

**В. И. Медведь**



**Введение в клинику  
экстрагенитальной  
патологии беременных**

**В.И. Медведь:**

**Введение в клинику  
экстрагенитальной  
патологии беременных**

Киев  
«Авиценна»  
2004

*Акушерам-гинекологам, терапевтам,  
врачам многих специальностей,  
акушеркам, медсестрам, нянечкам —  
всем, кто помогает больной женщине  
обрести счастье материнства*

akusher-lib.ru

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b>	<i>К читателю</i> . . . . .	6
	<i>Трудные вопросы экстрагенитальной патологии беременных (вместо предисловия)</i> . . . . .	9
<b>Глава I</b>	<i>Клиническая значимость, виды и частота экстрагенитальной патологии беременных</i> . . . . .	21
<b>Глава II</b>	<i>Оценка риска беременности — основа врачебной стратегии и тактики при экстрагенитальной патологии</i> . . . . .	37
<b>Глава III</b>	<i>Принципы ведения беременных с экстрагенитальной патологией</i> . . . . .	53
<b>Глава IV</b>	<i>Хирургическое лечение хронических болезней во время беременности</i> . . . . .	78
<b>Глава V</b>	<i>Родоразрешение беременных с экстрагенитальной патологией</i> . . . . .	91
<b>Глава VI</b>	<i>Лекарства и беременность</i> . . . . .	107
<b>Глава VII</b>	<i>Особенности взаимоотношений врача и больной в клинике экстрагенитальной патологии беременных</i> . . . . .	129
	<i>Послесловие</i> . . . . .	135
	<i>Список сокращений</i> . . . . .	136
	<i>Литература</i> . . . . .	137
	<i>Приложение.</i>	
	<i>Лабораторные показатели при беременности</i> . . . . .	160

## К читателю

Буду откровенен: самым трудным оказалось придумать название. Поначалу, когда я только задумывал и начинал писать эту книгу, хотел назвать ее «Этюды экстрагенитальной патологии». Мне казалось, что по-другому лаконично определить ее содержание и жанр не удастся. Ведь в ней нет систематичного, по разделам, изложения этиологии, патогенеза, особенностей клиники, диагностики и лечения отдельных экстрагенитальных заболеваний, тактики ведения беременности и родоразрешения при каждом из них, подобно тому, как это сделано в руководстве М.М.Шехтмана. В ней нет обилия литературных сведений по различным видам экстрагенитальной патологии, как в монографии О.М.Елисеева по сердечно-сосудистым заболеваниям у беременных. Ее нельзя считать учебным пособием или, тем более, методическими рекомендациями.

Но это название не понравилось человеку, чье мнение в науке и жизни было для меня всегда самым важным. Оно не понравилось моему учителю академику Владимиру Вениаминовичу Фролькису. Наш разговор происходил в 1998 году. Тогда невозможно было предположить, что уже через год Учителя не станет, настолько он был бодр, ярок, активен. У него не было болезней, которые могли бы угрожать жизни. Поэтому я не стал допытываться, чем именно мое название не нравится, полагал, что, когда закончу писать, мы вернемся к этому разговору. Но не довелось...

Анализируя сейчас, более чем через пять лет, тогдашнюю критику Владимира Вениаминовича и пытаюсь понять, чем, собственно, и мне не нравилось это название, могу сказать: нечеткостью и неконкретностью, которые могут отвратить от книги читателя. А еще, конечно, созвучием с названием очень известной книги знаменитого хирурга.

Возможно, был бы Учитель жив, я сказал бы ему, что слово «этюд» происходит от французского *etude* — изучение. Что книга эта, как уже понял читатель, писалась очень долго, но не изо дня в день, а отдель-

ными фрагментами. Я часто бросал ее на полгода-год, затем возвращался, снова бросал. Но возвращался и писал только тогда, когда чувствовал, что могу сказать что-то свое, новое, никем до меня не сказанное. Вот это СВОЕ и составило книгу, которую Вы, читатель, держите в руках. Поэтому, может она, действительно «этюды», но убедить в этом моего главного критика я уже не могу. И появилось теперешнее название «Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных». Возможно, не лучшее, но призванное показать, что в этой книге представлено авторское видение основных, самых принципиальных и значимых проблем клиники экстрагенитальной патологии беременных, ее идеологии, места в современной клинической медицине. В ней изложены наиболее общие подходы к ведению беременности у больных женщин, предлагаются пути обеспечения их безопасного материнства.

Конечно, книга предназначена тем врачам, которые занимаются экстрагенитальной патологией беременных. Таких врачей в действительности больше, чем кажется на первый взгляд. Это не только акушеры-гинекологи, терапевты женских консультаций и акушерских стационаров, но и врачи очень многих специальностей, которых могут привлекать к консультациям беременных в сложных, спорных, нередко ургентных случаях. Часто больная женщина, планируя беременность или уже забеременев, сама обращается к специалисту по профилю своей патологии, и он должен быть готов дать ей рекомендации. От их правильности зависит и здоровье, и судьба женщины. А иногда и жизнь. Поэтому смею надеяться, что эта книга будет интересна и полезна всем врачам-клиницистам.

В клинике экстрагенитальной патологии беременных я работаю двадцать третий год. За эту возможность я искренне признателен директору Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины академику Е.М.Лукьяновой. Елена Михайловна взяла меня в институт, позже поддержала в очень трудный период моей жизни, можно сказать, спасла и вернула к любимому делу. Поэтому, принося глубокую человеческую благодарность этой талантливой и выдающейся во многих отношениях женщине, хотел бы сказать, что без нее эта книга не состоялась бы.

Этой книги не было бы и без моего многолетнего руководителя и наставника в медицине профессора Лены Борисовны Гутман. Благодаря ей я стал клиницистом и специалистом экстрагенитальной патологии. Считаю, что ее отношение к науке, к лечебной работе, к больным является достойным подражания примером бескорыстного служения высокому долгу врача.

Мне повезло и в том, что все годы работы в клинике рядом была профессор Валентина Евдокимовна Дашкевич – многоопытный и квалифицированный акушер-гинеколог, щедрый, добрый, отзывчивый и душевный человек. Во многом благодаря ей я, терапевт, почувствовал и полюбил акушерство.

Искренне благодарен своим товарищам – сотрудникам клиники, чьи плечо и руку я всегда ощущал в трудной повседневной (и, конечно, ночной) работе. Они не бросают эту работу, несмотря на жалкое вознаграждение. Все-таки есть в ней что-то особенное, очень благородное, возвышающее и позволяющее уважать себя. Те, кто помогает больной женщине обрести счастье материнства, сами достойны преклонения. В знак преклонения я и посвящаю им эту книгу.

**Автор**

## **ТРУДНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННЫХ (вместо предисловия)**

Экстрагенитальная патология беременных, пожалуй, самый драматичный раздел акушерства. Тут тесно и неразделимо соединились проблемы здоровья будущей матери и будущего ребенка. Интересы их часто не совпадают, входят в противоречие, а врач пытается найти взаимоприемлемое идеальное решение, позволяющее достичь двойного результата — получить здорового ребенка и сохранить как можно в большей степени здоровье и обязательно жизнь матери. Подчас такое решение бывает просто невозможно, и все попытки достичь двойного результата оборачиваются двойной неудачей, а правильное сказать, одной очень большой трагедией.

До настоящего времени существуют болезни, абсолютно несовместимые с беременностью. Конечно, в странах с разным уровнем развития медицины перечень таких болезней различен. Но есть заболевания, при которых во всем мире материнская смертность катастрофически высока — «синие» врожденные пороки сердца, высокая легочная гипертензия (синдром Эйзенменгера или первичная), дилатационная кардиомиопатия, феохромоцитомы, лейкомия и некоторые другие [73, 137, 204, 210, 314, 318, 343 и др.].

Частота экстрагенитальной патологии среди беременных женщин, несмотря на их молодой возраст, очень высока и составляет 35–50% [106, 211], а по некоторым данным даже 60–80% [125].

Экстрагенитальная патология многообразна и неравнозначима. Есть заболевания, течение которых при беременности обычно приобретает благоприятный характер, переходит в ремиссию — язвенная болезнь, неспецифический язвенный колит, ревматоидный артрит, миастения, некоторые другие [12, 126, 299, 315]. Значительно более многочисленна группа болезней, которые обостряются, декомпен-



сируются, прогрессируют, в общем «утяжеляются» во время беременности. Это эссенциальная гипертензия, пороки сердца, кардиомиопатии, бронхиальная астма, болезни печени и почек, сахарный диабет, злокачественные новообразования и многие другие [14, 71, 124, 167, 219, 242, 270, 311, 338 и др.].

Далеко не всякая хроническая патология «мешает» вынашиванию беременности. Под клинически значимой экстрагенитальной патологией в акушерстве следует понимать те болезни и состояния, которые создают угрозу здоровью матери или плода, т.е. в самых неблагоприятных случаях обуславливают материнскую или перинатальную смертность. В этом плане всю экстрагенитальную патологию можно очень условно разделить на «преимущественно материнскую» и «преимущественно плодовую».

К первой относятся тяжелые заболевания сердца, сопровождающиеся сердечной недостаточностью, бронхо-легочные заболевания с дыхательной недостаточностью, болезни нервной системы, нарушения свертывающей системы крови, портальная гипертензия. Они могут приводить к значительному ухудшению состояния больной и даже явиться причиной материнской смертности, но в меньшей степени вызывают нарушения состояния плода [73, 121, 122, 192, 228, 246, 263].

Яркими примерами второй группы болезней являются сахарный диабет, артериальная гипертензия, гломерулонефрит, при которых резко страдает плод, высоки показатели перинатальной заболеваемости и смертности, но относительно редко и только при условии несвоевременного или некачественного оказания помощи бывает материнская смертность [196, 225, 266, 270].

Деление экстрагенитальной патологии на преимущественно «материнскую» и «плодовую» очень условно и далеко не во всех случаях может быть оправданно, однако в практическом плане имеет вполне конкретный смысл. Он заключается в установлении ведущей клинической проблемы, на решении которой должны быть сконцентрированы усилия врачей. Такой подход может оказывать помощь в решении узловых вопросов тактики ведения беременности.

Термин «экстрагенитальная (по-русски внеполовая) патология беременных» с одной стороны крайне неудачен, поскольку соединяет виды патологии, которые в медицине относятся к отдельным, совершенно самостоятельным дисциплинам, например, к неврологии, урологии, пульмонологии, ортопедии... Совершенно очевидно, что врач, работающий в клинике экстрагенитальной патологии, не может одновременно и на одинаково высоком уровне владеть всем арсеналом необходимых диагностических и лечебных приемов, как

специалисты всех этих разных областей. С другой стороны, объединение абсолютно разных болезней, общее у которых — лишь отсутствие связи с процессом беременности, с классическими акушерскими видами патологии, имеет вполне определенный клинический смысл. Заключается он в выделении группы больных, у которых риск беременности и родов обусловлен причинами, не входящими в компетенцию акушеров-гинекологов, и тактика ведения которых в силу этого акушерами-гинекологами определяться не может.

В конце концов, дело, конечно, не в термине. В медицине сохраняется немало названий и терминов, имеющих сегодня историческое значение, но абсолютно понятных всем. Важнее другое — в соответствии с термином «экстрагенитальная патология беременных» существуют клиники (отделения) экстрагенитальной патологии, где больную на правах лечащего врача, а не консультанта, ведут одновременно акушер-гинеколог и терапевт (интернист), которого правильнее было бы называть специалистом по внутренней патологии беременных.

В своей практической работе эти специалисты каждодневно должны решать однотипные клинические вопросы, однозначных ответов на которые до настоящего времени не существует. Обсуждению этих вопросов и обоснованию своих, основанных на личном врачебном опыте, долгих размышлениях и многолетних исследованиях, ответов на них собственно посвящена эта книга. Вероятно, многие из обсуждаемых положений одному читателю покажутся общеизвестными и общепринятыми, другому — абсолютно неприемлемыми. Они, действительно, неоднозначны и дискуссионны, а предлагаемые решения не универсальны и не идеальны (а разве вообще в медицине такие есть?). Но если поднятые проблемы вызовут отклик, спровоцируют дискуссию, будут способствовать поискам новых лучших решений, автор считает свою задачу выполненной.

Стремление к материнству вечно и неизменно. Оно присуще женщине по самой ее внутренней природе. Гармоничность этого стремления нарушается, когда женщина больна, и беременность, предстоящие роды создают реальную угрозу ее собственному здоровью или даже жизни. Как определить меру этого риска? В каких случаях беременность следует прервать, а в каких, предупредив больную о возможных осложнениях, допустить?

Существуют утвержденные Министерством здравоохранения методические рекомендации с перечнем медицинских показаний к прерыванию беременности и Постановление Кабинета Министров Украины №926 от 12.11.1993 г. «Про порядок штучного переривання вагітності

від 12 до 28 тижнів» с Приложением №1 «Перелік медичних показань проведення штучного переривання вагітності від 12 до 28 тижнів». Ими и следует руководствоваться. Казалось бы, ясно, но на самом деле все много сложнее.

Во-первых, существующий перечень, как любой подобный документ, носит схематичный характер. Помимо самого диагноза чрезвычайно важна его детализация (фаза, стадия, степень, функциональная недостаточность и т.п.), которая в каждом конкретном случае и должна быть определяющей. А это учтено далеко не по всем позициям\*.

Во-вторых, кроме основного заболевания или доминирующего в клинике синдрома, в каждом случае есть множество дополнительных, второстепенных факторов (возраст, конституциональные особенности, общее физическое состояние, паритет беременности, акушерский анамнез и др.), способных в комплексе повлиять на исход беременности. Предусмотреть все их возможные сочетания ни в одном документе невозможно.

И, в-третьих, приказы Минздрава, а тем более Постановления Кабмина не могут выходить настолько часто, чтобы не отставать от быстрого развития современной медицины. Иначе говоря, новые эффективные методы лечения, способные существенно снизить риск беременности при той или другой экстрагенитальной патологии и фактически суживающие перечень противопоказаний к ней, появляются чаще, чем обновляются эти документы.

