сактосальпинкс) рекомендуют двустороннюю сальпингэктомию. Возможность ее необходимо заранее обговаривать с пациенткой

и получить письменное согласие на указанный объем оперативного вмешательства.

### **Консервативные методы лечения эктопической беременности**

Условия для консервативного лечения эктопической беременности:

- прогрессирование трубной беременности;
- размер плодного яйца не более 2–4 см.

Считают, что медикаментозная терапия ЭБ перспективна. Но метод не получил широкого распространения, в частности, в связи с низкой частотой диагностики прогрессирующей трубной беременности. В современной практической гинекологии приоритетным считают хирургический метод лечения.

В большинстве случаев для консервативного ведения больной с внематочной беременностью применяют метотрексат, реже используют: калия хлорид, гипертонический раствор декстрозы, препараты простагландинов, мифепристон. Лекарственные препараты применяют парентерально и местно (вводят в маточную трубу через боковой свод влагалища под контролем УЗИ, при лапароскопии или трансцервикальной катетеризации маточной трубы).

Метотрексат — противоопухолевое средство группы антиметаболитов, ингибирующее редуктазу дигидрофолиевой кислоты, участвующую в восстановлении ее в тетрагидрофолиевую (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Среди побочных действий следует отметить лейкопению, тромбоцитопению, апластическую анемию, язвенный стоматит, понос, геморрагический энтерит, алопецию, дерматит, повышение активности печеночных ферментов, гепатит, пневмонию. При внематочной беременности препарат вводят в низких дозах, не вызывающих тяжелых побочных действий. Если планируют несколько введений метотрексата, назначают кальция фолинат. Это антидот метотрексата, снижающий риск его побочных действий (доза должна быть равна дозе метотрексата, ввести в течение 1-го часа).

#### **Схема № 1**

Метотрексат в дозе 1 мг/кг/сут в/м через день, кальция фолинат в дозе 0,1 мг/кг/сут в/м через день, начиная со 2-го дня лечения. Метотрексат отменяют, когда содержание  $\beta$ -субъединицы ХГТ в сыворотке крови снижается на 15% в сутки. Кальция фолинат вводят последний раз на следующий день после отмены метотрексата. По окончании лечения по указанной схеме концентрацию  $\beta$ -субъединицы ХГТ определяют еженедельно до нормализации. Если  $\beta$ -субъединица ХГТ переставала снижаться и отмечалось повышение, метотрексат назначался повторно. Эффективность лечения по указанной схеме 96%.

#### **Схема № 2**

Метотрексат вводят однократно в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>, кальция фолинат не назначают. Эффективность лечения по данной схеме 96,7%.

Эффективность и вероятность нормальной беременности после применения обеих схем примерно одинаковы.

Показания для назначения метотрексата.

- Повышенное содержание  $\beta$ -субъединицы ХГТ в сыворотке крови после органосохраняющей операции на маточной трубе, выполненной по поводу внематочной беременности (персистирующая внематочная беременность).
- Стабилизация или повышение концентрации  $\beta$ -субъединицы ХГТ в сыворотке крови в течение 12–24 ч после отдельного диагностического выскабливания или вакуум-аспирации, если размер плодного яйца в области придатков матки не превышает 3,5 см.
- Определение при влагалищном УЗИ плодного яйца диаметром не более 3,5 см в области придатков матки при содержании  $\beta$ -субъединицы ХГТ в сыворотке крови более 2000 МЕ/л в отсутствие плодного яйца или скопления жидкости в полости матки.

Больную наблюдают амбулаторно. При сильной длительной боли внизу живота определяют гематокрит и проводят влагалищное УЗИ, позволяющее уточнить, не произошел ли разрыв трубы. Для оценки состояния плодного яйца на фоне лечения метотрексатом УЗИ не проводят. Оценивать результаты УЗИ при внематочной беременности нужно осторожно, поскольку скопление жидкости в прямокишечно-маточном углублении наблюдают как при развивающейся, так и прервавшейся внематочной беременности. При быстром снижении гематокрита или нарушениях гемодинамики показано хирургическое лечение. После лечения метотрексатом рекомендуют контрацепцию в течение 2 мес.

Но учитывая побочное действие метотрексата при необходимости многократного введения в достаточной дозах для лечения ЭБ, ряд исследователей предприняли попытки совершенствования методики. В 1987 г. W. Feichtinger и Kemeter разрешили проблему, обеспечив максимальный эффект при минимальной дозе метотрексата с помощью локальных инъекций препарата под контролем трансвагинального мониторинга. Препарат вводят в просвет плодного яйца после предварительной аспирации амниотической жидкости. Разовая доза составляет от 5 до 50 мг и определяется гестационным сроком. А. Fujishita и соавт. для усиления терапевтического эффекта метотрексата применили его суспензию, включающую липиодол Ультра-Флюид с фосфатидилхолином. По данным авторов, применение суспензии позволяет снизить частоту персистирующей беременности на 44% по сравнению с использованием чистого метотрексата.

Однако практический опыт и данные литературы убеждают, что ультразвуковой сальпингоцентез сопряжен с высоким риском повреждения сосудистой сети мезосальпинкса и маточной трубы. Поэтому в настоящее время целесообразно проведение лапароскопического сальпингоцентеза.

Преимущества лапароскопической тубоскопии.

- Объективная оценка состояния «беременной» маточной трубы.
  - Определение наиболее безопасной точки прокола трубы.
  - Обеспечение гемостаза путем инъекции в мезосальпинкс гемостатиков и/или точечной коагуляции области предполагаемого прокола.
- Организационные и лечебные технологии, позволяющие произвести органосохраняющие операции трубной беременности.
- Раннее обращение пациентки в женскую консультацию или поликлинику.
  - Проведение диагностических мероприятий ( $\beta$ -ХГТ, УЗИ) и наблюдение не более 2 сут в женской консультации и поликлинике.
  - Своевременная госпитализация и проведение лапароскопии не позднее 24 ч после госпитализации.
  - Круглосуточная эндоскопическая служба в стационаре.

### *Показания к госпитализации*

- Задержка менструации, наличие кровянистых выделений из половых путей и болей внизу живота различного характера и интенсивности с возможной иррадиацией (в бедро, в паховую область, задний проход).
- Задержка менструации, отсутствие кровянистых выделений из половых путей и положительные результаты ХГТ в крови независимо от наличия или отсутствия ультразвуковых признаков внематочной беременности.
- Задержка менструации, определение при двуручном исследовании пастозности в сводах (слева или справа).
- Выявление ультразвуковых признаков внематочной беременности.

### **Наблюдение**

Женщины, перенесшие внематочную беременность, нуждаются в диспансерном наблюдении по месту жительства. Пациенткам с нереализованной репродуктивной функцией показана контрольная лапароскопия с целью уточнения состояния маточных труб через 3 мес, после органосохраняющих операций.

### **Профилактика**

На уровне женской консультации показано выявление женщин группы риска:

- с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки;
- с дисфункцией яичников;
- с трубно-перитонеальным бесплодием;
- имеющих в анамнезе внематочную беременность.



### Рекомендуемая литература

*Гаспаров А.С., Бабичева И.А., Косаченко А.Г.* Экстренная помощь в гинекологии. Органосохраняющие операции. — М., 2000. — С. 3–21.

*Гаспаров А.С. и др.* Оптимизация тактики ведения больных с острыми гинекологическими заболеваниями // «Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве». — М. : Пантори, 2002. — С. 200–203.

*Кулаков В.И., Адамян Л.В.* Эндоскопия в гинекологии. — М. : Медицина, 2000. — 383 с.

*Кулаков В.И., Гаспаров А.С.* Эндоскопия в гинекологии. Общие положения. — М., 2000. — С. 3–18.

*Кулаков В.И., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г.* Ургентная гинекология: новый взгляд // Журн. акуш. и жен. бол. — 2001. — Вып. III. — Т. I. — С. 15–18.

*Кулаков В.И., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г.* Отдаленные результаты лечения больных с острыми гинекологическими заболеваниями // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. — М., 2005. — С. 272–274.

*Кулаков В.И., Серов В.Н., Гаспаров А.С.* Гинекология : учеб. для студентов мед. вузов. — М. : Мед. информ. агентство, 2005. — 616 с.

# КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Климактерический синдром (КС) — симптомокомплекс, развивающийся у некоторых женщин в период угасания функций репродуктивной системы на фоне общей возрастной инволюции организма [1].

**МКБ-10: • N95.1** Менопауза и климактерическое состояние у женщины.

## *Эпидемиология*

Климактерический синдром возникает в среднем в возрасте 45–55 лет и может беспокоить женщину до 60 лет, а иногда и дольше. Частота и распространенность заболевания достигают 89,7%, отдельных его симптомов — от 20 до 92% [3, 20]. В климактерическом периоде различают пременопаузу, перименопаузу и постменопаузу. Менопауза — последняя самостоятельная менструация в жизни женщины. Перименопаузой называют период от возникновения первых климактерических симптомов до одного года после последней самостоятельной менструации, т.е. она включает пременопаузу, менопаузу и один год после менопаузы [1].

## *Профилактика*

Здоровый образ жизни (отказ от курения и чрезмерного потребления алкоголя) способствует более позднему наступлению менопаузы и снижению интенсивности симптомов климактерического синдрома [87, 233, 250]. Кроме того, применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в перименопаузальном периоде, при развитии первых симптомов заболевания, снижает частоту КС средней и тяжелой степени [1, 38, 43, 115, 136–138].

## *Скрининг*

Необходимо обследовать женщин с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и, особенно, онкологических заболеваний молочной железы и половых органов [52–57, 61–63, 66–73, 85, 88–106, 108, 110–112, 114, 116–135, 140, 146, 150, 151, 221, 224–229, 284, 285].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний:

- курение;
- АГ;
- гиперхолестеринемия;
- ожирение;
- малоподвижный образ жизни.

Факторы риска онкологических заболеваний половых органов и молочной железы:

- наличие рака половых органов и молочной железы у ближайших родственников;
- наличие в анамнезе предраковых заболеваний половых органов и молочной железы;
- частые инфекции, передающиеся половым путем, и наличие вируса папилломы человека;
- раннее менархе (до 12 лет);
- поздняя менопауза (старше 50 лет);
- отсутствие родов;
- наличие в анамнезе частых аборт, особенно до первых родов.

### **Классификация**

Климактерические расстройства подразделяют следующим образом [1].