В силу перечисленных обстоятельств решение совершенно принципиального вопроса о допустимости беременности в каждом конкретном случае зависит от компетентности и опыта врача, взявшего на себя эту ответственность. Но даже если разработать противопоказания совершенно конкретные, глубоко детализированные (исключающие влияние субъективного фактора), современные и регулярно обновляемые, их все равно нельзя будет считать универсальными, т.е. приемлемыми для всех учреждений службы родовспоможения в стране. Дело в том, что исход беременности высокого риска зависит от уровня наблюдения и ведения беременной. Если предполагается, что больная будет наблюдаться, лечиться и родоразрешаться в высококвалифицированной клинике экстрагенитальной патологии, то противопоказания к вынашиванию беременности в этих условиях совершенно иные, чем если женщина будет наблюдаться и рожать в

\* Возможно, когда вы читаете эту книгу, уже утверждены и действуют другие инструктивно-нормативные документы, но, думаю, обсуждаемая проблема принципиально сохраняется, и сложность ее ничуть не уменьшилась.

районной больнице. Получается, что для каждого уровня медицинского обслуживания или даже для каждого родовспомогательного учреждения должен быть свой, соответствующий его возможностям перечень противопоказаний к беременности. При достаточно централизованной системе здравоохранения в стране это невозможно. Да и не должна жизнь и судьба больной зависеть от того, где она живет, и к какому врачу обратилась в I триместре беременности. Значит, перечень противопоказаний к беременности должен все-таки быть ориентирован на высший уровень медицинской помощи, предполагающий использование всех самых современных достижений, т.е. должен быть насколько возможно минимальным.

Еще один немаловажный момент. С нашей точки зрения медицинские показания к прерыванию беременности должны отличаться для рожавшей (имеющей ребенка) и первобеременной женщины. Это связано с двумя причинами: 1) у больных с тяжелой экстрагенитальной патологией первая беременность, как правило, протекает благоприятнее, чем последующие; 2) в реальной жизни нередко молодая женщина соглашается на предложение (действительно обоснованное) врачей прервать первую, вторую, иногда и третью и т.д. беременность, а вот четвертую-пятую, и уже в возрасте значительно старше вынашивает. Какой из этого вывод? Показания к прерыванию первой беременности должны быть сужены. Из них обязательно следует исключить болезни, устранимые во время беременности (при согласии больной на такое лечение). Примеры – митральный стеноз II-IV стадии, полная А-V-блокада, открытый артериальный проток, стенозы легочной артерии и аорты (подлежащие эндоваскулярной баллонной вальвулопластике), калькулезный холецистит и другие. При этом, однако, нельзя забывать и о ребенке: если болезнь вполне устранима во время беременности, но сама по себе или необходимое неотложное лечение потенциально опасны для процесса эмбриогенеза (например, тиреотоксикоз), то, конечно, в этом случае следует в I триместре рекомендовать прерывание.

И второй вывод: при неизлечимых, малоперспективных (в плане снижения риска последующей беременности после лечения) болезнях первую беременность следует прерывать лишь в случаях твердого решения больной отказаться от беременностей в будущем. Совершенно очевидно, насколько мало реально это требование. Именно поэтому в каждом конкретном случае, видя перед собой больную и изучив ее психологию, поговорив с семьей, врач должен строго взвесить все «за» и «против», прежде чем настаивать на прерывании первой беременности.

С учетом очень высокой распространенности экстрагенитальной патологии и продолжающегося ее роста обеспечить в нашей стране всех нуждающихся (пусть даже с самой сложной и тяжелой патологией) высококвалифицированной многопрофильной помощью в одном-двух центрах очевидно невозможно. Но при этом клиника экстрагенитальной патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии безотказно и в тот же день принимает тяжелых больных из любой области республики. Очереди нет. О чем это свидетельствует? Позволим себе предположить, что тут играют роль два обстоятельства: значительная часть нуждающихся не выявляется врачами; значительная часть нуждающихся не направляется в Киев. Хотелось бы думать, что первых становится меньше, а вот вторых, в силу происходящих в Украине сложных социально-экономических процессов и отсутствия страховой медицины, из года в год точно становится больше. Хотя по тем же экономическим причинам, а также из-за низкой квалификации врачей не уменьшается (или даже растет) и число недостаточного обследованных, невыявленных, «пропущенных» больных.

Выход видится в создании 4–6 региональных межобластных центров (консультативно-диагностическая поликлиника плюс стационар) – равного уровня, одинаково хорошо оснащенных и использующих единые стандартизованные подходы к ведению, лечению и родоразрешению беременных с наиболее сложными видами экстрагенитальной патологии. Очень важно, чтобы подходы эти и, в первую очередь, перечень противопоказаний к беременности были с одной стороны разработаны, обсуждены и приняты, а также регулярно корректировались Советом ведущих специалистов страны, с другой – были бы обязательны для всех центров.

Фактически речь идет о создании не новых медицинских учреждений, а организационных структур с новыми функциями и новыми основами работы. Поскольку они могут создаваться на базе существующих отделений и женских консультаций (областные больницы, институты), это не потребует значительных материальных затрат. Но вот кадры в этих Центрах должны быть действительно новыми, способными решать трудные задачи практической экстрагенитальной патологии. Тогда квалифицированная медицинская помощь станет более доступной каждой нуждающейся беременной.

Определение медицинских показаний к прерыванию беременности – функция врача, окончательное слово в решении этого вопроса – за больной. В нашей стране отказ от предлагаемого врачом прерывания беременности – явление более чем частое. И в этих случаях женщина вынашивает беременность, фактически угрожающую

ее здоровью или даже жизни. При тяжелой экстрагенитальной, особенно кардиологической, патологии беременность весьма часто протекает с угрозой прерывания, причем тем в большей степени выраженной, чем тяжелее основное заболевание. Например, частота невынашивания четко коррелирует со стадией сердечной недостаточности. Перед врачом встает проблема – проводить ли сохраняющую терапию.

Здравый смысл подсказывает, что этого делать нельзя: алогично сначала предлагать прерывание беременности, а затем предпринимать лечение (гормональная терапия, токолиз, разнообразные немедикаментозные мероприятия), направленное на ее сохранение. Но на практике бывает именно так. По большей части это происходит из-за того, что акушер-гинеколог не задумывается о «сопутствующей» (а в действительности самой, что ни на есть, основной) патологии, а поступает так, как в остальных 99 случаях из ста – устанавливая осложнение беременности, лечит его. Причем по прошествии недель врач сам убеждается в пагубности своего образа действий: с прогрессированием беременности состояние больной явно ухудшается и, видя это, он начинает ставить вопрос об искусственном прерывании беременности в позднем сроке или даже о досрочном родоразрешении. Но теперь, в большем сроке это значительно сложнее и рискованнее.

Мы подошли к еще одному трудному вопросу – о соотношении медицинских показаний к прерыванию беременности в раннем (до 12 недель) и позднем (сейчас до 28 нед., а в недалеком будущем – до 22 нед.) сроке. Глубоко убежден в том, что во втором случае показаний к прерыванию беременности должно быть значительно меньше.

Само по себе позднее прерывание беременности, независимо от метода, – сложная и рискованная манипуляция. Риск ее многократно выше искусственного аборта до 12 недель. Именно поэтому многие состояния, являющиеся показанием к прерыванию беременности в раннем сроке, сами по себе не требуют столь активного вмешательства во II триместре. Теперь уже только тщательное динамическое наблюдение, позволяющее убедиться, что, несмотря на адекватное квалифицированное лечение, состояние больной с увеличением срока беременности ухудшается, может заставить прервать беременность. При этом под адекватным лечением следует понимать не только медикаментозную терапию, но и хирургическое вмешательство.

Классическим, известным всем примером является митральный стеноз. Доказано, что плановая хирургическая коррекция порока – митральная комиссуротомия или все чаще применяемая баллонная

митральная вальвулопластика – является тактикой выбора при беременности у таких больных [14, 55, 70, 175, 277, 301]. Более того, позднее прерывание беременности при митральном стенозе вредно и может быть смертельно опасным, когда предпринимается в ургентном порядке – на высоте отека легких [14, 72].

Следует признать как основополагающий принцип: несмотря на наличие беременности, **необходимо лечить то, что создает угрозу жизни беременной женщины**. Когда речь идет об остром аппендиците, это ясно всем. Когда, например, об опухоли мозга – нет. Именно требование нейрохирурга прервать беременность до того, как будет принято соответствующее вмешательство, может привести к смерти больной (материнской смертности!) во время или вскоре после прерывания. И умирает женщина от нарастающего внутричерепного давления, компрессии или вклинения ствола мозга, а не от наличия в брюшной полости увеличенной матки, умирает без оказания необходимой жизнеспасающей помощи. Такие случаи, к сожалению, бывают ежегодно, а подобные примеры по другим нозологиям можно было бы продолжить.

В ряде случаев позднее прерывание беременности просто лишено смысла, т.к. риск его близок к риску предстоящих родов в срок. Это касается, например, тромбоцитопении, других болезней системы гемостаза.

Некоторые, в том числе очень тяжелые заболевания не только не требуют прерывания беременности в позднем сроке, но напротив, должны рассматриваться как противопоказание к нему. Это острые инфекционные заболевания, в том числе вирусный гепатит, активный воспалительный процесс при ревматических болезнях, гнойно-септические заболевания, туберкулез и др. Во всех этих случаях прерывание беременности может только усугубить состояние больной, и поэтому интенсивное лечение должно проводиться при ее сохранении.

Но существуют клинические ситуации, когда прерывание беременности оправданно, необходимо и является единственным выходом. Это, прежде всего, случаи, когда ухудшение состояния больной определяется самой беременностью (сочетанный поздний гестоз, гепатоз беременных). Во-вторых, когда беременность, не являясь непосредственной причиной, в силу присущих ей физиологических процессов явно способствует прогрессированию самой болезни (печеночная недостаточность, почечная недостаточность) или усугублению тяжести состояния («синие» пороки сердца, высокая легочная гипертензия, дилатационная кардиомиопатия, др.). В этих случаях либо без прерывания беременности терапия малоэффективна, и стойкого клиничес-

кого улучшения достичь не удастся, либо риск родов при доношенной беременности выше, чем риск ее прерывания даже в позднем сроке. В-третьих, когда беременность препятствует специальному лечению, которое необходимо начинать немедленно (лейкемии, злокачественные новообразования).

Итак, позднее прерывание беременности по показаниям со стороны матери в клинике экстрагенитальной патологии остается вынужденной мерой, показания к которой следует очень строго взвешивать. В каждом случае до принятия решения врач должен ответить на следующие вопросы:

- в какой мере тяжесть состояния обусловлена беременностью;
- какое лечение показано больной по ее теперешнему состоянию и возможно ли это лечение во время беременности;
- действительно ли риск прерывания беременности ниже риска продолжения беременности и предстоящих родов (в срок или по достижении жизнеспособности плода);
- возможно ли улучшение состояния больной при сохранении беременности?

Ответы на эти вопросы позволяют определить целесообразность вмешательства.

Что касается метода прерывания беременности в позднем сроке, то с учетом уже накопленного опыта можно утверждать, что в подавляющем большинстве случаев это должно быть трансабдоминальное интраамниальное введение грамицидина, простагландинов или гипертонического раствора хлористого натрия, реже глюкозы. Все еще широко применяемое во многих клиниках малое кесарево сечение должно быть максимально ограничено и выполняться только в случаях, когда сама экстрагенитальная патология определяет необходимость такого вмешательства (геморрагический инсульт, коарктация аорты, аневризма аорты, др.), или есть препятствие для прерывания беременности *per vias naturales* или когда его необходимо провести в течение кратчайшего времени (до нескольких часов).

Обсуждая выше тактику врача при угрозе прерывания беременности в случаях наличия медицинских противопоказаний к последней, мы касались лишь одной стороны проблемы, а именно позиции врача. Но есть и позиция больной. Поскольку угроза выкидыша — вполне явный симптомокомплекс — есть осложнение беременности, больная может требовать от врача лечения. Отказ в таком лечении, пусть и по соображениям пользы для больной, может быть расценен как отказ в медицинской помощи. Эта ситуация должна иметь абсолютно четкую правовую регламентацию. Если женщина вправе рас-



поряжаться своим здоровьем и жизнью, то, взяв ответственность за исход беременности на себя, она вправе добиваться врачебной помощи в ее сохранении. Но как же должен чувствовать себя врач, зная, что хоть не прямо, но косвенно своими действиями может принести вред больной? С подобной дилеммой работающий в клинике экстрагенитальной патологии сталкивается каждодневно. Решать ее должно на основе законодательства, которого у нас в стране пока нет.

Если беременность у женщины с явными противопоказаниями к ее вынашиванию до 28 недель\*, на наш взгляд, активно сохранять не следует, то после этого срока тактика должна радикально измениться. Теперь уже и больная, и врач должны рассчитывать на жизнеспособного ребенка. Учитывая, что тяжелая экстрагенитальная патология часто обуславливает существенное внутриутробное страдание плода, задержку его развития, шансов на жизнеспособного ребенка тем больше, чем в более позднем сроке он родится. Конечно, огромное значение имеет и уровень неонатологической службы, наличие современных возможностей реанимации, интенсивной терапии и выхаживания недоношенных и маловесных детей. И все же при прочих равных условиях нужно, на наш взгляд, придерживаться такого принципа: если состояние больной стабильное и пролонгирование беременности не обуславливает опасность для ее жизни, угрозу преждевременных родов следует купировать, беременность продлевать.

Нужно, однако, оговориться, что речь идет только о так называемой «преимущественно материнской патологии». При «преимущественно плодовой патологии», напротив, досрочное родоразрешение нередко проводят в интересах ребенка, т.к. продолжение беременности с определенного срока сопряжено с риском антенатальной гибели. Так нередко поступают при сахарном диабете, реже при артериальной гипертензии и гломерулонефрите.

Сохраняя беременность в интересах плода, врач не должен забывать, что применяемые для токолиза  $\beta_2$ -адреностимуляторы могут вызвать или усугубить сердечную недостаточность, гипокалиемию, аритмии, гипергликемию, артериальную гипотензию. Токолиз при экстрагенитальной патологии не может быть длительным, поэтому следует одновременно назначать средства для ускорения созревания легких плода [94, 192].

---

\* До 28 недель беременности (196 полных дней) состояние плода определяется ВОЗ как «крайняя незрелость». Обычно это соответствует массе < 1000 г. В нашей стране позднее прерывание беременности по медицинским показаниям пока допускается до 28 недель, однако в ближайшие год-два предельным сроком станут 22 недели, а плод массой 500 г будет считаться недоношенным ребенком.

Понятие «риск беременности» подразумевает в первую очередь и в основном риск для матери. Совершенно очевидно, что основной задачей клиники экстрагенитальной патологии является снижение материнской смертности. И при решении всех вопросов тактики ведения, сроков и способов родоразрешения врачи исходят в первую очередь из интересов матери. Идеальным является решение, которое взаимоприемлемо и для матери и для плода, однако это не всегда возможно. Прерывание беременности, досрочное родоразрешение в связи с состоянием больной, интенсивная терапия, акушерские шипцы — все эти вмешательства объективно во вред ребенку.

Нам представляется необходимым при экстрагенитальной патологии оценивать риск беременности и для плода. В силу неопределенности такой оценки даже при использовании самых современных методов, она не может быть основанием для прерывания беременности в раннем сроке, но полезна для выработки плана лечебно-профилактических мероприятий.

При «преимущественно материнской патологии» влияние заболевания матери на плод прогнозировать очень трудно. По нашим наблюдениям, не менее чем в 50% случаев тяжелой кардиологической патологии, определявшейся как противопоказание к беременности для матери, дети рождались в удовлетворительном состоянии, без всяких признаков хронического внутриутробного страдания. Тут мы встречаемся с еще не до конца познанным явлением автономности плода. Именно достаточно высокая вероятность рождения полноценного ребенка при тяжелой материнской патологии требует во всех без исключения случаях, насколько это возможно, учитывать интересы плода.

Об одном из путей снижения перинатальной смертности — пролонгировании беременности до физиологического срока родов или, по крайней мере, до срока жизнеспособности плода в случаях, когда беременность не создает непосредственной угрозы жизни больной, — речь шла выше. Особое значение имеет выбор метода родоразрешения. Как известно, у больных с тяжелой кардиологической и пульмонологической патологией широко используется операция наложения акушерских шипцов, позволяющая значительно укоротить II период родов, ослабить нагрузку, связанную с потугами. Эта операция, выполненная квалифицированными руками, малотравматична для доношенного ребенка, но может оказаться крайне опасной при преждевременных родах, а также в случаях глубокого нарушения состояния плода. Поэтому мы полагаем целесообразным при преждевременных родах проводить кесарево сечение в случаях, когда больная в

силу основного заболевания не может тужиться самостоятельно. Такой подход, однако, оправдан лишь в клиниках с высоким уровнем неонатологической службы.

Имеются также другие резервы уменьшения частоты операции акушерских щипцов, особенно наиболее травматичных полостных. Это — организация постоянного наблюдения терапевта (кардиолога) за больной во время родов, мониторный контроль сердечного ритма и основных гемодинамических параметров, широкое применение эпидуральной анестезии.

Итак, обсуждавшиеся выше трудные вопросы, как нам кажется, свидетельствуют, что экстрагенитальная патология беременных — вполне самостоятельный раздел клинической медицины, синтезирующий акушерство и многие другие медицинские дисциплины, который должен иметь собственных специалистов. Его формированию в современном виде во многом способствовал великий провидец Н.Д.Стражеско, более 50 лет назад создавший отделение экстрагенитальной патологии на базе многопрофильного клинического института. Этим был подчеркнут особый синтетический характер отделения, главной задачей которого было и остается предотвращение материнской смертности.

Материнская смертность — это чувствительный индикатор состояния медицинской помощи в стране. Снизить ее до минимума не по силам лишь акушерской службе. Исход беременности у больной женщины во многом определяется тем, как она раньше наблюдалась и лечилась педиатром, терапевтом, узким специалистом, доступной ли оказалась квалифицированная, в том числе неотложная помощь во время беременности и многими другими медицинскими и немедицинскими обстоятельствами.

Снижение материнской смертности может быть только результатом объединенных усилий медиков всех специальностей, всей системы здравоохранения.

# Клиническая значимость, виды и частота экстрагенитальной патологии беременных

*Задача науки — измерять то, что измеримо,  
или делать измеримым то,  
что еще не является таковым.*

Галилео Галилей

Материнство, как известно, может осуществляться без участия медицины. Так собственно было в течение не одного тысячелетия. Однако только медицина может сделать материнство безопасным и эффективным.

Обеспечение безопасности материнства следует понимать как минимизацию риска беременности, родов и послеродового периода для жизни и здоровья женщины. Именно такую стратегическую цель преследуют в настоящее время во всех странах службы родовспоможения и в целом национальные системы здравоохранения. Не менее важной целью является рождение обязательно живого и жизнеспособного ребенка, не имеющего неизлечимых болезней или пороков развития, а в идеальном случае — здорового ребенка. Исходя из этого, основные задачи акушерской службы сводятся к снижению материнской и перинатальной смертности, а также уменьшению частоты осложнений беременности, родов, послеродового периода; предотвращению стойкого ухудшения здоровья женщины в результате беременности; снижению перинатальной заболеваемости.

Одним из очевидных препятствий для безопасного и эффективного материнства является экстрагенитальная патология, т.е. заболевания не связанные с беременностью и в большинстве случаев существовавшие до ее наступления.

Поскольку к экстрагенитальной патологии относится практически все множество болезней человека (за исключением лишь гинекологических и сугубо мужских), целесообразно разделить ее на значимую и не- или малозначимую. К малозначимым или незначимым видам экстрагенитальной патологии относятся те болезни или состоя-

ния, при которых показатели материнской и перинатальной смертности, частота осложнений беременности, родов и послеродового периода, перинатальная заболеваемость не отличаются от общепопуляционных. Иными словами, это такая патология, которая практически не влияет на течение и исходы беременности, состояние плода и новорожденного.

Значимая экстрагенитальная патология – многочисленная группа разнообразных болезней или состояний, которые по-разному и в различной степени влияют на вышеуказанные показатели. Именно эти различия часто не учитываются при оценке роли заболевания в неудачном исходе беременности, возникновении того или иного осложнения. Существует отчетливая тенденция объяснять любой успех (а тем более, материнскую смерть) в случаях, когда у женщины была значимая, действительно тяжелая экстрагенитальная патология именно наличием последней. Между тем это далеко не всегда оправданно. Например, при всем крайне неблагоприятном влиянии на течение беременности сердечной недостаточности, она не приводит к антенатальной гибели плода, редко становится причиной выраженной задержки внутриутробного развития [210, 258, 318]. Сахарный диабет, обуславливая тяжелые нарушения состояния плода и, нередко, перинатальную смертность, при квалифицированном ведении не приводит к гибели матери [207, 217, 279, 283]. Чрезвычайно значимый для состояния беременной синдром портальной гипертензии не предрасполагает, например, к невынашиванию, а бронхиальная астма не влияет на частоту патологии родовой деятельности [121, 126, 191, 214].

Опасна как недооценка, так и переоценка значения экстрагенитальной патологии. В первом случае врачи не предлагают или поздно предлагают прерывание беременности, не уделяют большой должного внимания, не проводят целенаправленную профилактику вероятных осложнений, поздно госпитализируют для родоразрешения и т.д. Во втором – напротив, необоснованно прерывают вполне допустимую, часто первую, беременность, нанося женщине тяжелейшую, не только физическую, но и моральную травму. Переоценка значения экстрагенитальной патологии опасна еще и тем, что в этих случаях врачи хуже выявляют и меньше внимания уделяют не связанным с экстрагенитальной патологией осложнениям. В результате нередко наступают перинатальные потери, которые, с одной стороны, можно было предотвратить, с другой, все равно относят на счет экстрагенитальной патологии. В ряде случаев, переоценивая реальное значение имеющейся у беременной патологии, врачи проявляют излишнюю

активность. прибегают к позднему прерыванию беременности или досрочному родоразрешению, необоснованно избирают оперативный метод родоразрешения. Все это в определенной степени влияет на показатели всей службы родовспоможения и очень сильно — на судьбу и здоровье конкретной больной женщины.

Различные болезни и состояния по-разному влияют на течение и исходы беременности. Поскольку стратегическими ориентирами акушерства являются материнская\* и перинатальная смертность, то значимость отдельных видов экстрагенитальной патологии можно количественно оценить по уровню этих показателей. Такая оценка представляется, с определенными оговорками, вполне адекватной: если при синдроме Эйзенменгера смертность женщин во время беременности, родов и в течение 42 дней послеродового периода составляет 40%, а при митральном стенозе II ст. 0,4%, то справедливо утверждать, что материнство в первом случае в сто раз более опасно, чем во втором. Точно также справедливо утверждать, что если при сахарном диабете перинатальная смертность 75‰, а при хроническом холецистите — 7,5‰, то шансы на эффективное материнство во втором случае в десять раз выше.

Таким образом, рассматривая значимость экстрагенитальной патологии как функцию двух глобальных показателей — материнской и перинатальной смертности, мы предлагаем для ее количественной оценки использовать два коэффициента — **коэффициент значимости экстрагенитальной патологии для матери** и **коэффициент значимости экстрагенитальной патологии для плода**. Коэффициент значимости для матери — это материнская летальность при данной патологии (число умерших во время беременности, родов и в течение 42 дней после родов на 100 родивших с данным заболеванием). Понятно, что максимальное значение его равно ста, а если материнская летальность 40%, то коэффициент — 40, если 1%, то — 1. Фактически эти цифры показывают процентную вероятность абсолютно неблагоприятного исхода беременности для матери.

Коэффициент значимости для плода — это перинатальная смертность при данной патологии, деленная на десять, т.е. при перинатальной смертности 100‰ он составляет 10, а при 5‰ — 0,5. Значение этого коэффициента показывает процентную вероятность абсолютно неблагоприятного исхода беременности для плода.

\* В данном случае речь идет о смертности женщины *при определенном виде экстрагенитальной патологии*, выражаемой в процентах от общего числа родов у больных с этой патологией. В дальнейшем будем называть ее материнской летальностью, в отличие от материнской смертности — показателя, рассчитываемого на 100 тыс. родов живыми детьми.

Хотим сделать ряд существенных оговорок. Во-первых, уровни материнской и перинатальной смертности очень сильно зависят от качества медицинской помощи беременной, от развитости и доступности системы здравоохранения в целом. Всеми признается, что в большей степени это относится к перинатальной смертности и к материнской смертности от прямых, т.е. акушерских причин (контролируемая смертность), но и материнская смертность от непрямых причин зависит от медицины. Таким образом, предлагаемые коэффициенты одних и тех же болезней будут отличаться в разных регионах, странах и даже клиниках. Однако они будут отличаться меньше, чем материнская смертность в этих странах в целом. Если, по данным ВОЗ и ЮНИСЕФ (1996) материнская смертность в начале 90-х годов составляла в Российской Федерации – 75, а в США – 12, т.е. различалась более чем в 6 раз, то летальность в клиниках при такой весьма значимой экстрагенитальной патологии, как искусственные механические клапаны сердца, практически не отличалась [40, 65, 201]. Поэтому мы полагаем, что рассчитанные нами коэффициенты значимости экстрагенитальной патологии (см. ниже), в целом, верно отражают положение вещей.

Во-вторых, существуют экстрагенитальные заболевания, при которых материнская летальность и/или перинатальная смертность мало отличаются от популяционных, но которые обуславливают повышение частоты осложнений беременности, родов, послеродового периода, сами обостряются во время беременности. Это, например, хронические обструктивные заболевания легких, многие заболевания органов пищеварения, хронический пиелонефрит, аритмии сердца и др. Такую экстрагенитальную патологию малозначимой не назовешь, однако ее значение коэффициентом значимости для матери не отражается.

В третьих, существуют заболевания, которые, мало влияя на перинатальную смертность, существенно влияют на состояние здоровья плода и новорожденного, т.е. на перинатальную заболеваемость, – тиреотоксикоз, сифилис, инфицированность ВИЧ и др. Разумеется, индекс значимости экстрагенитальной патологии для плода не будет отражать истинное значение этих заболеваний.

И последнее. Некоторые виды патологии не влияют ни на течение беременности, ни на состояние плода, но должны учитываться при выборе метода родоразрешения (патология сетчатки, позвоночника и тазобедренных суставов, некоторые неврологические заболевания, артерио-венозные мальформации). Эти заболевания также нельзя считать незначимыми, однако, коэффициенты значимости для них рассчитаны быть не могут.

Следовательно, для оценки значимости таких видов экстрагенитальной патологии необходимы иные показатели.

Логично предположить, что чем большее клиническое значение имеет определенное заболевание во время беременности (или для беременной), тем больше авторов должно обращаться к этой проблеме, тем чаще это заболевание будет упоминаться в медицинской, в первую очередь акушерской, литературе. Поэтому, если проанализировать большое количество источников и расставить все встретившиеся виды патологии (болезни) по частоте их упоминания в связи с беременностью, то можно получить рейтинг экстрагенитальной патологии. Таким образом, **рейтинг экстрагенитальной патологии** — это место, занимаемое определенным заболеванием в списке, где значимые заболевания распределены по частоте упоминания в литературе. Однако, поскольку все привыкли, что чем значительнее явление, тем его рейтинг выше, предлагаем определять его не как порядковый номер места в списке, а как разность между цифрой сто и этим порядковым номером. В таком случае у наиболее часто упоминаемой патологии рейтинг будет наиболее высокий — 99. Этот показатель дополняет два описанных выше коэффициента.

Исходя из приведенных соображений, мы провели следующее исследование.