- Вазомоторные: приливы жара, озноб, потливость, головная боль, гипо- или гипертензия, учащенное сердцебиение.
  - Эмоционально-вегетативные: раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, нарушение памяти и внимания, снижение либидо.
  - Урогенитальные: сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареуния, поллакиурия, цисталгия, недержание мочи.
  - Кожа и ее придатки: сухость, ломкость ногтей, появление морщин, сухость и выпадение волос.
  - Обменные нарушения: сердечно-сосудистые заболевания, постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера.
- Различают формы климактерического синдрома по степени тяжести:
- легкую — число приливов до 10 в течение суток при удовлетворительном общем состоянии и работоспособности женщины;
  - среднюю — число приливов 10–20 в течение суток, наблюдают выраженные симптомы заболевания (головокружение, головную боль, ухудшение сна, памяти и т.д., ухудшение общего состояния и снижение работоспособности);
  - тяжелую — число приливов более 20 в сутки, отмечают значительное снижение работоспособности.

### **Диагностика**

#### **Анамнез и физикальное обследование**

При сборе анамнеза особое внимание обращают на:

- нарушения менструального цикла (задержки менструаций, скудные менструации или их отсутствие, а также менометроррагии) [4–8, 25, 27, 32, 33];
- наличие приливов (особенно в вечернее и ночное время) [96, 197, 276];
- изменения настроения (раздражительность, плаксивость, тревожность, беспокойство и т.д.) [14, 28–30, 155, 238–245, 248, 258, 277];

- нарушения мочеиспускания (частое мочеиспускание, болезненность при мочеиспускании, недержание мочи) [266, 271, 272, 289];
- изменение в сексуальной сфере (снижение либидо, болезненность при половом акте) [16, 18, 19, 36, 39, 40].

Для оценки тяжести климактерического синдрома применяется индекс Куппермана в модификации Е.В. Уваровой (табл. 1). Выделенные симптомокомплексы анализируются отдельно. Значение симптомокомплекса (а), оцененное от 0 до 10 баллов, рассматривают как отсутствие клинических проявлений, 10–20 баллов — как легкую форму, 21–30 баллов — как среднюю, свыше 30 баллов — как тяжелую форму синдрома. Значение симптомокомплексов (б) и (в), оцененное 1–7 баллами, рассматривают как легкую форму, 8–14 баллами — как среднюю, свыше 14 баллов — как тяжелую форму климактерического синдрома.

При обследовании оценивают общее состояние больной (общий вид, выражение лица, окраску и тургор кожных покровов), развитие и распределение подкожно-жировой клетчатки, измеряются рост и массу тела (при климактерическом синдроме нередко обнаруживают абдоминальный тип ожирения).

Уменьшение роста пациентки и искривление позвоночника (кифоз) свидетельствуют об остеопорозе.

При обследовании молочных желез необходимо обращать внимание на их форму, консистенцию, локальные уплотнения или втяжения.

При гинекологическом осмотре важно исключить патологические изменения половых органов и обращать внимание на наличие атрофических процессов вульвы и влагалища, наличие цисторектоцеле.

### *Специальные методы исследования*

- Содержание фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови повышено (более 30 МЕ/л), в перименопаузе может составлять 12–30 МЕ/л [1, 9–13, 26, 31, 34, 35, 255, 273, 307].
- Маммография: для диагностики заболеваний молочных желез.
- УЗИ половых органов с использованием влагалищного датчика.
- Цитологическое исследование мазка с поверхности шейки матки и цервикального канала.
- Биопсия эндометрия у пациенток с ациклическими кровотечениями [1, 251].
- Для диагностики атрофических процессов вульвы и влагалища необходимо использовать рН-тест и комплексное микробиологическое исследование влагалищного отделяемого (микроскопическое исследование мазка и бактериологический посев) [2].

### *Дифференциальная диагностика*

Дифференциальную диагностику проводят со следующими заболеваниями:

- преждевременным выключением функции яичников (возраст моложе 40 лет);

Таблица 1. Модифицированный менопаузальный индекс [1]

Симптомы	Степень выраженности, баллы			
	0	1	2	3
<b>Нейроvegetативные (а)</b>				
АД, мм рт. ст.	Возрастная норма	140—150/90	150—160/100	160/100
АД, мм рт. ст.	То же	100/70	100/70	90/60
Головная боль	—	Редко	Часто	Постоянно
Вестибулопатии	—	+	+	+++
Приступы сердцебиения в покое	—	1—2 раза в неделю	1—2 раза в неделю	1—2 раза в неделю
Плохая переносимость высокой температуры	—	+	+	+++
Зябкость, озноб	—	+	+	+++
Чувство онемения, ползания мурашек	—	После поднятия тяжестей	В ночное время	Постоянно
Дермографизм	—	Белый	Красный нестойкий	Красный стойкий
Сухость кожи	—	Шелушение	Кeratоз	Трещины
Потливость	—	+	+	+++
Склонность к отекам	—	Пастозность лица и конечностей	Отечность конечностей к вечеру	Постоянно выраженные отеки
Аллергические реакции	—	Ринит	Крапивница	Отек Квинке
Экзофтальм, блеск глаз	—	+	+	+++

Повышенная возбудимость	—	+	+	+	+++
Сонливость	—	Утром	К вечеру	Постоянная	
Нарушение сна	—	Трудно заснуть	Прерывистый сон	Бессонница	
Приливы жара в течение суток	—	10	10–20	20	
Приступы удушья, в неделю	—	1–2 раза	1–2 раза	1–2 раза	
Симпатико-адреналовые кризы	—	1–2 раза в месяц	1–2 раза в месяц	1–2 раза в месяц	
<b>Обменно-эндокринные (б)</b>					
Ожирение, степень	—	I	II	III	
Изменение функции щитовид-	—	+	+	+++	
Сахарный диабет	—	+	+	+++	
Дистормональная дисплазия мо-	—	Диффузная	Диффузно-узловая	Другие формы фибро-	
Боли в мышцах, суставах	—	Редкие	Периодические	Постоянные	
Жажда	—	+	+	+++	
Атрофия гениталий	—	+	+	+++	

**Психомоциональные (в)**

	После легкой физической работы	После легкой умственной работы	Пробуждение с чувством усталости
— Снижение работоспособности, утомляемость	+	+	+++
— Рассеянность, снижение памяти	+	+	+++
— Раздражительность, плаксивость	Повышенный	Сниженный	Отсутствует
— Аппетит	Мнительность	Беспричинный страх	Мысли о самоубийстве
— Навязчивые мысли, состояния, Преобладающее настроение	Неуравновешенное	Депрессия	Меланхолия
— Половое влечение	Снижено	Отсутствует	Повышено

Примечания. Интенсивность проявлений симптома: + слабая, ++ средней степени, +++ сильная. При обследовании щитовидной железы следует оценивать ее размеры, консистенцию, локальные уплотнения.

- заболеваниями щитовидной железы (увеличение или снижение массы тела, непереносимость холода, усталость, беспокойство, запор);
- аутоиммунными заболеваниями;
- гиперпролактинемией;
- врожденной гиперплазией коры надпочечников (повышенный уровень 17-оксипрогестерона);
- СПКЯ (нарушение менструального цикла с возраста менархе);
- алкоголизмом;
- феохромоцитомой;
- инфекционным заболеванием (например, малярией);
- психопатиями, сопровождающимися паническими атаками.

### *Показания к консультации других специалистов*

- Эндокринолог: при наличии симптомов, сходных с климактерическим синдромом, у женщин моложе 40 лет (возможна другая патология эндокринной системы).
- Невропатолог или психоневролог: при сохранении симптомов КС (вегетососудистых, психоэмоциональных или нейровегетативных нарушений) на фоне терапии.

## **Лечение**

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) — эстрогенная (ЭТ) или эстроген-гестагенная терапия женщин в климактерическом периоде. Клинические симптомы климактерического синдрома обусловлены дефицитом эстрогенов, поэтому оправдано применение заместительной эстрогенной терапии. Прогестины — препараты, действующие подобно натуральному прогестерону, их применяют в качестве ЗГТ для предотвращения гиперэстрогенных состояний (гиперплазии эндометрия, рака гениталий и молочной железы) на фоне монотерапии эстрогенами у женщин, имеющих матку. ЗГТ — эффективный способ профилактики и лечения остеопороза, урогенитальной атрофии и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

### *Цели терапии*

- Поддержание нормального функционального состояния гормонозависимых тканей.
- Уменьшение симптоматики климактерического синдрома.
- Улучшение качества жизни женщин старшего возраста [251, 257, 308].
- Предупреждение развития остеопороза.

### *Показания к госпитализации*

Тяжелая степень климактерического синдрома [144] или атипичское течение КС.



## Немедикаментозное лечение

В пищу используют продукты, содержащие соевый белок (40 мг), в состав которого входит 75 мг фитоэстрогенов<sup>с</sup> [139, 191, 194–196, 198–205, 253].

## Лекарственная терапия

При лечении климактерического синдрома применяют только натуральные эстрогены, идентичные по химической структуре эстрогенам, синтезируемым в женском организме<sup>а</sup> [21, 22, 144, 145, 147–149, 156, 280–283, 286–288].

- Эстрадиол и производные:
  - ◇ 17 $\beta$ -эстрадиол;
  - ◇ эстрадиола валерат;
  - ◇ эстрадиола бензонат;
  - ◇ конъюгированные эквин-эстрогены.
- Эстрон:
  - ◇ конъюгированные эквин-эстрогены.
- Эстриол [206, 207]:
  - ◇ эстриол;
  - ◇ эстриола сукцинат.

Для предупреждения гиперпластических процессов и рака эндометрия женщинам с интактной маткой необходимо принимать прогестины в циклическом или непрерывном режиме<sup>а</sup> [58–60, 64, 79, 80, 107, 223, 232, 234, 235, 246, 247, 303–306].

Прогестагены, используемые при ЗГТ, подразделяют на 2 основные группы [1, 302]:

1. Прогестерон и прогестероноподобные соединения:
  - ◇ натуральный прогестерон;
  - ◇ синтетические производные соединения:
    - дидрогестерон;
    - производные прегнана;
    - производные норpregнана.
2. Производные 19-нортестостерона.
  - ◇ Этинизированные прогестагены:
    - эстран-дериваты: норэтистерон, линэстренол;
    - гонан-дериваты: левоноргестрел.
  - ◇ Неэтинизированные прогестагены:
    - диеногест.
  - ◇ Антиминералокортикоидные:
    - дроспиренон.

Существует 3 основных режима ЗГТ:

- монотерапия эстрогенами или прогестагенами;
- комбинированная терапия (эстроген-гестагенная) в циклическом режиме;

- комбинированная терапия (эстроген-гестагенная) в монофазном непрерывном режиме.

При интактной матке выбор режима терапии и препарата зависит от фазы климактерического периода.

В перименопаузе при интактной матке назначают комбинированную циклическую терапию. Рекомендуются препараты:

- эстрадиола валерата 2 мг и левоноргестрела 0,15 мг, курс 6–12 мес;
- эстрадиола валерата 2 мг и норгестрела 0,5 мг, курс 6–12 мес;
- эстрадиола валерата 1–2 мг и медроксипрогестерона ацетата 10 мг, курс 6–12 мес;
- 17b-эстрадиола 2 мг и норэтистерона ацетата 1 мг, курс 6–12 мес;
- эстрадиола валерата 2 мг и ципротерона ацетата 1 мг, курс 6–12 мес (показан при симптомах гиперандрогении в климактерическом периоде) [254].

При отсутствии матки (после перенесенной гистерэктомии) назначают монотерапию эстрогенами прерывистыми курсами или в непрерывном режиме:

- 17b-эстрадиола 2 мг.

В постменопаузе применяют комбинированную непрерывную терапию:

- тиболона 2,5 мг — 1 таблетка в день;
- 17b-эстрадиола 2 мг и норэтистерона ацетата 1 мг — 1 таблетка 1 раз в день [37, 41, 42, 65].

При противопоказаниях к системной ЗГТ рекомендуют [1, 208]:

- эстрадиола 0,05–0,1 мг, 1 пластырь приклеить на кожу 1 раз в неделю — 6–12 мес;
- эстрадиола 0,5–1 мг 1 раз в день нанести на кожу живота или ягодиц, курс 6 мес.

### *Хирургическое лечение*

Не применяют при климактерическом синдроме.

### **Обучение больного**

Рекомендован здоровый образ жизни [256, 259, 274, 279]:

- физические упражнения;
- исключение кофе и алкоголя;
- отказ от курения;
- уменьшение или исключение (по возможности) нервно-психических нагрузок.

### **Дальнейшее ведение больного**

Наблюдение проводят в течение всего цикла ЗГТ.

Необходимо проводить 1 раз в год:

- маммографию [76–78, 81–84, 109, 113];
- УЗИ гениталий;
- денситометрию.

При возникновении патологических симптомов со стороны молочной железы и менометроррагий или ациклических кровотечений маммографию и УЗИ гениталий проводят в экстренном порядке.

## **Прогноз**

Благоприятный.

## **УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА (УГР) В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ**

Урогенитальные расстройства (УГР) в климактерическом периоде — симптомокомплекс вторичных осложнений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта: мочевом пузыре, уретре, влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна [1, 2, 312, 313].

Симптомы нарушений мочеиспускания, ухудшающие качество жизни женщин, относятся к УГР в климактерическом периоде, если они по времени возникновения совпали с наступлением менопаузы [1, 291, 309, 311, 314, 315].

- Синдром императивных нарушений мочеиспускания в климактерическом периоде — сочетание частых дневных и ночных мочеиспусканий, императивных позывов на мочеиспускание с неудержанием мочи или без него на фоне вагинальной атрофии.
- Стрессовое недержание мочи (недержание мочи при напряжении) — произвольная потеря мочи, связанная с физическим напряжением, подтвержденная объективным исследованием и вызывающая социальные или гигиенические проблемы.

## **Эпидемиология**

УГР у 30% женщин появляются к 55 годам и у 75% — к 70 годам [265, 266].

## **Профилактика**

- Ведение здорового образа жизни.
- Использование биологической обратной связи и электростимуляции мышц тазового дна.
- Применение ЗГТ с наступлением перименопаузы [1, 290, 292, 295, 299–301].

## **Скрининг**

Необходимо обследовать на наличие урогенитальной атрофии всех женщин в климактерическом периоде, так как в основе патогенеза УГР лежит дефицит половых гормонов [1, 2, 230, 231].

## Классификация

УГР классифицируют по степени тяжести.

- УГР легкой степени: симптомы вагинальной атрофии сочетаются с поллакиурией, никтурией и цисталгией.
- УГР средней степени: симптомы вагинальной и цистоуретральной атрофии сопровождаются недержанием мочи при напряжении.
- УГР тяжелой степени характеризуются сочетанием симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии, стрессового недержания мочи и/или синдрома императивных нарушений мочеиспускания.

## Диагностика

### Анамнез и физикальное обследование

Клинически УГР характеризуются вагинальными и мочеполовыми (расстройства мочеиспускания) симптомами.

#### ■ Вагинальные симптомы:

- ◇ сухость, зуд и жжение во влагалище;
- ◇ диспареуния (болезненность при половом акте);
- ◇ рецидивирующие выделения из половых путей;
- ◇ контактные кровянистые выделения;
- ◇ опущение передней и/или задней стенок влагалища.

#### ■ Расстройства мочеиспускания [1, 293, 294, 298, 310]:

- ◇ поллакиурия (частые мочеиспускания — более 6 раз в день);
- ◇ никтурия (любое пробуждение ночью для мочеиспускания без преобладания ночного диуреза над дневным);
- ◇ цисталгия (частые болезненные мочеиспускания при отсутствии объективных признаков поражения мочевого пузыря);
- ◇ недержание мочи при напряжении;
- ◇ императивные позывы на мочеиспускание с выделением мочи или без него.

### Специальные методы исследования

- рН влагалищного содержимого: варьирует в пределах от 6,0 до 7,0.
- Кольпоскопия: истончение слизистой оболочки влагалища с неравномерной слабой окраской раствором Люголя, обширная капиллярная сеть в подслизистом слое.
- Индекс вагинального здоровья от 1 до 4 (табл. 2).
- Комплексное микробиологическое исследование (культуральная диагностика и микроскопия мазков вагинального отделяемого, окрашенного по Граму). При культуральном исследовании определяют видовой и количественный состав вагинальной микрофлоры, при микроскопическом исследовании проводят оценку по следующим критериям:
  - ◇ состоянию вагинального эпителия;
  - ◇ наличию лейкоцитарной реакции;

**Таблица 2.** Индекс вагинального здоровья [Bachmann G., 1995]

Индекс вагинального здоровья	Эластичность	Трансудат	pH	Эпителий	Влажность
1 балл — высшая степень атрофии	Отсутствует	Отсутствует	> 6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла — выраженная атрофия	Слабая	Скудный поверхностный желтый	5,6–6,0	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3 балла — умеренная атрофия	Средняя	Поверхностный белый	5,1–5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4 балла — незначительная атрофия	Хорошая	Умеренный белый	4,7–5,0	Нерыхлый тонкий	Умеренная
5 баллов — норма	Отличная	Достаточный белый	< 4,6	Нормальный	Нормальная

✧ составу вагинальной микрофлоры (качественной и количественной характеристике морфологических типов бактерий).

■ Магнитно-резонансная томография [261].

При наличии *симптомов цистоуретральной атрофии* дополнительно необходимо проводить оценку:

■ дневников мочеиспускания (частоту дневных и ночных мочеиспусканий, потерь мочи при напряжении и/или при неотложных позывах на мочеиспускание) [296];

■ данных комплексного уродинамического исследования (физиологического и максимального объема мочевого пузыря, максимальной скорости потока мочи, максимального уретрального сопротивления, индекса уретрального сопротивления, наличия или отсутствия внезапных подъемов уретрального и/или детрузорного давления) [297].

Для оценки интенсивности урогенитальных расстройств рекомендуют использовать 5-балльную шкалу D. Barlow (1997):

- 1 балл — незначительные расстройства, не оказывающие влияния на повседневную жизнь;
- 2 балла — дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь;
- 3 балла — выраженные рецидивирующие расстройства, влияющие на повседневную жизнь;
- 4 балла — выраженные расстройства, влияющие на повседневную жизнь изо дня в день;

5 баллов — крайне выраженные расстройства, постоянно влияющие на повседневную жизнь.

### *Дифференциальная диагностика*

Дифференциальную диагностику УГР проводят со следующими заболеваниями:

- специфическими и неспецифическими вагинитами;
- циститом;
- заболеваниями, приводящими к нарушению иннервации мочевого пузыря;
- сахарным диабетом;
- энцефалопатией различного генеза;
- заболеваниями или травмами позвоночника и/или спинного мозга;
- болезнью Альцгеймера;
- болезнью Паркинсона;
- нарушением мозгового кровообращения.

### *Показания к консультации других специалистов*

- Уролог: признаки хронического цистита, эпизоды задержки мочеиспускания.
- Невропатолог: заболевания центральной и/или периферической нервной системы.

## **Лечение**

### *Цели терапии*

Уменьшение симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии с целью улучшения качества жизни женщин в климактерическом периоде.

### *Показания к госпитализации*

Госпитализация показана пациентам с недержанием мочи при напряжении для оперативного лечения.

### *Немедикаментозное лечение*

Использование биологической обратной связи и электростимуляции мышц тазового дна [278, 290].

### *Лекарственная терапия*

При УГР проводят патогенетическую системную и/или местную ЗГТА [1, 209, 212, 316]. Схемы системной ЗГТ подробно описаны выше (см. статью «Климактерический синдром», раздел «Лечение»).

Местную терапию проводят при нежелании пациентки получать системную терапию или наличии противопоказаний к системной терапии<sup>В</sup> [1, 210, 211].

Комбинированная (системная и местная) терапия показана при недостаточной эффективности системной терапии.

При наличии синдрома императивных расстройств мочеиспускания дополнительно применяют препараты, оказывающие спазмолитическое действие на детрузор, нормализующие таким образом тонус мочевого пузыря и уретры<sup>А</sup> [1, 267, 269].

■ М-холиноблокаторы:

- ◇ оксибутинин по 5 мг 1–3 раза в сутки внутрь до еды, *или*
- ◇ толтеродин по 2 мг 2 раза в сутки, *или*
- ◇ тропия хлорида 5–15 мг в 2–3 приема.