По компьютерной системе Интернет и фондам Центральной научной медицинской библиотеки проанализировали все англо- и русскоязычные публикации за пять лет подряд (1994—1998). Учитывая влияние уровня экономического развития страны на показатели материнской летальности и перинатальной смертности, из анализа исключили публикации из стран, где материнская смертность, согласно опубликованным в 1996 году данным ВОЗ, выше 100 на 100 тыс. живорожденных. Особое значение придавали акушерским справочникам и руководствам, поскольку включение в них сведений об определенном виде экстрагенитальной патологии является результатом обобщения большого числа других литературных источников. Были использованы также собственные данные автора. Во всех случаях, где было возможно, фиксировали сведения о материнской летальности (без т.н. поздней, наступавшей от 43-го дня до 1 года после родов) и перинатальной смертности, включая и те случаи, когда эти показатели составляли нуль. Затем вычисляли средние значения материнской летальности и перинатальной смертности при отдельных видах экстрагенитальной патологии, определяли коэффициенты значимости (табл. 1) и — по частоте упоминания в публикациях — рейтинги (табл. 2).



Таблица 1. Коэффициенты значимости экстрагенитальной патологии

Заболевание, синдром, состояние	Коэффициент значимости	
	для матери	для плода
Синдром Эйзенменгера	40	30
Феохромоцитома	38	34
Первичная легочная гипертензия	35	30
Дилатационная кардиомиопатия	35	25
Заболевания легких с высокой легочной гипертензией	30	30
Цианотичные пороки	20	22
Аномалия Эбштейна	16	9,5
Инфекционный эндокардит	15	9,0
Тетрада Фалло	12	18
Сердечная недостаточность ФК III и IV (независимо от диагноза)	10	15
Хроническая почечная недостаточность (независимо от диагноза)	8,3	20
Циррозы печени	7,5	7,5
Синдром Марфана	5,1	4,5
Системная красная волчанка	1,8	8,5
Гипертрофическая кардиомиопатия, обструктивная форма	1,5	–
Резкий аортальный стеноз	1,0	2,5
Митральный стеноз	< 1,0	2,3
Коарктация аорты (> 40 мм)	< 1,0	5,0
Сердечная недостаточность ФК I и II	0,7	1,2
Искусственные механические клапаны сердца	0,7	3,6
Сахарный диабет	< 0,5	10
Артериальная гипертензия (хроническая)	< 0,5	7,5
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	< 0,1	4,2
Гломерулонефрит (без почечной недостаточности)	–	11
Серповидноклеточная анемия	–	10

Таблица 2. Рейтинги экстрагенитальной патологии

Заболевание, синдром, состояние	Рейтинг
Сахарный диабет	99
ВИЧ/СПИД	98
Сифилис	97
Артериальная гипертензия (хроническая)	96
Врожденная патология сердечно-сосудистой системы	95
Хронический пиелонефрит	94
Наркомания, токсикомания	93
Вирусные гепатиты острые	92
Аритмии сердца	91
Гипертрофическая кардиомиопатия	90
Приобретенные пороки сердца	89
Алкоголизм	88
Гломерулонефрит	87
Заболевания щитовидной железы	86
Инфекционный эндокардит	85
Гемобластозы	84
Злокачественные новообразования	83
Искусственные клапаны сердца	82
Туберкулез	81
Обструктивные заболевания легких	80
Единственная почка	79
Тромбоземболия легочной артерии	78
Системная красная волчанка	77
Первичная легочная гипертензия	76
Ишемическая болезнь сердца	75
Пульмогенная легочная гипертензия	74
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	73

Таблица 2. Окончание

Заболевание, синдром, состояние	Рейтинг
Аневризмы аорты	72
Хроническая почечная недостаточность	71
Трансплантированная почка	70
Феохромоцитома	69
Хронические гепатиты, циррозы	68
Ожирение	67
Портальная гипертензия	66
Пневмония	65
Миастения	64
Эпилепсия	63
Токсоплазмоз	62
Коагулопатии	61
Нейро-циркуляторная дистония	60
Ревматоидный артрит	60
Несахарный диабет	57
Серповидноклеточная анемия	57
Коревая краснуха	57
Трансплантированное сердце	57
Заболевания желчевыводящих путей	53
Церебральные сосудистые мальформации	53
Прولاктинома	53
Кифоз, кифосколиоз позвоночника	53

Сложность проведенного анализа заключалась в чрезвычайной неоднородности публикаций, посвященных экстрагенитальной патологии беременных. Эта неоднородность касается, во-первых, слишком различного числа наблюдений. Так, в оригинальной статье могли содержаться сведения о родоразрешении 5–8 женщин с крайне тяжелой кардиологической патологией без случаев материнской летальности, в обзорной – могло без указания общего числа обобше-

## ГЛАВА I

нных наблюдений сообщаться, что материнская летальность при этой патологии составляет от 30 до 50%. Во-вторых, очень разнятся вычисляемые авторами показатели. Так, во многих случаях в публикациях фигурирует термин «потеря детей», включающий, помимо перинатальной смертности, самопроизвольные выкидыши и искусственные прерывания беременности. Этот показатель, конечно, очень важен и вполне характеризует значимость экстрагенитальной патологии, но он все-таки маскирует собственно перинатальную смертность. Нельзя не напомнить, что и последняя до сих пор рассчитывается по-разному в экономически развитых странах и, например, у нас и в России: в первом случае, начиная от полных 22-х, во втором – от 28 недель беременности.

Поэтому мы ни в коей мере не абсолютизируем представленные в таблицах сведения и не претендуем на законченность анализа, тем не менее, полагаем, что приведенные цифры достаточно точно отражают клиническую значимость разнообразных видов экстрагенитальной патологии. Отметим, что отсутствие в таблицах какого-либо заболевания, по-видимому, означает, что оно либо встречается у беременных очень редко, либо не имеет значения как причина репродуктивных потерь. Это основные, но не единственные причины, поэтому прокомментируем коротко некоторые отсутствующие позиции.

Нами сознательно не включены в обе таблицы острые хирургические болезни, поскольку материнская летальность при них обуславливается в первую очередь и в основном несвоевременностью и низким качеством медицинской помощи, а не самим характером патологии. То же в значительной мере относится и к злокачественным новообразованиям, которые могли бы занимать одно из первых (если не первое) мест той части таблицы I, которая касается материнской смертности. Однако, во многих случаях опухолей исход беременности зависит меньше от акушерской службы, а больше от своевременности обращения больной. Кроме того, нам не удалось найти достаточного числа публикаций по опухолям одной локализации, чтобы вычислить коэффициенты значимости, а объединить все виды злокачественных новообразований в один пункт было бы неверно из-за различий течения и прогноза.

Несомненно, большое значение имеют аневризмы аорты и крупных мозговых артерий. Ежегодно в нашей стране и в мире от их разрыва умирают беременные, роженицы и родильницы. Однако, не представляется возможным вычислить частоту материнской летальности, т.к. диагностика этой патологии чаще всего осуществляется только на секции.

Очень большое значение имеют острые вирусные гепатиты (например, в Индии на них приходится половина случаев материнской смертности), однако в публикациях из экономически развитых стран нам не удалось встретить сведения о материнской летальности. Тем не менее, нельзя забывать, что вирусный гепатит Е у беременных очень часто протекает в фульминантной форме и дает материнскую летальность более 30%. Особую актуальность проблема гепатита Е у беременных имеет в странах Африки, Азии и Южной Америки.

Известно также значение для плода коревой краснухи, перенесенной матерью в первой половине беременности, однако перинатальной смертности в этих случаях теперь, как правило, не бывает, т.к. беременность своевременно прерывают. Именно поэтому коревая краснуха не фигурирует в табл. 1.

Подведем некоторые итоги. Из огромного множества и многообразия хронической экстрагенитальной патологии существенное значение для вынашивания беременности и состояния будущего ребенка, как явствует из таблиц 1 и 2, имеют лишь около пяти десятков заболеваний. Значимость их различна, причем эти различия касаются как конкретной женщины, так и общих показателей материнской и перинатальной смертности: крайне тяжелая, но очень редкая патология может иметь абсолютное, стопроцентное значение для больной и очень мало влиять на общие показатели. Приведенные выше цифры значимости и рейтинги отдельных видов экстрагенитальной патологии, конечно же, различны в разных странах и также меняются со временем. Очевидно и то, что при более широком анализе источников литературы и публикаций из Интернет, включении в просмотр иноязычных (кроме английского и русского) источников, цифры были бы несколько иными. Однако, позволим себе утверждать, что представленные выше нозологии верно очерчивают круг проблем, составляющих в настоящее время предмет экстрагенитальной патологии беременных.

Остановимся на вопросе о частоте экстрагенитальной патологии. Он представляется совершенно принципиальным, во-первых, для оценки масштабности проблемы, ее значимости для акушерства, во-вторых, для определения потребности родовспомогательных учреждений в терапевтических кадрах.

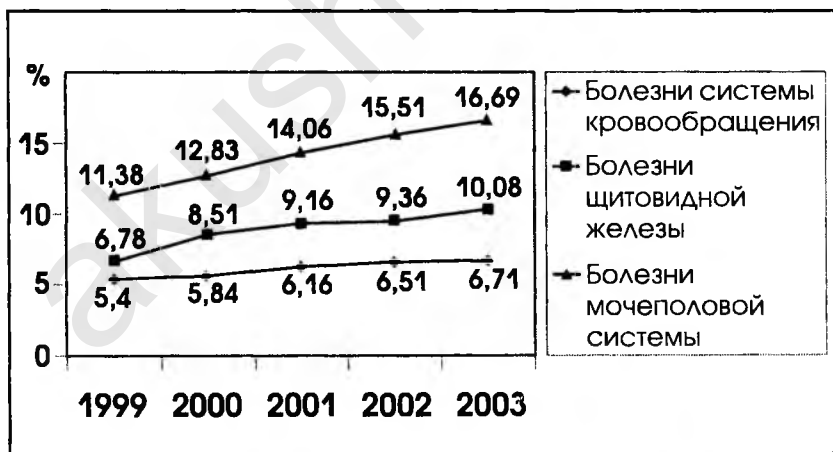
В самом начале книги мы привели цифры 35–50%, указав, что по некоторым данным она еще выше. М.М.Шехтман [125] пишет, что *«хроническими болезнями страдает 70% беременных женщин, а у 86% во время беременности возникают острые заболевания (анемия, пиелонефрит и проч.)»*. Получается, что в целом распространенность эк-

## ГЛАВА I

страгениальной патологии среди беременных женщин приближается к 100%.

Нам кажется, что указанные в предыдущем абзаце цифры не вполне корректны или, во всяком случае, нуждаются в уточнении. Давайте задумаемся, что подразумевается под термином «частота или распространенность (в литературе употребляются оба слова) экстрагениальной патологии»? Важно знать, сколько из ста беременных женщин страдают хотя бы одним не связанным с беременностью заболеванием. Абсолютно то же самое можно сформулировать и так: сколько из ста беременных женщин являются здоровыми. Эта последняя формула наиболее однозначна и точна. Согласно цитированному выше высказыванию М.М.Шехтмана получается, что в начале беременности здоровых женщин 30%, к концу беременности — максимум 14% (если острыми заболеваниями заболели все 70% хронических больных), минимум — ни одной (если хотя бы 14% из этих 70% ничем во время беременности не заболели).

Думается, что и 70%, и 86% — это завышенные цифры, но, главное, они не дают ясного и четкого представления об истинном положении вещей. По нашему мнению, не следует, во-первых, объединять хроническую и острую, возникшую во время беременности экстрагениальную патологию. Во-вторых, не следует смешивать острые болезни, развившиеся у беременной женщины, и связанные с беременностью



*Рис. 1. Частота болезней системы кровообращения, мочеполовой системы и щитовидной железы у беременных женщин в Украине (на 100 беременных) [106].*

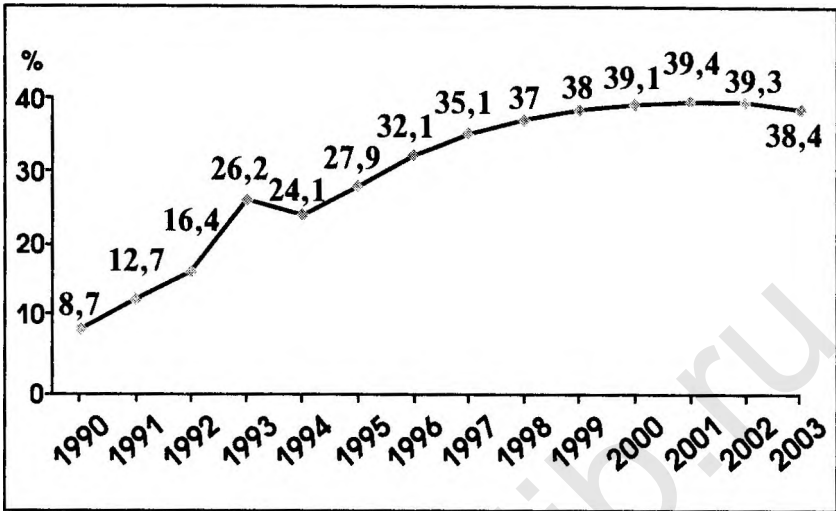


Рис. 2. Частота анемии у беременных женщин в Украине (на 100 беременных).

тью экстрагенитальные осложнения. И, в-третьих, очень важно знать, каков удельный вес **значимой** экстрагенитальной патологии, определяющей риск для матери или/и для плода.

К сожалению, адекватных эпидемиологических исследований, которые позволили бы установить частоту всех этих разных по значению компонентов экстрагенитальной патологии, не проводилось. Во всяком случае, в литературе мы таких данных не встречали.

Имеются сведения о распространенности отдельных заболеваний или групп болезней. Согласно официальным данным МЗ Украины в 2003 году у 6,71% беременных женщин были диагностированы болезни системы кровообращения, у 16,69% – мочеполовой системы, 10,08% – щитовидной железы, 0,08% – сахарный диабет, 38,41% – анемии [106]. Подчеркнем, что эти цифры объединяют **«заболевания, которые были до или возникли во время беременности»**, и таким образом не позволяют дифференцировать хроническую и острую экстрагенитальную патологию, а также экстрагенитальные осложнения беременности. И, тем не менее, очень важную информацию они дают.

Также очень важную и совершенно определенную тенденцию динамики частоты отдельных видов экстрагенитальной патологии демонстрируют представленные на рисунках 1 и 2 официальные данные государственной статистики за последние 5–10 лет. Очевидно, что при такой динамике актуальность экстрагенитальной патологии для акушерской службы еще долго будет сохраняться на высоком уровне.

## ГЛАВА I

Сведения о распространенности отдельных хронических (предгестационных) экстрагенитальных заболеваний среди беременных в литературе встречаются нечасто. На основании анализа многочисленных источников, в т.ч. размещенных в Интернет, можно считать, что в популяции беременных женщин органические заболевания сердца встречаются с частотой 1–2%, артериальная гипертензия – 2–4%, сахарный диабет – 0,3–0,5%, бронхиальная астма – 0,4–1,3%, саркоидоз – 0,05%, тиреотоксикоз – 0,1–0,2%, язвенная болезнь – 0,25%.

Значительно больше в литературе данных о частоте патологии, возникающей непосредственно во время беременности. Но прежде чем перейти к ней, следует рассмотреть принципиальный вопрос, на который мы уже несколько раз невольно наталкивались в этой главе. Это вопрос о систематизации экстрагенитальных заболеваний.

Когда речь идет об экстрагенитальной патологии беременных, в первую очередь подразумеваются хронические болезни, которые, условно говоря, были у женщины при первой явке в женскую консультацию. Именно таких больных выделяют в соответствующие группы риска, более тщательно обследуют и наблюдают, для них разрабатывают специальные организационные мероприятия. Однако болезни, которые впервые возникли (или впервые проявились) во время беременности, также являются экстрагенитальной патологией. Ее можно назвать острой, подчеркивая, таким образом, отличие от той патологии, с которой больная вступила в беременность. К острой экстрагенитальной патологии относятся уже упоминавшиеся хирургические и инфекционные болезни (в т.ч. пневмонии), лейкемии, ряд других заболеваний. Значимость их очень велика, о чем свидетельствуют, например, такие данные: в течение пяти лет (1999–2003) среди причин материнской смертности от экстрагенитальной патологии в Украине впервые возникшие болезни составили почти половину (45,4%).

В определенной мере к острой экстрагенитальной патологии близок ряд состояний, непосредственно возникающих во время беременности, этиологически с ней связанных и проходящих после ее окончания. Эти состояния можно обозначить как вторичную, т.е. связанную с беременностью экстрагенитальную патологию или экстрагенитальные осложнения беременности. С одной стороны их не относят к акушерским осложнениям, традиционно входящим в компетенцию акушеров-гинекологов (ранний гестоз, отеки и/или протеинурия беременных, преэклампсия, в т.ч. HELLP-синдром, эклампсия, изоиммунные конфликты, угрожающий выкидыш и др.), с дру-



гой – они принципиально отличаются от истинных, первичных экстрагенитальных заболеваний этиологической и временной связью с беременностью.

В большинстве случаев известно, за счет каких анатомических, физиологических или биохимических изменений, присущих самой беременности, возникает то или иное состояние. Эта вторичность по отношению к беременности подчеркивается и в самих названиях этих состояний присутствием слова «беременность» или производного от него. Приведем перечень экстрагенитальных осложнений беременности в порядке частоты их упоминания в проанализированных нами публикациях: анемия беременных, гестационный диабет, гестационный пиелонефрит, перипартальная кардиомиопатия, холестатический гепатоз (или просто холестаза) беременных, острая жировая дистрофия печени (острый жировой гепатоз беременных), тромбоцитопения беременных, гингивит беременных.

**Анемия беременных** прочно занимает первое место в этом рейтинговом списке благодаря чрезвычайно высокой распространенности (в Украине в 2003 г. – 38,4%, в некоторых странах – до 80%) и очень существенному клиническому значению как для матери, так и для плода. В основе анемии беременных – дефицит железа, обусловленный значительным повышением потребности в нем, а в половине случаев – сочетанный дефицит железа и фолиевой кислоты [126, 165, 265]. Многочисленными исследованиями доказана особая роль анемии как отягощающего фактора при хронических экстрагенитальных заболеваниях [78, 123].

**Гестационный диабет** развивается не менее чем у 3% беременных и обусловлен существенными изменениями углеводного метаболизма [86, 276]. Эти изменения носят физиологический характер, направлены на обеспечение потребности плода и плаценты, но одновременно имеют диабетогенную направленность. Очень большое значение гестационного диабета связано с высокой частотой перинатальных потерь, особенно в случаях невыявления или поздней диагностики этой патологии [38, 198, 325]. Однако есть и другой, неакушерский аспект проблемы гестационного диабета: 50% перенесших во время беременности это осложнение в течение последующих 15 лет заболевают сахарным диабетом, в основном типа 2 [154].

**Гестационный пиелонефрит** возникает очень часто (вместе с бессимптомной бактериурией беременных – до 10%) и неблагоприятно влияет как на состояние матери и течение беременности, так и на состояние плода [260, 264, 280, 294, 327]. Развитию инфекции мочевой системы во время беременности способствуют изменения уроди-



Рис. 3. Основные виды клинически значимой экстрагенитальной патологии.

намики, обусловленные анатомическими (механическими) и гормональными сдвигами [124].

**Перипартальная кардиомиопатия** (дилатационная или застойная кардиомиопатия, возникающая в последние 8–10 недель беременности или даже после родов) – осложнение редкое (1:4000–1:15000), но крайне тяжелое [40, 194, 341]. Высокое место этой патологии в перечне экстрагенитальных осложнений беременности связано с очень высокой материнской летальностью, достигающей до 50% [180, 189]. Именно поэтому нет ни одного обзора, посвященного болезням сердца у беременных, где бы не упоминалась перипартальная кардиомиопатия.

То же самое относится к **острой жировой дистрофии печени** – специфическому состоянию, возникающему исключительно во время беременности. Его частота 1:10000, материнская летальность, по разным наблюдениям, от 22 до 80% [6, 211].

В основе **холестаза беременных**, встречающегося в 0,2% случаев, лежит наследственно обусловленный дефект конъюгации и экскреции билирубина [289]. Клинические проявления провоцируются повышением содержания эстрогенов. Холестаз закономерно рецидивирует при последующих беременностях.

У 3–5% беременных женщин имеет место **тромбоцитопения**, которая чаще всего бывает умеренной (число тромбоцитов 70–140·10<sup>9</sup>/л) и полностью исчезает после родоразрешения. Тромбоцитопения беременных редко является причиной маточных кровотечений.

Упоминания о других экстрагенитальных осложнениях беременности встречаются в литературе редко, значение их существенно меньше.

Обобщая все, о чем шла речь в настоящей главе, многообразную и многочисленную экстрагенитальную патологию можно разделить на две группы – первичную и вторичную (рис. 3). Первичная экстрагенитальная патология в свою очередь делится на хроническую (предгестационную) и острую. Вторичная, или связанная с беременностью, экстрагенитальная патология по-другому может быть названа экстрагенитальными осложнениями беременности.

В заключение важно отметить, что все эти состояния – частые и редкие, смертельно опасные и прогностически благоприятные, влияющие на перинатальные потери и не влияющие – входят в компетенцию терапевта, специалиста экстрагенитальной патологии.

**Оценка риска беременности —  
основа врачебной стратегии и  
тактики при экстрагенитальной  
патологии**

Адекватная оценка риска предстоящей беременности — это основной вопрос в клинике экстрагенитальной патологии. Такая оценка является основой принятия решений по наиболее значимым, кардинальным, стратегическим вопросам ведения больной: допустимость беременности, необходимость позднего прерывания, способ родоразрешения. Одновременно определяются и менее существенные, тактические моменты: режим амбулаторного наблюдения, сроки плановых госпитализаций, целесообразность сохраняющей терапии и др. Можно утверждать, что верная оценка степени риска планируемой или наступившей беременности у конкретной больной с экстрагенитальной патологией есть залог ее благоприятного исхода.

Термин «риск беременности, обусловленный экстрагенитальной патологией» следует понимать как вероятность существенного ухудшения состояния больной вследствие обострения/декомпенсации основного заболевания или возникновения его осложнений во время беременности, родов, в послеродовом периоде и, в конечном счете, вероятность материнской смертности. Понятие «оценка риска» близко к понятию «прогноз».

Попытки создания систем адекватной оценки риска беременности при экстрагенитальной патологии немногочисленны и касаются, в основном, заболеваний сердца. Многие из них никогда не публиковались в нашей стране и стали доступны лишь в последние годы благодаря всемирной сети Интернет. Практически все предложенные до сегодняшнего дня системы оценки риска беременности предполагают выделение нескольких групп с различной степенью опасности (или безопасности) материнства, а не количественное «измерение» этой опасности в каждом конкретном случае. Анализ этих систем

позволяет разделить их на две группы: к первой относятся те, где в качестве критериев степени риска используются диагнозы, ко второй – синдромы и/или симптомы. Иными словами, одни основаны на нозологическом подходе, другие – на синдромологическом.

Более адекватным представляется второй подход, т.к. в связи с многочисленностью и многообразием болезней ориентирование на диагнозы обязательно таит опасность учесть не все из них, даже в пределах одного нозологического класса. Так, в наиболее подробной и претендующей на универсальность классификации Н.Р.Вагг [141] из всего многообразия врожденных пороков (встречающихся, подчеркнем, у взрослых) названы только наиболее частые (открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, стенозы легочной артерии и аорты, тетрада Фалло). Вообще не фигурирует дилатационная кардиомиопатия (имеющая у беременных очень большое значение), другие заболевания миокарда. Тем не менее, эта классификация ценна тем, что выделяет четыре категории риска (минимально повышенный, умеренно повышенный, резко повышенный, несовместимый с беременностью) и содержит некоторые комментарии относительно тактики ведения беременности при каждой из них.

P.Douglas [180] выделяет только две категории риска – высокий и низкий, что, с нашей точки зрения, может помочь лишь в решении вопроса о необходимости прерывания беременности в I триместре, но недостаточно для определения тактики дальнейшего ведения больной. Кроме того, это подразделение у P.Douglas касается лишь приобретенных и врожденных пороков сердца и не охватывает остальные заболевания сердечно-сосудистой системы.

S.C.Siu et al. [311], а также авторы материала, специально посвященного риску беременности при заболеваниях сердца, найденного нами в Интернет, «Heart Disease in Pregnancy – The Risks» выделяют тоже лишь две категории риска, причем относимые к ним болезни или состояния совершенно различны. В частности, S.C.Siu et al. определяют пять факторов, наличие каждого из которых у женщины позволяет отнести ее беременность к категории повышенного риска: *предшествующие кардиологические события (сердечные приступы или нарастающая сердечная недостаточность в анамнезе), предшествующие нарушения сердечного ритма, высокий функциональный класс по NYHA или цианоз, наличие обструкции изгнанию крови из левого желудочка, слабость миокарда*. Наличие одного из этих признаков позволяет считать, что риск осложнений во время беременности составляет 30%, двух – 66%. Не углубляясь в критику этой системы, отметим,

что, во-первых, вышеперечисленные факторы не исчерпывают все кардиологические синдромы, способные существенно повысить риск беременности (например, аневризма аорты, искусственный механический клапан сердца, активность ревматического процесса при приобретенных пороках, легочная гипертензия и ряд других), во-вторых, их никак нельзя признать равнозначными. Так, если наличие цианоза обязательно определяет более чем тридцатипроцентный риск осложнений, то нарушения ритма, даже отмечавшиеся до беременности, вполне могут быть малозначимыми и вообще не повышать риск.

На две группы, в зависимости от вероятности развития сердечной недостаточности во время беременности, разделяет больных О.М.Елисеев [40]. *«Первая – страдавшие до беременности заболеваниями сердечно-сосудистой системы, вторая – ранее здоровые, у которых впервые признаки заболевания возникли во время беременности. У последних, за исключением заболевших перипартальной кардиомиопатией, сердечная недостаточность развивается редко.»* Не ставя под сомнение справедливость этого утверждения, хотим, однако, обратить внимание, что объединение больных со всеми предшествовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями в одну группу мало что дает в практическом плане, поскольку среди этих заболеваний могут быть как вообще не повышающие риск беременности, так и делающие беременность смертельно опасной. Кроме того, очень многие кардиологические больные еще до беременности имеют сердечную недостаточность, но при различной ее стадии прогноз совершенно различен. Что касается болезней сердца, «впервые проявившихся (имеется ли в виду появившихся?) во время беременности у ранее здоровых женщин», то здесь вообще неясно, о чем идет речь. Непосредственно во время беременности женщина может заболеть инфекционным эндокардитом, который быстро приводит к пороку сердца. Это бывает относительно редко, но всегда создает значительный риск для жизни больной. Другие органические болезни сердца у беременных возникают еще реже, если не сказать, что вообще не возникают.

В появившихся в 2003 году Рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению и лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности [323] оценка риска беременности предусмотрена только при врожденных пороках сердца. Выделены, как и в предыдущих системах, две группы пациенток – высокого и низкого риска. К группе высокого риска отнесены женщины с III и IV функциональным классом, независимо от характера заболевания. Наиболее опасными состояниями названы легочная гипертензия, тяжелая обструкция выходного тракта левого желудочка и цианотичные

пороки. К группе низкого риска в отношении беременности, согласно Рекомендациям, отнесены пациентки с незначительным или средней тяжести шунтированием крови слева направо без легочной гипертензии, наличием умеренной недостаточности клапанов, незначительной или средней тяжести обструкцией левого или правого желудочка, большинство женщин, которым проведена коррекция врожденных пороков сердца в первые годы жизни без протезирования клапанов. В случаях высокого риска Европейское общество кардиологов беременность «не рекомендует, поскольку риск для матери высокий (смертность 8–35%, заболеваемость 50%)» и подчеркивает небезопасность «даже искусственного прерывания беременности вследствие вазодилатации и угнетения сократительной способности миокарда». При низком риске рекомендуется «успокоить пациентку и проводить периодическое обследование раз в триместр».