■  $\alpha_1$ -Адреноблокаторы (при инфравезикальной обструкции):

- ◇ тамсулозин по 0,4 мг 1 раз в сутки внутрь после завтрака, *или*
- ◇ теразозин по 1–10 мг 1 раз в сутки внутрь перед сном (прием препарата начинают с 1 мг/сут и постепенно увеличивают дозировку до желаемого результата, но не более 10 мг в день под контролем АД).

■  $\alpha_1$ -Адреномиметики повышают тонус уретры и шейки мочевого пузыря, их применяют при лечении стрессового недержания мочи:

- ◇ мидодрин по 2,5 мг 2 раза в сутки внутрь, курс 1–2 мес.

■ М-холиномиметики повышают тонус детрузора, их назначают при гипо- и атонии мочевого пузыря:

- ◇ дистигмина бромид по 5–10 мг 1 раз в сутки утром внутрь за 30 мин до еды.

Длительность терапии устанавливают индивидуально.

### Хирургическое лечение

При стрессовом недержании мочи показано оперативное лечение. Наиболее рациональной и малоинвазивной является операция TVT или TVT-О (наложение свободной синтетической петли под среднюю треть уретры влагалитическим доступом) или введение в парауретральное пространство геля ДАМ(+) [260, 262, 263, 268, 270].

### Прогноз

Благоприятный.

## ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Постменопаузальный остеопороз — мультифакторное системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышенной ломкости костей, развивается после естественной или хирургической менопаузы [36].

### Эпидемиология

Остеопороз занимает 4-е место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и болезней органов дыхания. Частота пост-

менопаузального остеопороза в развитых странах составляет 25–40% с преобладанием его среди женщин белой расы [275]. В Москве частота остеопороза у женщин старше 50 лет составляет 23,6% [1, 152, 153].

### *Профилактика*

Для профилактики остеопороза рекомендуют полноценное питание с достаточным содержанием кальция, отказ от вредных привычек. При недостаточном поступлении кальция с пищей рекомендован дополнительный приём препаратов кальция в сочетании с витамином D<sub>3</sub>.

Раннее назначение ЗГТ в перименопаузе или после тотальной овариэктомии предупреждает постменопаузальный остеопороз, так как ремоделирование костной ткани зависит от уровня половых стероидов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата) в женском организме [1, 15, 23, 24, 86, 97, 154, 162, 164].

### *Скрининг*

Обследовать на наличие постменопаузального остеопороза необходимо пациентов, у которых при сборе анамнеза обнаруживают факторы риска развития остеопороза:

- переломы костей в анамнезе;
- наличие остеопороза у близких родственников;
- пожилой возраст;
- низкую массу тела (индекс массы тела менее 20);
- позднее менархе (после 15 лет);
- раннюю менопаузу (до 45 лет);
- двустороннюю овариэктомию (особенно в молодом возрасте);
- длительную (более 1 года) аменорею или периоды аменореи и/или олигоменореи;
- более 3 родов в репродуктивном возрасте;
- длительную лактацию (более 6 мес);
- дефицит витамина D;
- сниженное потребление кальция;
- злоупотребление алкоголем, кофе, курение;
- избыточные физические нагрузки;
- малоподвижный образ жизни.

### *Классификация*

Различают первичный и вторичный остеопороз.

Первичный остеопороз развивается в климактерическом периоде. Вторичный остеопороз возникает на фоне следующих состояний:

- эндокринных заболеваний (гипертиреоза, гипопаратиреоза, гиперкортицизма, диабета, гипогонадизма);
- хронической почечной недостаточности;



- заболеваний желудочно-кишечного тракта, при которых снижается абсорбция кальция в кишечнике;
- длительной иммобилизации;
- недостаточности питания (дефицит витамина D, сниженное потребление кальция);
- избыточного потребления алкоголя, кофе, курения;
- длительного применения кортикостероидов, гепарина, антиконвульсантов.

## **Диагностика**

### *Анамнез и физикальное обследование*

Клиническая картина остеопороза достаточно скудная. Заболевание характеризуется болью в позвоночнике, в области таза и большеберцовых костях, переломами губчатых костей (компрессионными переломами позвонков, переломами дистального отдела лучевой кости, лодыжек, шейки бедра). По мере прогрессирования остеопороза происходит деформация тел позвонков, усиливается мышечная слабость, изменяется осанка (формируется кифоз грудного отдела позвоночника), ограничиваются движения в поясничном отделе позвоночника, уменьшается рост.

### *Специальные методы исследования*

- Для подтверждения диагноза остеопороза или остеопении необходимо определить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) с помощью костной денситометрии. Золотой стандарт среди методов костной денситометрии — двухэнергетическая рентгеновская денситометрия.
- Существуют также однофотонные денситометры для измерения МПКТ кисти, дистальных отделов костей предплечья и голени. Однако следует учитывать, что показатели МПКТ дистальных отделов костей у большинства женщин в климактерическом периоде мало отличаются от таковых в норме и не всегда отражают возрастные метаболические изменения.
- Ультразвуковая денситометрия пяточной кости также применяется для диагностики остеопороза.
- Рентгенологическая диагностика информативна только при потере более 30% костной массы.
- Биохимические маркеры костной резорбции в моче:
  - ◇ ионизирующий кальций/креатинин;
  - ◇ гидроксипролин/креатинин;
  - ◇ структурные компоненты коллагена I типа (пиридолин и дезокси-пиридинолин);
  - ◇ костная щелочная фосфатаза.
- Сывороточный остеокальцин.

## *Дифференциальная диагностика*

Дифференциальную диагностику проводят при наличии:

- эндокринных заболеваний (гипертиреоза, гипопаратиреоза, гипрекортицизма, диабета, гипогонадизма);
- хронической почечной недостаточности;
- заболеваний желудочно-кишечного тракта, при которых снижается абсорбция кальция в кишечнике;
- длительной иммобилизации;
- недостаточности питания (дефиците витамина D, сниженном потреблении кальция);
- избыточном приеме алкоголя, кофе, курении;
- длительном применении кортикостероидов, гепарина, антиконвульсантов.

## **Лечение**

### *Цель лечения*

Блокада процессов резорбции костной ткани и активация процессов ремоделирования (формирования) кости.

### *Немедикаментозное лечение*

#### **Режим**

При остеопорозе рекомендуют вести активный, здоровый образ жизни с умеренными физическими нагрузками. Особенно необходимо избегать резких движений, падений и подъема тяжестей.

#### **Диета**

В рацион питания необходимо включать продукты с высоким содержанием кальция (рыбу, морепродукты, молоко), а также исключить алкоголь, кофе и отказаться от курения.

### *Лекарственная терапия*

При постменопаузальном остеопорозе проводят патогенетическую системную ЗГТ<sup>А</sup> [43, 48–50, 157–159, 161, 236, 237].

Также применяют препараты других групп<sup>А</sup> [45–47].

- Кальцитонин по 50 МЕ подкожно или внутримышечно через 1 день или по 50 МЕ интраназально 2 раза в день, курс от 3 нед до 3 мес при минимальных симптомах остеопороза или как поддерживающая терапия. При выраженном остеопорозе и переломах позвонков рекомендуют увеличить дозировку до 100 МЕ в день подкожно или внутримышечно 1 раз в день в течение 1 нед, затем по 50 МЕ ежедневно или через день в течение 2–3 нед [48, 160, 172–175].
- Бисфосфонаты (этидроновая кислота) по 5–7 мг/кг массы тела в течение 2 нед каждые 3 мес.
- Алендроновая кислота по 1 капсуле 1 раз в нед [165–171].
- Кальция карбонат (1000 мг) в сочетании с колекальциферолом (800 МЕ). Препарат показан как для профилактики остеопороза и переломов,

так и для комплексной терапии остеопороза в комбинации с кальцитонином или бисфосфонатом. Прием карбоната кальция с колекальциферолом показан пожизненно.

- Тамоксифен или ралоксифен по 1 таблетке 1 раз в день в течение не более чем 5 лет обычно назначают при раке молочной железы и остеопорозе. Препараты не обладают антиэстрогенным свойством, но оказывают эстрогеноподобное действие на костную ткань, в результате чего увеличивает МПКТ [74, 75, 176–190, 192, 193, 213–219, 222].

### *Хирургическое лечение*

Не применяют при данном заболевании.

### **Обучение пациентки**

Необходимо объяснить пациенту, что восстановить костную ткань труднее, чем ее сохранить. Максимальная костная масса достигается в возрасте 20–30 лет, и 3 основных защитных фактора: физическая активность, полноценное питание и нормальный уровень половых гормонов — выступают необходимым условием ее сохранения.

### **Дальнейшее ведение пациентки**

Терапия постменопаузального остеопороза длительная. Необходимо проводить контроль МПКТ с помощью костной денситометрии 1 раз в год.

Для динамической оценки эффективности лечения рекомендуют определять маркеры образования костной ткани:

- сывороточный остеокальцин;
- изофермент щелочной фосфатазы;
- проколлагеновые пептиды.

### **Прогноз**

Сомнительный, так как восстановить костную ткань более сложно, чем ее сохранить. Поддержание достаточного уровня половых гормонов у женщин в климактерическом периоде и адекватная терапия в значительной степени снижают риск прогрессирования постменопаузального остеопороза.

#### *Рекомендуемая литература*

*Зайдиева Я.З.* Заместительная гормонотерапия. Фармакология и клиническое применение. — М., 2001.

Руководство по климактерию : рук. для врачей / под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. — М. : Мед. информ. агентство, 2003.

*Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология : рук. для врачей. — М. : Мед. информ. агентство, 2001.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Климактерический синдром» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**

# НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ У ЖЕНЩИН

Недержание мочи — жалоба на любую непроизвольную утечку мочи.

**МКБ-10:** • **N39.3** Непроизвольное мочеиспускание • **N39.4** Другие уточненные виды недержания мочи • **N39.9** Расстройство мочеиспускательной системы неуточненное • **R32** Недержание мочи неуточненное • **F98.0** Энурез неорганической природы.

## Эпидемиология

Стеснительность и отношение женщин к проблеме как к неотъемлемому признаку старения приводит к тому, что цифры не отражают распространенности заболевания, но надо отметить, что 50% женщин в возрасте от 45 до 60 лет отмечали когда-либо непроизвольное недержание мочи [19, 30, 39, 57, 70]. В исследовании, проведенном в США, из 2000 женщин в возрасте старше 65 лет urgentное мочеиспускание имело место у 36% опрошенных. По данным Д.Ю. Пушкаря (1996), распространенность недержания мочи среди женщин России составляет 36,8%, по сведениям И.А. Аполихиной (2006) — 33,6% [10, 12, 19].