Само по себе появление Рекомендаций Европейского общества кардиологов как согласованного документа – международного консенсуса – событие очень значительное для акушерской кардиологии. Что же касается раздела этого документа, посвященного оценке риска беременности, то нельзя не отметить его ограниченность и недостаточную конкретность. Как можно убедиться из приведенных выдержек, критерии отнесения к двум группам риска даны только для врожденных пороков сердца, которыми не исчерпывается разнообразие болезней сердца у беременных. Кроме того, очевидно, что ориентация исключительно на функциональный класс недостаточна, особенно при врожденных пороках. В ряде случаев не сердечная недостаточность, а гипоксемия может определять клиническую ситуацию. При таких опасных врожденных состояниях, как коарктация аорты или синдром Марфана, функциональный класс вполне может не превышать II, а риск беременности очень высок. Выделение лишь двух степеней риска также, по нашему мнению, является существенным недостатком обсуждаемых рекомендаций.

Четырехстепенная схема оценки риска беременности и родов, причем составленная по синдромологическому принципу, предложена Л.В.Ваниной [14]. Пр процитируем ее полностью в авторской редакции.

*I степень риска – беременность при пороке сердца без выраженных признаков сердечной недостаточности и обострения ревматического процесса*

*II степень риска – беременность при пороке сердца с начальными симптомами сердечной недостаточности (одышка, тахикардия) и признаками активной фазы ревматизма (AI стадия по А.И.Нестерову)*

*III степень риска – беременность при декомпенсированном пороке сердца с преобладанием правожелудочковой недостаточности, в активной фазе ревматизма (AII стадия по А.И.Нестерову), с недавно возникшей мерцательной аритмией, легочной гипертензией (II стадия по И.Х.Рабкину).*

*IV степень риска – беременность при декомпенсированном пороке сердца с признаками левожелудочковой или тотальной сердечной недостаточности, в активной фазе ревматизма (AIII стадия по А.И.Нестерову), атриомегалии или кардиомегалии, длительно существующей мерцательной аритмии с тромбоэмболическими проявлениями, легочной гипертензией (III стадия по И.Х.Рабкину).*

По мнению Л.В.Ваниной, «продолжение беременности можно считать допустимым при I и II степенях риска в условиях амбулаторного наблюдения и стационарного лечения больной в акушерском (лучше специализированном) учреждении в течение всей беременности, а также при соответствующем ведении беременности и родов. При II степени риска во втором периоде родов показана операция наложения акушерских щипцов в целях исключения потуг. При III и IV степени риска беременность является противопоказанной».

Сознательно приведя полностью схему Л.В.Ваниной и авторские комментарии к ней, отметим, что, основанная действительно на большом клиническом опыте, она касается только ревматических пороков сердца и содержит ряд спорных моментов. Трудно согласиться с тем, что недавно возникшая мерцательная аритмия более благоприятна для течения беременности. Это может быть справедливым лишь в плане опасности тромбоэмболий, но совершенно не так в гемодинамическом отношении. Кроме того, изолированная правожелудочковая недостаточность при ревматических пороках бывает крайне редко, а относить все пороки, сопровождающиеся сердечной недостаточностью IIА стадии преимущественно по левожелудочковому типу к IV степени риска вряд ли оправданно. Кстати, при протекающем наиболее неблагоприятно (среди всех ревматических пороков) во время беременности митральном стенозе левый желудочек «работает с недогрузкой», т.е. левожелудочковой недостаточности вообще нет. Категорически нельзя согласиться с тем, что во всех случаях II степени риска показано исключение потуг.

Учитывая ограниченность вышеприведенных систем, мы в 1998 году предложили новую классификацию риска беременности при заболеваниях сердца (табл. 3) [71]. Она построена по синдромологическому принципу, что делает ее более универсальной и обобщающей. На основании учета целого ряда клинических признаков в ней выде-



лено четыре степени риска: первая — риск беременности, несмотря на наличие заболевания сердца, не повышен, вторая — умеренно повышен, третья — высокий, четвертая — крайне высокий.

Как видно из таблицы, в предлагаемой классификации использовано довольно много признаков: наличие и стадии сердечной недостаточности, наличие и степень гипертрофии и/или дилатации отделов сердца, уровень давления в легочной артерии, фаза и степень активности ревмопроцесса (для больших ревматизмом), наличие аритмии, коронарной патологии, цианоза, обструкции выходного тракта одного из желудочков (обычно левого), снижение сократительной способности миокарда и некоторые другие. Все они не являются дублирующими, хотя у многих больных могут сочетаться несколько признаков. Для установления II, III или IV степени риска достаточно наличия у больной одного из приведенных в соответствующей графе

Таблица 3. Степени риска беременности при заболеваниях сердца

Риск	Признаки заболевания	Комментарии
I. Не повышен	Сердечная недостаточность клинически отсутствует Функциональный класс I Неактивная фаза ревматизма Нормальное давление в легочной артерии ( $\leq 25$ мм рт.ст.) Гипертрофии и дилатации отделов сердца нет	Беременность не противопоказана, вероятность осложнений не превышает таковую в популяции. Роды — согласно акушерской ситуации
II. Умеренно повышен	Сердечная недостаточность I стадии Функциональный класс II Активность ревматизма I степени Давление в легочной артерии повышено умеренно ( $>25$ мм рт.ст., но $\leq 50$ мм рт.ст.) Начальная или умеренная гипертрофия отдела (отделов) сердца Небольшая дилатация отдела (отделов) сердца	Беременность допустима, хотя обуславливает определенный риск ухудшения состояния больной. В большинстве случаев возможно естественное родоразрешение, изредка возникает необходимость укорочения потужного периода

III. Высокий	<p>Сердечная недостаточность IIА стадии          Функциональный класс III          Активность ревматизма II–III степени          Гемодинамически значимые нарушения ритма          Легочная гипертензия (давление в легочной артерии &gt;50 мм рт.ст., но не превышает системное)          Значительная гипертрофия, перегрузка отдела (отделов сердца)          Большая дилатация отдела (отделов сердца)          Коронарная патология (с синдромом стенокардии или без него)          Обструкция выходного тракта желудочка (желудочков)          Аневризма аорты          Инфекционный эндокардит          Необходимость постоянной антикоагулянтной терапии</p>	<p>Риск беременности значительно повышен, течение ее сопровождается многими кардиологическими и акушерскими осложнениями. Беременность противопоказана и во всех случаях должна быть прервана до 12 недель. Вопрос о позднем прерывании решается в каждом случае индивидуально. Если характер заболевания допускает его хирургическое лечение, операция на сердце является альтернативой прерыванию беременности. В родах – плановое укорочение потужного периода родов или кесарево сечение (по показаниям)</p>
IV. Крайне высокий	<p>Сердечная недостаточность IIБ или III стадии          Функциональный класс IV          Легочная гипертензия крайней степени (давление в легочной артерии превышает системное)          Цианоз          Значительная систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса &lt; 40%)          Расслаивающая аневризма аорты</p>	<p>Высока вероятность материнской смертности. Показано прерывание беременности как в ранние, так и в поздние сроки. В родах – плановое выключение потуг или кесарево сечение (по показаниям)</p>

синдромов (симптомов), причем в случаях сочетания нескольких синдромов (симптомов), определяющих принадлежность к разным категориям (например, к II и IV), степень риска следует оценивать как более высокую (т.е. IV). Напротив, отнести заболевание сердца к категории болезней, не повышающих риск беременности (I степень), можно лишь при выполнении всех перечисленных условий.

Для каждой из категорий риска регламентированы определенные действия врача по кардинальным стратегическим вопросам ведения беременности. При I степени риска беременность не противопоказана, вероятность осложнений соответствует общепопуляционной, роды следует вести согласно акушерской ситуации. При II степени риска (умеренно повышенной) беременность допустима, однако обуславливает вероятность некоторого ухудшения состояния больной. Роды в большинстве случаев не требуют оперативных вмешательств, однако их необходимо проводить в специализированном родильном блоке с участием кардиолога. III степень риска определяет показания к обязательному прерыванию беременности до 12 недель. Вопрос о прерывании беременности в позднем сроке решается индивидуально, однако необходимость в нем возникает редко. Роды следует вести с укорочением потужного периода с помощью операции акушерских щипцов. При IV (крайне высокой) степени риска весьма вероятна материнская смертность. Беременность подлежит прерыванию как в раннем, так и в позднем сроке, причем риск последнего очень высок, требуется специальная интенсивная подготовка. Роды следует вести с исключением потуг (полостные акушерские щипцы), если особенности акушерской ситуации или самого заболевания (коарктация аорты, наличие аневризмы аорты, фракция выброса левого желудочка менее 40%) не вынуждают прибегнуть к операции кесарева сечения.

Центральным, стержневым признаком в предложенной системе оценки риска является наличие и стадия **сердечной недостаточности (СН)**. Почти во всех случаях заболеваний сердца, кроме врожденных пороков с преимущественным поражением правого желудочка, СН является точным критерием отнесения больной к соответствующей категории, определения адекватной тактики ведения беременности, родов, послеродового периода. В Украине сейчас используется классификация СН, утвержденная Украинским обществом кардиологов в 2000 году. Выделяемые в ней стадии – I, IA, IБ и III – полностью соответствуют таковым известной классификации Н.Д.Стражеско – В.Х.Василенко. Именно характеристика стадии СН используется для оценки риска беременности, поэтому на других моментах классифи-

кации Украинского общества кардиологов, отличающих ее от классификации Стражеско-Василенко, здесь мы останавливаться не будем.

При определении риска беременности может быть также использовано понятие **функционального класса** больной (или, как говорят и пишут многие авторы, функционального класса сердечной недостаточности, что, на наш взгляд, менее верно) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (НУНА): I ФК – I степень риска, II ФК – II, III ФК – III, IV ФК – IV степень риска беременности. Следует подчеркнуть, что, хотя понятия «стадия СН» и «ФК больной» не идентичны, имея в виду, что в качестве критерия определения степени риска используется характеристика ФК в строго определенное время – перед наступлением или в самом начале беременности, ФК может заменять СН. Это тем более важно отметить потому, что за рубежом для характеристики состояния кардиологических больных используется в основном именно понятие функционального класса по НУНА.

Чрезвычайно важным показателем является **давление в малом круге кровообращения**. Легочная гипертензия, развивающаяся при многих заболеваниях сердца, определяет высокий риск беременности и может стать причиной материнской смертности. Особенно неблагоприятен прогноз беременности, как уже отмечалось в предыдущей главе, при крайней степени легочной гипертензии, осложняющей врожденные пороки с гиперволемией малого круга, т.е. синдроме Эйзенменгера.

В предлагаемой классификации фигурируют такие признаки, как **гипертрофия и дилатация отделов сердца**. Не являясь самостоятельным симптомом, они использованы нами как маркеры степени тяжести поражения сердца, неизбежно развивающиеся во всех случаях перегрузки давлением (гипертрофия) или объемом (дилатация). Вместе с тем, резко выраженная гипертрофия становится самостоятельным фактором, вызывающим диастолическую дисфункцию миокарда, а большая дилатация камер сердца обуславливает снижение сократительной способности и способствует, особенно при мерцательной аритмии, тромбообразованию с последующими тромбоэмболическими осложнениями. Важно подчеркнуть, что наличие и степень гипертрофии и дилатации отделов сердца – это легко устанавливаемые при стандартном неинвазивном обследовании (ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография грудной полости) признаки, поэтому доступны практически всем врачам, удобны для определения риска беременности.

**Коронарная патология** со стенокардией или даже при отсутствии ее у беременных встречается не часто и является проявлением, обычно, не

ишемической болезни сердца (которая вообще у молодых женщин патология, если не казуистическая, то очень редкая), а гипертрофической кардиомиопатии, резкого стеноза устья аорты и некоторых других заболеваний, сопровождающихся выраженной гипертрофией левого желудочка. Во время беременности стенокардия может прогрессировать, утяжеляя состояние больной.

**Обструкция выходного тракта** желудочка (обычно левого) наблюдается у беременных при обструктивной форме гипертрофической кардиомиопатии. Именно наличие обструкции изгнанию крови из левого желудочка определяет III степень риска и необходимость прерывания беременности, несмотря на нередко относительно удовлетворительное состояние больной и I стадию СН в ранние сроки. Обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии может быть нетяжелой, сопровождаться незначительной или умеренной гипертрофией миокарда, и в этом случае входит в категорию II степени риска, не препятствуя вынашиванию беременности.

**Аневризмы аорты**, встречающиеся при ряде заболеваний или редко являющиеся самостоятельной патологией, обуславливают высокий риск не только родов, но и беременности, т.к. могут расслаивать стенку аорты и создавать, таким образом, реальную угрозу разрыва. Расслаивающая аневризма, выявленная даже в позднем сроке, требует экстренного прерывания беременности (причем только путем абдоминального кесарева сечения), т.к. разрыв аорты может произойти очень скоро после начала расслоения и до начала родовой деятельности.

**Необходимость постоянной антикоагулянтной терапии** – это самостоятельный фактор риска при беременности. В подавляющем большинстве случаев он присутствует у больных с искусственными клапанами сердца. Не останавливаясь здесь на «плодовых аспектах» проблемы, отметим, что антикоагулянтная терапия, с одной стороны, обуславливает повышенный риск кровотечений во время беременности и в родах, с другой – не исключает полностью опасность тромбозов, которые призвана предотвращать.

**Инфекционный эндокардит**, ранее чаще встречавшийся как осложнение течения других заболеваний сердца (приобретенные и врожденные пороки, «оперированное сердце»), в последние годы все чаще выступает как самостоятельное первичное заболевание. В кардиоакушерской клинике он пока наблюдается относительно редко, однако нет сомнений, что число беременных с инфекционным эндокардитом будет резко расти. Это связано с широким распространением среди молодых людей «инъекционной» наркомании. Инфекцион-

ный эндокардит определяет высокий риск беременности не только в силу вероятных кардиологических нарушений (нарастающая и резистентная к терапии декомпенсация, тромбоэмболии), но и в связи с генерализацией инфекционного процесса. Уже сейчас в Украине ежегодно регистрируется один-два случая материнской смертности от инфекционного эндокардита, развившегося у ВИЧ-инфицированных женщин, употребляющих наркотики. Сложность клинической ситуации при этом обусловлена тем, что, с одной стороны, при сохранении беременности ограничены возможности проведения необходимой интенсивной терапии и эффективность последней, с другой – очень высок риск самой процедуры прерывания беременности, особенно в позднем сроке. Взвешивая «за» и «против», прерывание беременности чаще всего следует признать показанным, но только после начала и на фоне продолжающейся этиотропной (антибактериальной, противовирусной или противомикозной) и симптоматической терапии.

Наличие **цианоза** (гипоксемия) абсолютно несовместимо с материнством. При «синих» врожденных пороках прерывание беременности показано в любом сроке.

Выраженная **систолическая дисфункция миокарда**, наблюдаемая у беременных чаще всего при дилатационной кардиомиопатии, также делает риск беременности и родов крайне высоким.

Рассмотрев клинические критерии определения II, III и IV степени риска, остановимся коротко на заболеваниях, не повышающих риск беременности. Фактически к ним относятся самые начальные стадии клапанной недостаточности, гемодинамически незначимое пролабирование (пролапс) митрального клапана, открытое овальное окно, клинически малозначимые аритмии, связанные с экстракардиальными причинами, варианты мелкоочагового кардиосклероза и некоторые другие. Следует подчеркнуть, что во всех этих случаях речь идет о заболеваниях сердца без ограничения обычной физической активности больных (I ФК).

Предлагаемая классификация не только позволяет решить вопросы допустимости беременности, необходимости позднего прерывания, целесообразности сохраняющей терапии, но и дает врачу четкие ориентиры для выбора метода родоразрешения. За исключением тех редких случаев, когда само заболевание (коарктация аорты) или его проявление (аневризма аорты, значительная систолическая дисфункция левого желудочка – фракция выброса < 40%) определяет необходимость планового кесарева сечения, и тех более частых случаев, когда заболевание сердца, требующее выключения (укорочения) по-

тут, сочетается с неблагоприятной акушерской ситуацией (узкий таз, ягодичное предлежание) и возникают сочетанные показания к абдоминальному родоразрешению, принцип таков: при III и IV степени риска – обязательно выключение или укорочение потуг во втором периоде; при II степени риска – вопрос о необходимости укорочения потуг решается кардиологом (терапевтом) непосредственно во время родов в зависимости от состояния больной; при I степени риска женщины разрешают тужиться самостоятельно.

Предложенная классификация доступна для практических врачей и может использоваться во всех учреждениях здравоохранения. Оценка риска беременности, которую она дает, носит, однако, ориентировочный, качественный характер. На более высоком уровне задача оценки риска беременности решена нами в отношении одной категории пациенток клиники экстрагенитальной патологии – беременных с врожденными пороками сердца.

Это исследование было проведено следующим образом. По специальной программе создан компьютерный банк данных, включавший сведения о состоянии сердечно-сосудистой системы, течении беременности и родов, результаты комплексного лабораторно-инструментального обследования 1014 женщин с врожденными пороками сердца, из которых 541 не была оперирована на сердце и 573 перенесли кардиохирургические вмешательства [76]. С помощью методов математического анализа исследована информативность и прогностическая значимость 102 клинико-параклинических признаков, априорно отобранных в качестве предикторов высокого риска беременности. В результате установлены и, что в данном случае наиболее важно, количественно оценены существенные факторы риска беременности при врожденных пороках сердца – оперированных (13 клинико-параклинических признаков) и неоперированных (12). Эти признаки и их оценки приведены в таблицах 4 и 5. Сумма оценок всех имеющихся у конкретной больной факторов дает интегральную оценку риска для нее предстоящей или наступившей беременности (табл. 6). На основании ретроспективного анализа течения и исхода беременности 1014 включенных в исследование больных выделены четыре интервала – до 12,79 баллов; 12,79–19,19; 19,20–25,57 и более 25,57 баллов. Каждому интервалу соответствует определенный стандарт принимаемых врачом решений, причем такая количественная оценка не только позволяет решить основные вопросы тактики ведения больной, но и уточняет ряд других важных моментов – режим амбулаторного наблюдения, сроки госпитализации, возможность лактации, длительность пребывания в стационаре после родов.

Таблица 4. Факторы риска беременности при врожденных пороках сердца

Фактор (клинический признак)	$P_1$	$P_2$	Оценка	Информативность
Группа крови АВ (IV)	0,029	0,094	5,11	0,359
Пониженная масса тела	0,229	0,578	2,86	1,417
Отставание в физическом развитии в детстве	0,052	0,213	6,12	1,115
Низкая толерантность к физическим нагрузкам до беременности	0,031	0,175	7,52	1,184
Нарушения сердечного ритма до беременности	0,057	0,077	1,31	0,028
Сердечная недостаточность до или в начале беременности IIА ст. и выше	0,068	0,306	6,53	1,862
Блокада ножек пучка Гиса правой левой бифасцикулярная	0,495 0,019 0,019	0,593 0,034 0,051	0,78 2,53 4,29	0,484
Признаки гипоксии миокарда на ЭКГ	0,204	0,270	1,22	0,106
Значительное увеличение размеров сердца	0,000	0,333	25,22	8,984
Легочная гипертензия умеренная выраженная	0,184 0,061	0,297 0,297	2,08 6,87	2,801
Гипертрофия левого желудочка: - при дефекте межжелудочковой перегородки, открытом артериальном протоке умеренная выраженная - при стенозе аорты умеренная выраженная	0,214 0,018 0,600 0,100	0,278 0,139 0,714 0,143	1,14 8,88 0,76 1,55	1,369 0,660
Гипертрофия правого желудочка - при пороках с гиперволемией малого круга выраженная - при пороках с гиповолемией малого круга выраженная - при изолированном стенозе легочной артерии	0,035 0,100 0,353	0,425 0,286 0,821	10,84 4,56 5,32	5,228 8,366 22,99

Примечание. Здесь и в табл. 5:  $P_1$  и  $P_2$  — апостериорные вероятности встречаемости фактора (признака) среди беременных с благоприятным и неблагоприятным соответственно течением беременности.



Таблица 5. Факторы риска беременности у женщин с оперированными врожденными пороками сердца

Фактор (клинический признак)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	Оцен- ка	Информа- тивность
Возраст				
28–34 года	0,343	0,199	2,35	1,045
35 лет и старше	0,121	0,048	4,02	
Эффект операции				
посредственный	0,512	0,175	4,66	5,481
неудовлетворительный	0,135	0,003	16,53	
Сердечная недостаточность в начале беременности				
I ст.	0,547	0,432	1,03	2,174
IIA ст.	0,192	0,040	6,81	
IIБ или III ст.	0,019	0,005	5,80	
Очаги хронической инфекции	0,185	0,096	2,35	0,294
Беременность третья или больше	0,367	0,223	1,79	0,256
Предстоящие роды третья или больше	0,161	0,033	2,60	0,158
Размеры сердца увеличены				
умеренно	0,388	0,297	1,16	8,083
значительно	0,474	0,044	10,32	
Операция проведена после 18 лет				
пороки с гиперволеимией малого круга	0,219	0,116	2,76	1,337
пороки с гиповолеимией малого круга	0,240	0,169	1,52	0,257
коарктация аорты	0,407	0,200	3,09	1,384
Остаточная легочная гипертензия	0,426	0,021	13,07	6,233
Выраженная гипертрофия правого желудочка				
пороки с гиперволеимией малого круга	0,079	0,05	11,99	2,573
пороки с гиповолеимией малого круга	0,100	0,05	13,01	1,604
Выраженная гипертрофия левого желудочка				
пороки с гиперволеимией малого круга	0,174	0,014	10,94	2,010
пороки с гиповолеимией малого круга	0,220	0,072	4,85	0,830
коарктация аорты	0,148	0,050	4,71	1,147
Снижение ударного объема сердца				
более 30%	0,039	0,021	8,21	3,885
на 20-30%	0,181	0,061	4,72	
Снижение минутного объема сердца				
более чем на 20%	0,105	0,032	5,16	2,117
Снижение фракции выброса				
более чем на 30%	0,162	0,029	7,47	4,907

Примечание. Снижение показателей сердечного выброса и фракции изгнания выражено в процентах от нормативной величины для данного срока беременности (собственные данные).

Таблица 6. Тактика ведения беременных с врожденными пороками сердца в зависимости от количественной оценки степени риска

Тактика	Сумма оценок (риск)			
	< 12,79 (невысокий)	12,79–25,57 (повышенный)		> 25,57 (крайне высокий)
		< 19,19 (умеренно)	> 19,19 (значительно)	
Прерывание беременности:				
в раннем сроке	–	–/+	+	+
в позднем сроке	–	–	–/+	+
Амбулаторное наблюдение кардиолога:				
до 20 недель	раз в 4 нед.	раз в 2 недели		еженедельно
после 20 недель	раз в 2 нед.	еженедельно		–
Плановая госпитализация	38 нед.	до 12 нед. 28-32 нед.	36 нед.	до 12 нед. 26-28 нед.
Родоразрешение	естественное	возможно с укорочением потуг	с обязательным укорочением потуг	с исключением потуг
Лактация	+	+	+/-	–
Выписка после родов	6-7 сут.	8-12 сут.	13-14 сут.	15-21 сут.

Примечание. Проверк в строке «Амбулаторное наблюдение после 20 недель» для больных группы крайне высокого риска означает, что в случае, если беременность не была прервана, больную желательно наблюдать не амбулаторно, а в условиях стационара.

Основным научным итогом проведенной работы мы считаем то, что продемонстрирована **принципиальная возможность количественной оценки риска беременности**. Этот риск рассчитан нами для одного из важнейших видов экстрагенитальной патологии — врожденных пороков сердца, которые уверенно вышли на первое место не только по распространенности среди сердечно-сосудистых заболеваний у беременных, но по удельному весу среди причин материнской смертности. Аналогичное определение риска беременности при других значимых экстрагенитальных заболеваниях, с нашей точки зрения, является основной научной задачей первого десятилетия наступившего века.

Для практических целей вполне достаточно на первом этапе разработать адекватные системы оценки степени риска беременности, основанные на наличии или отсутствии ряда клинических синдромов (симптомов), подобные описанной в начале главы классификации риска при заболеваниях сердца. Продуктивность такого подхода многократно доказана и продолжает постоянно доказываться в других областях медицины. Собственно на оценке риска осложнений у различных категорий лиц основаны современные рекомендации по ведению и лечению больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и ряда других. Этот подход должен быть широко внедрен в клинику экстрагенитальной патологии беременных. Первые шаги уже сделаны. Важно не останавливаться.

## Принципы ведения беременных с экстрагенитальной патологией

Многое из того, что отвечает содержанию этой главы, уже изложено выше в главе по оценке риска беременности. Собственно, большинство вопросов ведения беременных с экстрагенитальной патологией может быть решено, исходя из адекватной оценки риска.

На рисунке 4 представлены наиболее важные, кардинальные моменты медицинского обеспечения беременности у больной женщины. Первый принципиальный вопрос, который необходимо решить врачу, — это **вопрос о допустимости беременности**. В некоторых случаях отрицательный ответ на этот вопрос очевиден и явствует из достоверно установленного диагноза. Иными словами, решение основывается на ранее проведенном обследовании. Такая ситуация бывает при наиболее тяжелых видах или формах патологии. В остальных случаях для определения допустимости вынашивания беременности необходимо обследовать больную. Можно сказать так: обоснованно запретить беременность при экстрагенитальной патологии можно при первой встрече с больной, ответственное разрешение требует комплексного обследования. Это обследование может быть проведено амбулаторно или в условиях специализированного стационара.

После принятия позитивного решения или отказа женщины от прерывания беременности необходимо определить, требуется ли стационарное лечение или больную можно наблюдать амбулаторно. Обычно госпитализация бывает необходима при обострении, декомпенсации или прогрессировании основного заболевания, возникновении серьезных осложнений. Разумеется, показанием к госпитализации может быть акушерская или перинатальная патология (причем у больных со многими видами экстрагенитальной патологии она встречается гораздо чаще), но в данном алгоритме представлены лишь показания, непосредственно связанные с основным заболеванием.



Рис. 4. Алгоритм ведения беременных с экстрагенитальной патологией.

### ГЛАВА III

В случае стабильного удовлетворительного состояния больная поступает под наблюдение женской консультации, где проводят профилактические мероприятия для предупреждения возможных осложнений, характерных для данной экстрагенитальной патологии. В соответствии с диагнозом больную в определенные сроки в плановом порядке госпитализируют, в том числе, для подготовки к родам и родоразрешения.

При неплановой (т.е. обусловленной неудовлетворительным состоянием больной) госпитализации в стационаре проводят квалифицированное лечение, направленное на достижение стойкого улучшения или нормализации состояния. При этом используют не только все возможные консервативные меры, но и, по показаниям, хирургическое лечение. Если, несмотря на проводимую терапию, состояние больной остается неудовлетворительным, или если необходимое лечение не может быть применено при беременности, обсуждают вопрос о прерывании беременности или досрочном родоразрешении.

Во всех случаях при выписке после завершения беременности больную передают под диспансерное наблюдение специалиста.

Рассмотрим подробнее задачи и содержание основных этапов ведения беременных с экстрагенитальной патологией.

Чрезвычайно важным, если не определяющим, для течения и исхода беременности является оказание помощи в женской консультации. Помимо решения кардинального вопроса о возможности вынашивания беременности и адекватной оценки ее риска, в задачи женской консультации по ведению беременных с экстрагенитальной патологией входит:

- выработка индивидуального плана ведения пациентки,
- комплексное обследование и динамическое наблюдение в соответствии с выработанным планом,
- профилактика обострения/декомпенсации основного заболевания, развития его осложнений,
- своевременное направление беременной в стационар в плановом порядке и экстренно при возникновении осложнений,
- систематический контроль состояния плода,
- профилактика осложнений беременности, родов, послеродового периода и нарушений состояния плода в зависимости от характера экстрагенитальной патологии,
- психопрофилактическая подготовка к родам.