## Патогенез

В настоящее время доказано, что в развитии этого заболевания главную роль играют патологические роды. Непроизвольное выделение мочи чаще наступает после трудных родов, носивших затяжной характер или сопровождающихся акушерскими операциями [3, 4, 5, 16, 17, 18, 33, 34, 50, 74]. Постоянный спутник патологических родов — травма промежности и тазового дна. Однако возникновение недержания мочи у нерожавших женщин и даже не живших половой жизнью заставили пересмотреть вопросы патогенеза. Многочисленные исследования показали, что при недержании мочи имеются выраженное нарушение замыкательного аппарата шейки мочевого пузыря, изменения ее формы, подвижности, оси «мочевой пузырь-уретра» [11, 12, 23, 31, 40, 43, 72].

S. Raz считает, что недержание мочи должно быть разделено на два основных вида:

- заболевание, связанное дислокацией и ослаблением связочного аппарата неизмененного мочеиспускательного канала и уретровезикального сегмента, что относят к анатомическому недержанию мочи;

- заболевание, связанное с изменениями в самом мочеиспускательном канале и сфинктерном аппарате, приводящими к нарушению функции замыкательного аппарата [18, 77].

Недержание мочи при напряжении сочетается с пролапсом гениталий в 82% случаев, смешанная — в 100% [5, 6, 7, 8, 23, 54, 71, 79].

Условием для удержания мочи считают положительный градиент уретрального давления (давление в мочеиспускательном канале превышает внутрипузырное). При нарушении мочеиспускания и недержании мочи этот градиент становится отрицательным.

Заболевание прогрессирует под влиянием физической нагрузки и гормональных нарушений (снижение концентрации эстрогенов в климактерии, а у женщин репродуктивного возраста значительная роль принадлежит колебаниям соотношения половых и глюкокортикоидных гормонов и их опосредованное влияние на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы). Важную роль играет дисплазия соединительной ткани [2, 12, 17, 24, 49, 63, 65, 83].

## Классификация

Недержание мочи подразделяют на истинное и ложное.

- Ложное недержание мочи — непроизвольное выделение мочи без позывов на мочеиспускание, может быть связано с врожденными или приобретенными дефектами мочеоточника, мочеиспускательного канала и мочевого пузыря (экстрофия мочевого пузыря, отсутствие его передней стенки, тотальная эписпадия уретры и т.д.).
- Классификация истинного недержания мочи по определению Международного общества удержания мочи ICS (2002) представлена следующим образом [1, 15, 28, 66, 76].
  - ◇ Стрессовое недержание мочи, или недержание мочи при напряжении (НМПН), — жалоба на непроизвольную утечку мочи при напряжении, чиханье или кашле.
  - ◇ Ургентное недержание мочи — непроизвольная утечка мочи, возникающая сразу после внезапного резкого позыва к мочеиспусканию.
  - ◇ Смешанное недержание мочи — сочетание стрессового и ургентного недержания мочи.
  - ◇ Энурез — любая непроизвольная потеря мочи.
  - ◇ Ночной энурез — жалобы на потерю мочи во время сна.
  - ◇ Недержание мочи от переполнения (парадоксальная ишурия).
  - ◇ Экстрауретральное недержание мочи — выделение мочи помимо мочеиспускательного канала (характерно для различных мочеполовых свищей).

**Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП)** — клинический синдром, характеризующийся рядом симптомов: учащенным мочеиспусканием (чаще 8 раз в сутки), императивными позывами с (или без) императивным недержанием мочи, ноктурией. Ургентное недержание мочи относят к проявлению ГМП [1, 13, 15, 27, 46, 69, 81].

**Ургентное недержание мочи** — непроизвольная утечка мочи, вследствие внезапного резкого позыва к мочеиспусканию, обусловленного непроизвольным сокращением детрузора во время фазы наполнения мочевого пузыря. Детрузорная гиперактивность может быть следствием нейрогенных причин и идиопатических, когда не установлена нейрогенная патология, а также их комбинацией.

- Идиопатические причины включают: возрастные изменения в детрузоре, миогенные и сенсорные нарушения, а также анатомические изменения положения уретры и мочевого пузыря.
- Нейрогенные причины — результат супрасакральных и супраспинальных повреждений: последствия нарушений кровообращения и повреждений головного и спинного мозга, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и другие неврологические заболевания, приводящие к нарушению иннервации детрузора.

Классификации, рассматривающие симптомы ургентности с позиции врача и больного, предложенные А. Bowden и R. Freeman в 2003 г.

*Шкала оценки тяжести клинических проявлений императивной симптоматики:*

- 0 — нет ургентности;
- 1 — легкая степень;
- 2 — средняя степень;
- 3 — тяжелая степень.

Классификация R. Freeman:

- обычно не могу удержать мочу;
- удерживаю мочу, если немедленно иду в туалет;
- могу «договорить» и идти в туалет.

Данную шкалу активно используют для оценки симптомов гиперактивности детрузора. Симптомы ГМП и ургентной инконтиненции необходимо дифференцировать с недержанием мочи при напряжении, мочекаменной болезнью, раком мочевого пузыря, интерстициальным циститом.

## Диагностика

Цель диагностических мероприятий — установление формы недержания мочи, определение степени выраженности патологического процесса, оценка функционального состояния нижних мочевых путей, выявление возможных причин возникновения инконтиненции, выбор метода коррекции. Необходимо заострить внимание на возможную связь возникновения и усиление симптомов инконтиненции в период перименопаузы.

Обследование пациенток с недержанием мочи проводят в 3 этапа [3, 17].

### *1 этап — клиническое обследование*

Наиболее часто НМПН встречаются у больных с пролапсом гениталий, поэтому особенно важно на 1-м этапе оценить гинекологический статус:

осмотр больной в гинекологическом кресле, когда есть возможность выявить наличие опущения и выпадения внутренних половых органов, оценить подвижность шейки мочевого пузыря при кашлевой пробе или натуживании (проба Вальсальвы), состояние кожных покровов промежности и слизистой оболочки влагалища.

При сборе анамнеза необходимо особое внимание уделять выяснению факторов риска: роды, особенно патологические или многократные, тяжелая физическая работа, ожирение, варикозная болезнь, спланхноптоз, соматическая патология, сопровождающаяся повышением внутрибрюшного давления (хронический кашель, запоры и т.д.), предшествующие хирургические вмешательства на органах малого таза, неврологическая патология.

Клиническое обследование пациенток с инконтиненцией должно обязательно включать лабораторные методы обследования (в первую очередь клинический анализ мочи и посев мочи на флору).

Следует предложить больной ведение дневника мочеиспускания в течение 2 дней, где она регистрирует количество выделенной мочи за одно мочеиспускание, частоту мочеиспускания за 24 ч, отмечает все эпизоды недержания мочи, количество используемых прокладок и физическую активность. Дневник мочеиспускания позволяет оценить мочеиспускание в привычной для больной обстановке, а заполнение его в течение нескольких дней дает более объективную оценку [9, 12, 18, 20, 80, 87].

Для дифференциальной диагностики стрессового и ургентного недержания мочи необходимо использовать специализированный опросник P. Abrams, A.J. Wein (1998) для пациенток с расстройствами мочеиспускания (таблица) [1, 14, 15, 29, 91, 92].

**Таблица.** Опросник для пациенток с расстройствами мочеиспускания P. Abrams, A.J. Wein (1998)

Симптомы	Гиперактивный мочевой пузырь	Стрессовое недержание мочи
Частые позывы (более 8 раз в сутки)	Да	Нет
Императивные позывы (внезапное острое желание помочиться)	Да	Нет
Неоднократное прерывание ночного сна, вызванное позывами к мочеиспусканию	Обычно	Редко
Способность вовремя добраться до туалета после позыва	Нет	Да
Недержание, возникающее при физической нагрузке (кашель, смех, чиханье и т.д.)	Нет	Да

### Функциональные пробы

Позволяют визуально доказать наличие недержания мочи.

**Кашлевая проба:** пациентке с полным мочевым пузырем (150–200 мл) в положении на гинекологическом кресле предлагают покашлять: три кашлевых толчка 3–4 раза, в промежутках между сериями кашлевых толчков полный вдох. Проба положительна при подтекании мочи при кашле. Данный тест получил более широкое применение в клинической практике. Была доказана связь положительного кашлевого теста с несостоятельностью внутреннего сфинктера уретры. Если при кашле истечения мочи не происходит, не следует заставлять больную повторять пробу, а произвести другие тесты.

**Проба Valsalva или проба с натуживанием:** женщине с полным мочевым пузырем в положении на гинекологическом кресле предлагают сделать глубокий вдох и, не выпуская воздух, потужиться: при недержании мочи при напряжении из наружного отверстия уретры появляется моча. Характер потери мочи из уретры фиксируют визуально и тщательно сопоставляют с силой и временем натуживания. У больных с пролапсом гениталий кашлевой тест и пробу Вальсальвы проводят с барьером. В качестве барьера используют заднюю ложку зеркала по Симпсу.

**Одночасовой прокладочный тест (60-минутный шаговый тест):** сначала определяют исходную массу прокладки. Затем пациентка выпивает 500 мл воды и в течение часа чередует различные виды физической активности (ходьба, поднятие предметов с пола, кашель, подъем и спуск по лестнице). Через 1 ч прокладку взвешивают, а данные интерпретируют:

- увеличение массы прокладки менее чем на 2 г — недержания мочи нет (I стадия);
- увеличение на 2–10 г — потеря мочи от слабой до умеренной (II стадия);
- увеличение на 10–50 г — тяжелая потеря мочи (III стадия);
- увеличение массы более чем на 50 г — очень тяжелая потеря мочи (IV стадия).

**Проба с тампоном-аппликатором,** введенным во влагалище в область шейки мочевого пузыря. Оценку результатов производят при отсутствии подтекания мочи при провокационных пробах с введенным аппликатором.

**«Стоп-тест»:** пациентке с мочевым пузырем, заполненным 250–350 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида, предлагают помочиться. Как только появляется струя «мочи», максимум через 1–2 с, больную просят прекратить мочеиспускание. Измеряют объем выделенного. Затем предлагают закончить мочеиспускание и вновь измеряют количество выделенной «мочи». В такой модификации «стоп-теста» можно оценить: реальную эффективность деятельности тормозных механизмов — если в мочевом пузыре остается более  $\frac{2}{3}$  введенной жидкости, то они функционируют нормально, если меньше  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ , то замедленно, если «мочи» остается в пузыре  $< \frac{1}{3}$  от введенного объема, то практи-



чески механизмы, тормозящие акт мочеиспускания, нарушены. Полное отсутствие тормозных рефлексов проявляется в том, что женщина не в состоянии остановить начавшийся акт мочеиспускания. Способность самопроизвольно прерывать акт мочеиспускания позволяет судить о контрактильной способности поперечной-полосатых мышц тазового дна, участвующих в образовании сфинктерной системы мочевого пузыря и уретры (*m. bulbospongiosus*, *m. ischiocavernosus* и *m. levator ani*), а также о состоянии сфинктерного аппарата мочевого пузыря. «Стоп-тест» может свидетельствовать не только о неспособности сфинктера к произвольному сокращению, но и неспособности гиперактивного детрузора к удерживанию определенного объема мочи.

## II этап — ультрасонография

Ультразвуковое исследование (УЗИ), выполненное промежностным или влагалищным доступом, позволяет получить данные, соответствующие клиническим и в большинстве случаев ограничить использование рентгенологических исследований, в частности, уретроцистографию.

Диагностические возможности трансвагинальной ультрасонографии достаточно высоки и имеют самостоятельное значение для уточнения дислокации уретровезикального сегмента и диагностики сфинктерной недостаточности у пациенток со стрессовой инконтиненцией [22, 26, 68]. При промежностном сканировании можно определить локализацию дна мочевого пузыря, отношение его к верхнему краю лона, измерить длину и диаметр уретры на всем протяжении, задний уретро-везикальный угол ( $\beta$ ) и угол между уретрой и вертикальной осью тела ( $\alpha$ ), оценить конфигурацию шейки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, положение шейки мочевого пузыря по отношению к симфизу.

При трехмерной реконструкции ультразвукового изображения удается оценить состояние внутренней поверхности слизистой оболочки, диаметр и площадь сечения мочеиспускательного канала на поперечных срезах в верхней, средней и нижней трети уретры, произвести осмотр шейки мочевого пузыря «изнутри», визуализировать внутренний «сфинктер» мочевого пузыря [26].

Стрессовое недержание мочи при двухмерном сканировании проявляется ультразвуковым симптомокомплексом: дислокацией и патологической подвижностью уретро-везикального сегмента, наиболее демонстративно проявляющимся в ротации угла отклонения уретры от вертикальной оси ( $\alpha$ ) — 200 и более и заднего уретровезикального угла ( $\beta$ ) при пробе с натуживанием; уменьшением анатомической длины уретры, расширением уретры в проксимальном и среднем отделах, увеличением расстояния от шейки мочевого пузыря до лона в покое и при пробе Вальсальвы.

Характерные признаки сфинктерной недостаточности при трехмерной реконструкции: величина диаметра сечения уретры более 1 см в проксимальном отделе, уменьшение ширины мышечного сфинктера до

0,49 см и менее, деформация сфинктера уретры, соотношение численных значений величины площади сечения уретры и ширины сфинктера более 0,74 см. Характерна также картина воронкообразной деформации уретровезикального сегмента с минимально выраженным сфинктером, с максимальным соотношением площади сечения уретры и ширины сфинктера (до 13 при норме 0,4–0,7) [26].

### *III этап – уродинамическое исследование*

Показания для проведения комплексного уродинамического исследования (КУДИ): наличие симптомов ургентного недержания мочи, подозрение на комбинированный характер расстройств, отсутствие эффекта от проводимой терапии, несовпадение клинических симптомов и результатов проведенных исследований, наличие obstructивных симптомов, наличие неврологической патологии, нарушения функции мочеиспускания, возникшие у женщин после операций на органах малого таза, «рецидивы» недержания мочи после перенесенных антистрессовых операций, предполагаемое хирургическое лечение недержания мочи [17, 18, 21, 25, 44, 45, 58, 61, 82, 93].

КУДИ относят к безальтернативному методу диагностики нестабильности уретры и детрузорной гиперактивности, что позволяет выработать правильную лечебную тактику и избежать неоправданных хирургических вмешательств у пациенток с гиперактивным мочевым пузырем [4, 13, 18, 21, 23, 32, 42].

Уродинамическое исследование включает в себя урофлоуметрию, цистометрию, профилометрию.

**Урофлоуметрия** — измерение объема мочи, выделенной в единицу времени, обычно определяемого в мл/с, недорогой и неинвазивный метод исследования, являющийся ценным скрининговым тестом для диагностики дисфункции мочеиспускания. Урофлоуметрию нужно проводить как первоочередное исследование. Ее можно сочетать с одновременной записью давления мочевого пузыря, детрузора, абдоминального давления, сфинктерной электромиографии и регистрацией цистуретрограмм.

**Цистометрия** — это регистрация взаимосвязи объема пузыря и давления в нем во время его наполнения. Метод дает информацию, касающуюся приспособления пузыря при увеличении его объема, а также контроля со стороны ЦНС за рефлексом мочеиспускания.

**Профиль уретрального давления** позволяет оценить функции уретры. Функция удержания мочи обусловлена тем, что давление в уретре в любой момент превышает давление в мочевом пузыре. Профиль уретрального давления — графическое выражение давления внутри уретры в последовательно взятых точках ее длины.

### *Дополнительные методы исследования*

**Цистоскопия** показана для исключения воспалительных и неопластических поражений мочевого пузыря.

## Лечение

### Лечение гиперактивного мочевого пузыря

Цель лечения — снижение частоты мочеиспусканий, увеличение интервалов между микциями, увеличение емкости мочевого пузыря, улучшение качества жизни [15, 36, 67].

Основным методом терапии гиперактивного мочевого пузыря считают лечение антихолинергическими препаратами, препаратами смешанного действия, антагонистами  $\alpha$ -адренорецепторов, антидепрессантами (трицическими или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина) [1, 15, 52, 53, 86]. Наиболее известные препараты: оксибутинин, толтеродин, тропсия хлорид.

**Антихолинергические препараты** блокируют мускариновые холинорецепторы в детрузоре, предупреждая и значительно снижая действие ацетилхолина на детрузор. Этот механизм и приводит к уменьшению частоты сокращения детрузора при его гиперактивности. В настоящее время известно пять видов мускариновых рецепторов ( $M_1$ – $M_5$ ), из них в детрузоре локализуются два —  $M_2$  и  $M_3$ .

Толтеродин — конкурентный антагонист мускариновых рецепторов, обладающий высокой селективностью в отношении рецепторов мочевого пузыря по сравнению с рецепторами слюнных желез. Хорошая переносимость препарата позволяет применять его длительно у женщин всех возрастных групп. Детрузитол назначают по 2 мг дважды в день.

Тропсия хлорид — антихолинергический препарат, являющийся четвертичным аммониевым основанием, оказывающий расслабляющее действие на гладкую мускулатуру детрузора мочевого пузыря как за счет антихолинергического эффекта, так и вследствие прямого антиспастического влияния за счет снижения тонуса гладкой мускулатуры мочевого пузыря. Механизм действия этого препарата заключается в конкурентном ингибировании ацетилхолина на рецепторах постсинаптических мембран гладкой мускулатуры. Препарат обладает ганглиоблокирующей активностью. Активное вещество препарата — тропсия хлорид (четвертичное аммониевое основание) обладает большей гидрофильностью, чем третичные соединения. Поэтому препарат практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, что способствует его лучшей переносимости, обеспечивая отсутствие побочных эффектов. Препарат назначают по 5–15 мг 2–3 раза в день.

Оксибутинин — препарат с сочетанным механизмом действия, так как наряду с антихолинергической активностью обладает спазмолитическим и местноанестезирующим действием. Препарат обладает выраженной эффективностью в отношении всех симптомов ГМП и назначается по 2,5–5 мг 2–3 раза в день. Как и другие холинолитические препараты, оксибутинин может вызывать побочные эффекты, связанные с блокадой М-холинорецепторов в различных органах; наиболее частыми из них являются сухость во рту, запоры, тахикардия. Устранения или снижения выраженности последних можно достичь индивидуальным подбором дозы.

**α-Адреноблокаторы** показаны при инфравезикальной обструкции и нестабильности уретры [13, 15]:

- тамсулозин по 0,4 мг 1 раз в сутки утром;
- теразозин в дозе 1–10 мг 1–2 раза в сутки (максимальная доза 10 мг/сут);
- празозин по 0,5–1 мг 1–2 раза в день;
- альфузозин по 5 мг 1 раз в сутки после еды.

**Трициклические антидепрессанты** [14, 56, 79, 88]: имипрамин по 25 мг 1–2 раза в сутки.

#### **Ингибиторы обратного захвата серотонина**

- циталопрам в дозе 20 мг однократно на ночь;
- флуоксетин по 20 мг утром или в два приема: утром и на ночь.

Длительность терапии ГМП и ургентного недержания мочи определяет интенсивность симптомов и, как правило, продолжительность ее не менее 3–6 мес. После отмены препаратов симптомы возобновляются у 70% пациенток, что требует проведения повторных курсов или постоянного лечения [9, 12, 17, 52].

Эффективность лечения оценивают по данным дневника мочеиспускания, субъективной оценке своего состояния самой пациенткой. Уродинамические исследования проводят по показаниям: у больных с отрицательной динамикой на фоне проводимой терапии, у женщин с неврологической патологией. Всем пациенткам в постменопаузе одновременно проводят заместительную гормонотерапию в виде свечей «Эстриол» при отсутствии противопоказаний [2, 7, 17].

### *Лечение стрессового недержания мочи*

Неоперативные методы лечения показаны больным с легкой степенью недержания мочи [7, 12, 17, 37, 85, 88]. Наиболее эффективный метод лечения стрессового недержания мочи — хирургическое вмешательство [12, 35, 38, 55]. В настоящее время преимущество отдают малоинвазивным slingовым операциям с применением синтетических протезов — уретропексии свободной синтетической петлей (TVT, TVT-O) [7, 11, 59, 60, 62, 73, 84, 89].

При сочетании стрессового недержания мочи с цистоцеле, неполным или полным выпадением матки и стенок влагалища основным принципом хирургического лечения считают восстановление нормального анатомического положения органов малого таза и тазовой диафрагмы абдоминальным, вагинальным или комбинированным доступами (экстирпация матки с применением кольпопексии собственными тканями или синтетическим материалом). Вторым этапом выполняют кольпоперинеолеваторопластику и при необходимости уретропексия свободной синтетической петлей (TVT, TVT-O) [7, 8, 47, 64, 75, 90].

### *Лечение смешанного недержания мочи*

К сложной форме недержания мочи относят стрессовую инконтиненцию в сочетании с пролапсом гениталий и детрузорной гиперактив-

ностью, а также рецидивные формы заболевания [3, 7, 18, 90]. Однозначного подхода к лечению пациенток со смешанной инконтиненцией и пролапсом гениталий, составляющие наиболее тяжелый контингент больных, до сих пор нет.

Необходимость хирургического вмешательства у таких больных — дискуссионный вопрос. Многие исследователи считают, что необходим длительный курс медикаментозной терапии с применением антихолинергических препаратов, другие доказывают необходимость комбинированного лечения: хирургическая коррекция стрессового компонента и последующее медикаментозное лечение [1, 4, 18, 69]. Эффективность коррекции симптомов инконтиненции у таких больных до недавнего времени не превышала 30–60% [3, 7, 17, 33, 47].

Этиологически недостаточность замыкательного аппарата уретры имеет много общего с опущением женских гениталий, они практически всегда сочетаются друг с другом. По данным отечественных акушеров-гинекологов [5, 8], пролапс гениталий диагностируют у 80% пациенток со стрессовым недержанием мочи и в 100% случаев у больных со смешанной инконтиненцией. Поэтому принципы лечения должны предусматривать восстановление сфинктерных механизмов уретры, нарушенной анатомии малого таза и реконструкцию тазового дна.

Принятие решения о необходимости хирургического лечения пациенток со смешанной формой недержания мочи происходит после 2–3 мес консервативного лечения. Этот срок достаточный для того, чтобы оценить изменения, происходящие на фоне терапии.

Объем операции зависит от сопутствующего гинекологического заболевания, степени пролапса гениталий, возраста и социальной активности женщины. Наиболее предпочтительный метод коррекции стрессовой инконтиненции — уретропексия свободной синтетической петлей (TVT-O). Немаловажным фактором для достижения хороших функциональных результатов у пациенток со сложной и смешанной формами инконтиненций считают не только своевременную диагностику нереализованной сфинктерной недостаточности, но и выбор гинекологической операции, корригирующей собственно пролапс гениталий [3, 5, 8, 17]. По данным ряда исследователей, вероятность исчезновения клинических проявлений императивного недержания мочи после хирургической коррекции пролапса составляет почти 70%.

Эффективность хирургического лечения у пациенток со смешанной и сложной формами недержания мочи оценивалась по следующим параметрам: ликвидация симптомов ургентности, восстановление нормального мочеиспускания и восстановление нарушенных анатомических взаимоотношений органов малого таза и тазового дна. Критерии положительной оценки операции включают и удовлетворенность пациенткой результатами лечения.

При отсутствии выраженного пролапса гениталий лечение пациенток со смешанным типом недержания мочи начинается с приема антимускариновых препаратов. Всем пациенткам в постменопаузе одновременно с

ними рекомендуют гормональную терапию в виде местного применения свечей или крема, содержащих натуральный эстроген-эстриол (Эстриол).

После проведенной консервативной терапии около 20% пациенток отмечают значительное улучшение состояния. Kagram M.M., Bhatia A. (2003) пришли к выводу, что сочетание недержания мочи при напряжении и нестабильности детрузора следует для начала пытаться лечить медикаментозно, что может уменьшить необходимость в хирургическом вмешательстве [60, 61, 62].

Предварительная терапия М-холинолитиками и ноотропными средствами (пиррацетам, никотиноил гамма-аминомасляная кислота) создает предпосылки для восстановления нормального механизма мочеиспускания за счет улучшения сократительной способности детрузора, восстановления кровообращения мочевого пузыря и уретры.

При выраженном опущении и выпадении внутренних половых органов (ОиВВПО), обструктивном мочеиспускании и нереализованной сфинктерной недостаточности целесообразно первоначально провести коррекцию пролапса гениталий и антистрессовую операцию, после чего решать вопрос о необходимости медикаментозного лечения. Оптимальный выбор лечебной тактики, а следовательно, и получение наиболее высоких результатов зависит от качества дооперационной диагностики и уточнения первично-следственной связи сочетанной патологии.

Анализ факторов, провоцирующих инконтиненцию, показал, что нерожавших среди больных со сложной и смешанной инконтиненцией не было, все пациентки имели от 1 до 5 родов в анамнезе. Частота разрывов промежности во время родов составляет 33,4%. Из особенностей течения родов обращает на себя внимание то, что у каждой 4-й пациентки рождается ребенок массой более 4000 г.

Течение основного заболевания усугубляет наличие у больных различных гинекологических экстрагенитальных заболеваний. Наиболее часто больные со сложной и смешанной инконтиненцией имеют заболевания сердечно-сосудистой системы (58,1%), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (51,3%) и органов дыхания (17,1%), эндокринную патологию (41,9%). Частота остеохондроза различных отделов позвоночника составляет 27,4%, кроме того, неврологические заболевания (острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, атеросклероз сосудов головного мозга, болезнь Альцгеймера) выявляют у 11,9%. Достаточно высокая частота варикозной болезни (20,5%), грыж различной локализации (11,1%) свидетельствуют о системной несостоятельности соединительной ткани у пациенток со смешанной инконтиненцией.

Сочетанную патологию гениталий выявляют у 70,9% пациенток. Наиболее часто диагностируют миому матки (35,9%), аденомиоз (16,2%), ОиВВПО (100%).

Сочетание органической патологии с диспозицией тазовых органов определяет многообразие клинических проявлений [3, 6, 8, 17]. Наиболее

частые жалобы — ощущение инородного тела во влагалище, неполного опорожнения мочевого пузыря, императивные позывы к мочеиспусканию, недержание мочи при императивном позыве, недержание мочи при физической нагрузке, noctурия.

Ультрасонографическое исследование (двухмерное сканирование и 3D) позволяет выявить признаки несостоятельности сфинктера уретры (широкая и короткая уретра, минимальная емкость мочевого пузыря, воронкообразная деформация уретры), что расценивают как «нереализованную» сфинктерную недостаточность, восстанавливающуюся после коррекции пролапса гениталий у 15,4% больных с полным/неполным выпадением матки. Именно УЗИ с трехмерной реконструкцией изображения позволяет избегать ошибочной оперативной тактики. В случаях когда есть сочетание пролапса гениталий с выраженным цистоцеле и сфинктерной недостаточностью, при влагалищном исследовании определяют только ОиВВПО, по данным КУДИ — обструктивный тип мочеиспускания. Если не принимать во внимание данные УЗИ и трехмерной реконструкции изображения, то, как правило, объем хирургического вмешательства ограничивается операцией, корригирующей пролапс гениталий, а в послеоперационном периоде при восстановлении нормальных анатомических взаимоотношений органов исчезает механизм обструкции уретры и появляется возможность для клинической реализации симптомов недержания мочи при напряжении, обусловленном сфинктерной недостаточностью. Проявление симптомов инконтиненции в данном случае расценивают как рецидив и недостаточную эффективность оперативного лечения [17, 26].

Показания для оперативного лечения пациенток со смешанной формой инконтиненции — значительный пролапс гениталий, наличие гинекологического заболевания, требующего хирургического лечения, недостаточная эффективность медикаментозного лечения и преобладание симптомов стрессовой инконтиненции.

Коррекцию пролапса гениталий проводят как абдоминальным, так и влагалищным доступом. При необходимости выполняют гистерэктомию в качестве «базовой» операции. При чревосечении осуществляется фиксация купола влагалища апоневротическим, синтетическим лоскутом или за счет связочного аппарата матки. Вагинопексия не осложняет операцию, физиологически обоснована, позволяет одновременно произвести репозицию мочевого пузыря и прямой кишки, восстановить или улучшить нарушенные функции тазовых органов. Операция не приводит к тяжелым интра- и послеоперационным осложнениям и значительно сокращает частоту рецидивов [8, 24].

Кольпоперинеолеваторопластика — обязательный 2-й этап коррекции генитального пролапса, одновременно выполняют и антистрессовую операцию (уретропексию свободной синтетической петлей: TVT или TVT-O).

Вагинальный доступ позволяет одновременно устранить и пролапс гениталий, и симптомы недержания мочи при напряжении.

При выполнении влагалищной гистерэктомии рекомендовано использовать синтетические проленовые протезы (Gynemesh soft, TVM-total, TVM-anterior, TVM-posterior). Уретропексию свободной синтетической петлей (TVT или TVT-O) выполняют одновременно.

Симптомы гиперактивного мочевого пузыря после операции сохраняются примерно у 34% больных [17, 28, 47, 60, 62].

Эффективность комбинированного хирургического лечения с применением антистрессовой технологии свободной синтетической петлей составила 94,2% при сроке наблюдения до 5 лет.

### *Показания к консультации других специалистов*

При наличии заболеваний центральной и/или периферической нервной системы показана консультация невропатолога, эндокринолога, а также в некоторых случаях и консультация психолога.

### **Прогноз**

Для жизни благоприятный.

**Полный список литературы к клинической рекомендации «Недержание мочи у женщин» размещен в сети Интернет по адресу: [www.klinrek.ru](http://www.klinrek.ru).**



# ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

## А

- Аборт самопроизвольный 26
  - диагностика 28
  - лечение 32
  - прогноз 34
  - профилактика 26
  - факторы риска 27
  - эпидемиология 26
  - этиология 26
- Астма бронхиальная 237
  - диагностика 239
  - дифференциальный диагноз 240
  - классификация 237
  - распространенность 237
  - эпидемиология 237

## Б

- Беременность внематочная 491
  - диагностика 492
  - дифференциальная диагностика 499
  - классификация 492
  - лечение 500
  - наблюдение 503
  - показания к госпитализации 503
  - профилактика 503
  - эпидемиология 491
- Беременность многоплодная 142
  - диагностика 144
  - классификация 142
  - эпидемиология 142
- Беременность переносимая 131
  - дальнейшее ведение 139
  - диагностика 133
  - дифференциальный диагноз 136
  - лечение 137
  - обучение пациента 139
  - прогноз 141
  - профилактика 132

- скрининг 133
- эпидемиология 131
- Бесплодие женское 472
  - ановуляторное 475
  - диагностика 473
  - классификация 472
  - лечение 475
  - недостаточность гонадотропная 476
    - синдром поликистозных яичников 479
  - трубно-перитонеальное 488
  - эпидемиология 472
  - яичниковая недостаточность 485
- Болезнь гастроэзофагеальная рефлюксная 225
  - диагностика 226
  - классификация 225
  - лечение 228
  - профилактика 226
  - эпидемиология 225

## В

- Вагиноз бактериальный 426
  - диагностика 426
  - осложнения 427
  - профилактика 426
  - скрининг 426
  - эпидемиология 426
- ВИЧ-инфекция у беременных 278
  - диагностика 281
  - лечение 283
  - прогноз 287

## Г

- Генитальная герпесвирусная инфекция 441
  - диагностика 443
  - классификация 442

- лечение 445
- обучение 448
- прогноз 448
- профилактика 442
- скрининг 442
- эпидемиология 441

#### Гестоз 88

- диагностика 97
- классификация 88
- лечение 104
- профилактика 93
- эпидемиология 88

#### Гонорея 430

- диагностика 432
- классификация 432
- лечение 437
- обучение пациента 441
- прогноз 441
- профилактика 431
- скрининг 432
- эпидемиология 430

## Д

#### Диабет сахарный 198

- диагностика 201
- классификация 198
- лечение 205
- профилактика 199
- эпидемиология 199

#### Допплерография 19

- при недостаточности
- венозной 217

## З

#### Заболевания органов малого таза

##### гнойно-воспалительные

- дальнейшее ведение 423
- диагностика 408
- дифференциальная

##### диагностика 415

- классификация 406
- консультации специалистов 416
- лечение 416
- прогноз 423

#### – профилактика 424

#### – эпидемиология 405

#### Задержка полового созревания 308

- диагностика 312
- классификация 311
- лечение 320
- прогноз 326
- профилактика 311
- скрининг 311
- эпидемиология 308
- этиология 308

## И

#### Инфекция папилломавирусная 460

- лечение 464
- обучение пациента 463
- прогноз 463
- профилактика 461
- скрининг 461
- эпидемиология 460

#### Инфекции, передающиеся половым путем 426

#### Инфекция хламидийная 453

- диагностика 454
- лечение 457
- обучение пациента 460
- прогноз 460
- профилактика 453
- скрининг 453
- эпидемиология 453

## К

#### Кандидоз урогенитальный 463

- классификация 466
- лечение 469
- обучение пациента 468
- прогноз 468
- профилактика 466
- скрининг 466
- эпидемиология 466

#### Кардиотокография 10

- Кольцо контрацептивное
- гормонсодержащее влагалищное
- НоваРинг 365

Контрацептивы внутриматочные  
гормоносодержащие 362  
Контрацептивы оральные  
— комбинированные 340  
— побочные эффекты 346  
— правила подбора 350  
— правила приема 354  
— противопоказания 348  
— мини-пили 357  
— побочные эффекты 359  
— режим приема 358  
Контрацептивы оральные  
комбинированные  
— восстановление фертильности 350  
Контрацепция гормональная 340  
— классификация 340  
— эпидемиология 340  
Контрацепция экстренная 366  
Кровотечения  
— II и III триместры  
беременности 176  
— диагностика 177  
— классификация 176  
— лечение 178  
— отслойка плаценты  
преждевременная 179  
— прогноз 179  
— профилактика 176  
— скрининг 176  
— эпидемиология 176  
Кровотечения дисфункциональные  
маточные 378  
— дальнейшее ведение 383  
— диагностика 379  
— классификация 378  
— клиническая картина 379  
— лечение 381  
— прогноз 384  
— эпидемиология 378  
Кровотечения маточные  
пубертатного периода 327  
— диагностика 328, 334  
— классификация 327  
— прогноз 339  
— профилактика 327  
— эпидемиология 327

— этиология 328

## М

Мастит послеродовой 273  
— диагностика 273  
— классификация 273  
— лечение 275  
— прогноз 277  
— профилактика 273  
— эпидемиология 273

## Н

Невынашивание беременности  
привычное 35  
— анатомические причины 39  
— генетические причины 37  
— генетически обусловленные  
тромбофилии 63  
— иммунологические причины 53  
— инфекционные причины 69  
— лечение 70  
— профилактика 36  
— эндокринные причины 45  
— эпидемиология 35  
Недержание мочи 523  
— диагностика 525  
— классификация 524  
— лечение 530  
— патогенез 523  
— показания к консультации  
специалистов 535  
— прогноз 535  
— эпидемиология 523  
Недостаточность  
— венозная  
— хроническая 211  
Недостаточность истмико-  
цервикальная 42  
Недостаточность плацентарная  
— дальнейшее ведение 171  
— диагноз дифференциальный 167  
— диагностика 160  
— классификация 158  
— лечение 167

- прогноз 173
- профилактика 157
- скрининг 157
- эпидемиология 155

## О

Остеопороз постменопаузальный 518

## П

Парентеральные препараты 360

Пиелонефрит гестационный 188

- профилактика 189
- диагностика 190
- классификация 189
- лечение 193
- прогноз 197
- эпидемиология 188
- этиология 190

Процессы гиперпластические

эндометрия 385

- диагностика 386
- классификация 385
- лечение 388
- эпидемиология 385
- этиология 385

## Р

Резус-иммунизация 72

- ведение беременных 79
- диагностика 76
- профилактика 85
- эпидемиология 72

Роды преждевременные 112

- диагностика 114
- классификация 114
- лечение 116
- прогноз 130
- профилактика 114
- эпидемиология 112

## С

Сечение кесарево 258

- диагностика 259
- показания 260
- классификация 258
- лечение 261
- прогноз 264
- скрининг 258
- эпидемиология 258

Синдром адреногенитальный 49

Синдром антифосфолипидный 53

Синдром гипотиреоза у

беременных 251

– ведение родов 256

- диагностика при беременности 252
- лактация 257
- лечение 254
- прогноз 257
- профилактика 252
- эпидемиология 252

Синдром задержки роста плода 155

Синдром климактерический 505

- диагностика 506
- классификация 506
- лечение 511
- прогноз 514
- профилактика 505
- скрининг 505
- урогенитальные расстройства 514
- эпидемиология 505

Синдром предменструальный 368

- диагностика 370
- классификация 369
- лечение 374
- прогноз 377
- профилактика 369

Система трансдермальная  
контрацептивная ЕВРА 361

Созревание половое

преждевременное 288

- диагностика 290
- классификация 289
- лечение 301
- прогноз 306
- профилактика 289
- эпидемиология 288
- этиология 290

## **Т**

- Трихомониаз 448
  - диагностика 449
  - классификация 449
  - лечение 451
  - обучение пациента 453
  - прогноз 453
  - профилактика 449
  - скрининг 449
  - эпидемиология 448

## **Ф**

Функциональные методы исследования I

## **Х**

- Хориоамнионит
  - лечение 271

## **Э**

Эндометриоз 397

- диагностика 398
- дифференциальная 401
- классификация 397
- лечение 401
- медикаментозное 402
- хирургическое 402
- прогноз 403
- эпидемиология 397
- Эндометриит 266
  - диагностика 267
  - дифференциальная 269
  - классификация 267
  - лечение 270
  - методы исследования 268
  - прогноз 272
  - профилактика 266
  - скрининг 267
  - эпидемиология 266
  - этиология 266
- Эхография 1

## **Ю**

Юзпе метод 366

## Препараты компании «ПФАЙЗЕР» в гинекологии

Компания «ПФАЙЗЕР» как эксперт в области лечения вагинальных инфекций обладает уникальным портфелем из трех препаратов ДИФЛЮКАН®, ДАЛАЦИН®, НАКСОДЖИН®, которые используются при лечении наиболее распространенных гинекологических инфекций: вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз и урогенитальный трихомониаз.

ДИФЛЮКАН® (флуконазол) — первый пероральный препарат, рекомендованный Всемирной Организацией Здравоохранения для лечения вульвовагинального кандидоза.

Весь курс лечения неосложненного вульвовагинального кандидоза Дифлюканом составляет 1-кратный прием 1 капсулы 150 мг. В среднем полное исчезновение симптомов заболевания происходит за 2 дня. ДИФЛЮКАН®, оригинальный препарат — гарантия надежности. В опытах *in vitro* ДИФЛЮКАН® более чем в 2 раза превосходил дженерики по эффективности.

ДАЛАЦИН® (клиндамицин) — высокоэффективный препарат, созданный специально для лечения бактериального вагиноза (БВ). ДАЛАЦИН® обеспечивает максимально короткий курс лечения — 3 дня. ДАЛАЦИН® позволяет излечить эпизод БВ с минимальной нагрузкой на микрофлору влагалища. Препарат имеет благоприятный профиль безопасности. ДАЛАЦИН® — препарат первого выбора для лечения БВ, обеспечивающий максимальный эффект в кратчайшие сроки.

НАКСОДЖИН® (ниморазол) — эффективный низкотоксичный препарат для лечения всех форм трихомониаза. НАКСОДЖИН® относится ко II поколению 5-нитроимидазолов, характеризующихся более высокой эффективностью в отношении трихомонад и других простейших. НАКСОДЖИН® имеет в своей структуре морфолино-группу, обеспечивающую его высокую эффективность. Метаболиты НАКСОДЖИНА имеют выраженную антипротозойную активность, что также обеспечивает эффективность препарата. НАКСОДЖИН® хорошо переносится. Нежелательные побочные эффекты носят умеренный характер и не требуют отмены препарата.

---

\* Материал публикуется на правах рекламы.

Научно-практическое издание

**Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология**  
**Выпуск 2**

Под редакцией В.И. Кулакова

Подписано в печать 19.09.06. Формат 60х90 1/16.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 35 п.л.  
Тираж 3 000 экз. Заказ №

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».  
119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а, тел./факс: (495) 101-39-07,  
e-mail: [info@geotar.ru](mailto:info@geotar.ru), <http://www.geotar.ru>

Отпечатано в ООО «Формат-принт»  
152900, Ярославская обл., г. Рыбинск, ул. Луговая, д. 7

ISBN 5-9704-0301-6



9 785970 403013