**Индивидуальный план ведения беременной с экстрагенитальной патологией** — это, фактически, подробный регламент всех меропри-

ятий, организуемых лечащим врачом. Он должен содержать следующие пункты:

- 1) комплексное первичное обследование (перечень лабораторных анализов и инструментальных исследований);
- 2) повторные обследования (сроки и содержание);
- 3) консультация(и) профильного специалиста (срок, цель);
- 4) профилактические осмотры смежных специалистов (перечень, сроки);
- 5) плановые медикаментозные и немедикаментозные мероприятия (сроки, дозировки, продолжительность, число процедур и т.д.);
- 6) санация очагов хронической инфекции;
- 7) санаторное оздоровление (срок);
- 8) плановые госпитализации (сроки, цели, профиль отделения);
- 9) занятия по психопрофилактической подготовке к родам (расписание);
- 10) плановые осмотры в женской консультации акушера-гинеколога и терапевта (сроки, целевые особенности);
- 11) ознакомление с профессиональными и социально-бытовыми условиями беременной, работа с семьей или близкими.

Принципиальное значение при экстрагенитальной патологии имеет качество обследования. Как уже неоднократно подчеркивалось, именно полноценное **первичное обследование** позволяет адекватно оценить риск предстоящей беременности, а также назначить соответствующие лечебные и/или профилактические мероприятия. Перечень необходимых исследований при основных видах экстрагенитальной патологии приведен в таблице 7. Он не включает те обязательные исследования, которые определены специальными нормативными документами Минздрава и назначаются всем беременным.

Следует отметить, что предпочтение во время беременности отдают неинвазивным методам, и с них начинают обследование. Редко используют такие агрессивные методы диагностики, как биопсия органов, инвазивное исследование внутрисердечной гемодинамики, ангиография и др., однако их нельзя считать абсолютно противопоказанными беременным. Избегают также применения методик, связанных со значительной лучевой нагрузкой (компьютерная томография, контрастная кардиоангиография), но и они в случаях настоящей необходимости и при строгом соблюдении мер предосторожности (экранирование беременной матки) не являются категорически противопоказанными. Во всех случаях польза точной диагностики превышает потенциальный риск. Вместе с тем, при беременности практически не применяют радиоизотопные методики,

*Таблица 7. Лабораторные и инструментальные исследования при основных видах экстрагенитальной патологии беременных*

Вид патологии	Исследования	Примечания
Болезни системы кровообращения	Электрокардиография	При врожденных пороках сердца, по показаниям при других заболеваниях
	Эхокардиография	
	Допплер-эхокардиография	
	Рентгенография грудной полости	По показаниям, желательно после 12 недель, с скринированием брюшной полости
	Зондирование полостей сердца	По показаниям, при подготовке к кардиохирургическому вмешательству (используется очень редко)
	Суточное мониторирование ЭКГ	По показаниям (пароксизмальные аритмии, стенокардия, синкопальные состояния)
	Допплерография сосудов	При патологии магистральных артерий или вен
	Коагулограмма (фибриноген, фибриноген В, фибрин, протромбиновый индекс, АЧТВ, др. показатели)	
	K <sup>+</sup> и Na <sup>+</sup> сыворотки	При приеме мочегонных средств
	АД на нижних конечностях	При ослаблении или отсутствии пальпаторной пульсации бедренной артерии
Суточное мониторирование АД	При артериальной гипертензии по показаниям	
Офтальмоскопия	При артериальной гипертензии	
Креатинин сыворотки	— " —	



Таблица 7. Продолжение

Вид патологии	Исследования	Примечания
Болезни органов дыхания	<p>Спирография</p> <p>Пикфлоуметрия</p> <p>Рентгенография грудной полости</p> <p>Бронхоскопия</p> <p>Анализ мокроты (клинический, бакпосев, цитологическое исследование)</p> <p>Электрокардиография</p> <p>Эхокардиография</p> <p>Кислотно-основное состояние крови</p>	<p>По показаниям, желательно после 12 недель, с экранированием брюшной полости</p> <p>По показаниям</p> <p>По показаниям, при наличии легочного сердца, легочной гипертензии</p> <p>По показаниям</p>
Заболевания почек	<p>Ультразвуковое исследование почек</p> <p>Допплерография почечных артерий</p> <p>Анализ мочи по Нечипоренко</p> <p>Анализ мочи по Зимницкому</p> <p>Суточная протеинурия</p> <p>Скорость клубочковой фильтрации</p> <p>Креатинин, мочеви́на, <math>K^+</math>, <math>Na^+</math>, общий белок сыворотки</p> <p>Коагулограмма</p> <p>Бактериологический посев мочи</p> <p>Цистоскопия</p> <p>Исследование уродинамики (урофлоуметрия)</p>	<p>По показаниям, при тяжелой артериальной гипертензии</p> <p>По показаниям, редко</p>

Таблица 7. Продолжение

Вид патологии	Исследования	Примечания
Болезни печени	Ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы Эзофагогастрофиброскопия Допплерография печеночного кровотока Маркеры вирусных гепатитов, показатели активности (HBsAg, HBeAg, HBV-ДНК, анти-HBc IgM, анти-HBe IgG, анти-HBc IgG; HCV-РНК, анти-HCV IgM и др.) Билирубин (прямой и непрямой), глюкоза, общий белок, липиды, холестерин сыворотки Протеинограмма Липидограмма Трансаминазы (АлАТ, АсАТ) Гамма-глутамил-транспептидаза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, амилаза Коагулограмма Ca <sup>2+</sup> сыворотки Церулоплазмин сыворотки Антифосфолипидные антитела Желчные пигменты мочи Уробилин Анализ кала Тромбоциты	При портальной гипертензии По показаниям При хроническом гепатите, циррозе печени По показаниям По показаниям При первичном билиарном циррозе По показаниям —"

Таблица 7. Продолжение

Вид патологии	Исследования	Примечания
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Анализ кала (клинический, на скрытую кровь, бактериологический) Эзофагогастро-дуоденоскопия Ректоскопия Дыхательный тест (выявление <i>Helicobacter pylori</i> ) Анализ желудочного и/или дуоденального содержимого рН-метрия Обзорная рентгенография брюшной полости	По показаниям —" —" —" —" По строгим показаниям, редко, желательно после 16 недель
Болезни крови и кроветворных органов	Цитологическое исследование периферической крови Цитологическое исследование пунктата костного мозга Гистологическое исследование биоптата лимфоузла Адгезивность и агрегационные свойства тромбоцитов Сывороточное железо, ферритин, трансферин Железосвязывающая способность сыворотки Ретикулоциты крови Исследование эритрона (форма, средний объем) Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа Анализ кала (скрытая кровь, простейшие, яйца гельминтов) Билирубин сыворотки Коагулограмма Время кровотечения Факторы свертывания (V, VII, VIII, IX, фактор Виллебранда и др.) Ультразвуковое исследование селезенки	По показаниям, при гемобластозах По показаниям При тромбопатиях По показаниям, при анемии —" —" —" —" —" При нарушении гемостаза —"

Вид патологии	Исследования	Примечания
Ревматизм и системные заболевания соединительной ткани	Протеинограмма С-реактивный белок Бактериологический посев материала из зева Антистрептококковые антитела Фибриноген сыворотки Серомукоид Антиядерные антитела Ревматоидный фактор LE-клетки Анти-ДНК-антитела Антитела к Sm-ядерному антигену Антифосфолипидные антитела Капилляроскопия Антицентромерные антитела Креатинфосфокиназа сыворотки Биопсия кожи и мышц Электромиограмма Рентгенография кистей и запястья Ультразвуковая денситометрия	При ревматоидном артрите При системной красной волчанке —" —" При склеродермии При дерматомиозите Редко, по показаниям, при невозможности установить диагноз При дерматомиозите Редко, после 12 недель, при ревматоидном артрите По показаниям

Таблица 7. Продолжение

Вид патологии	Исследования	Примечания	
Сахарный диабет	Гликозилированный гемоглобин	При «рассветной» гипергликемии	
	Гликемия натощак и через 1 час после основных приемов пищи		
	Гликемия в 3–4 часа ночи		
	Суточная глюкозурия		
	Ацетонурия		
	Протеинурия		При отсутствии протеинурии
	Микроальбуминурия		
	Офтальмоскопия		
	Электрокардиография		
	Ультразвуковое исследование внутренних органов		По показаниям
	Анализ мочи по Нечипоренко		
	Бактериологический посев мочи		
	Анализ мочи по Зимницкому		
	Скорость клубочковой фильтрации		
	Креатинин, мочевина, $K^+$ , $Na^+$ , холестерин, триглицериды сыворотки		
	Липидограмма		
	Коагулограмма	–"	
Допплерография сосудов нижних конечностей	–"		
Эхокардиография	Методы зависят от срока обследования, цель – исключение пороков развития, тяжелой фетопатии, плацентарной недостаточности		
Комплексная пренатальная диагностика			

Вид патологии	Исследования	Примечания
Болезни нервной системы	Электрэнцефалография	По показаниям — По строгим показаниям, желательно после 16 недель, с экранированием брюшной полости По показаниям (редко) — При остром нарушении мозгового кровообращения — По строгим показаниям, желательно после 16 недель, с экранированием брюшной полости При артериальной гипертензии
	Эхоэнцефалография	
	Реоэнцефалография	
	Допплерография мозгового кровотока	
	Магнитно-резонансная томография	
	Компьютерная томография	
	Офтальмоскопия	
	Анализ спинно-мозговой жидкости (клинический, биохимический, вирусологический)	
	Давление спинно-мозговой жидкости	
	Электрокардиография	
Эхокардиография		
Церебральная ангиография		
Коагулограмма		
Суточное мониторирование АД		

поскольку меченные радиоактивными элементами вещества, как правило, проникают через плаценту и могут накапливаться в организме плода, приводя к трудно прогнозируемым тяжелым последствиям. При невозможности установления диагноза без использования этих методов (что бывает очень редко) и невозможности отсрочить диагностику до окончания беременности следует рассмотреть вопрос о прерывании последней.

В организации комплексного обследования беременных с разнообразной экстрагенитальной патологией должны быть задействованы не только женские консультации и другие лечебно-профилактические учреждения службы родовспоможения, но вся система здравоохранения. Более того, преобладающее большинство современных методов исследования, необходимых для достоверной диагностики экстрагенитальных заболеваний, сконцентрированы сегодня в профильных специализированных клиниках или диагностических центрах. Это не должно и не может быть препятствием, однако на практике нередко затягивает обследование. Поэтому так важно назначить все необходимые исследования при первой встрече с больной в женской консультации. И следует стремиться проводить все обследование амбулаторно, используя стационар лишь для проведения самых сложных диагностических процедур.

Особая роль в первичном обследовании и дальнейшем динамическом наблюдении беременных с экстрагенитальной патологией отводится терапевту. Наряду с акушером-гинекологом, он в этих случаях является лечащим врачом и активно участвует в решении всех вопросов ведения больных. Необходимо подчеркнуть, что от квалификации, внимательности и ответственности **терапевта женской консультации** во многом зависит исход беременности у больной женщины. Именно терапевт должен уже при первой встрече с беременной затребовать из территориальной (ведомственной) поликлиники или специализированного диспансера ее медицинскую документацию и внимательно ознакомиться со всей информацией, касающейся основного и сопутствующих заболеваний. Это позволит не только уточнить очень многие клинические вопросы (причины заболевания, особенности течения, проводившееся лечение и др.), но и избежать дублирования диагностических исследований. Медицинская документация больной до окончания беременности должна быть постоянно доступна терапевту женской консультации, как и врачам стационара в случае госпитализации больной.

Важнейшей задачей ведения беременной с экстрагенитальной патологией на амбулаторном этапе является **профилактика** обострения/декомпенсации основного заболевания и его осложнений. Как и у здоровых беременных, проводят профилактику осложнений беременности и нарушений состояния плода, но значимость этих мер при наличии экстрагенитальной патологии значительно возрастает.

Итак, профилактика осложнений. Ее целесообразно разделить на два вида:

специфическая – характер мероприятий зависит от диагноза,

неспецифическая – мероприятия показаны всем беременным с экстрагенитальной патологией, независимо от ее вида.

Меры *специфической профилактики* многообразны, что определяется многообразием заболеваний, встречающихся у беременных женщин. Попробуем наметить лишь направления профилактики при основных, наиболее значимых видах экстрагенитальной патологии (табл. 8). Подчеркнем, что в таблице приведены осложнения хронических, имевших место до беременности заболеваний.

Врач, наблюдающий больную, должен знать, чего можно ожидать во время беременности при том или ином заболевании или группе болезней. Настороженность в отношении определенных, наиболее вероятных осложнений чрезвычайно важна еще и потому, что позволяет рано установить диагноз и таким образом своевременно госпитализировать больную.

*Неспецифическая профилактика* в наиболее общем виде может быть определена как комплекс мероприятий, которые позволяют предотвратить ряд субклинических проявлений беременности, способных усугублять течение экстрагенитальных заболеваний. Кроме того, к неспецифической профилактике относятся мероприятия, направленные на некоторые общие механизмы патологии, присущие практически всем или очень многим болезням – активация свободно-радикальных процессов вплоть до оксидативного стресса, нарушение структурно-функциональных свойств мембран, эндотелиальная дисфункция.

Каковы основные направления неспецифической профилактики осложнений при экстрагенитальной патологии?

Дефицит железа. как доказано многочисленными исследованиями, неизбежно развивается при беременности [123, 165, 265]. К сроку родов железodefицит имеется у 90% беременных женщин, а у 20–60% он достигает степени манифестной анемии. Это связано со значительным повышением потребности в железе во время беременности (6 мг/сут.), которое не может быть восполнено исключительно за счет питания. Поэтому в отсутствие дополнительного экзогенного введения железа эта возросшая потребность частично удовлетворяется за счет депо микроэлемента в организме: наступает скрытый (латентный) железodefицит. Это состояние клинически значимое и приводит к таким негативным последствиям, как снижение иммунологической реактивности (склонность к инфекционным осложнениям), нарушение многочисленных биохимических процессов (в первую очередь, окислительных реакций), в которых участвуют 72 железосодержащих фермента, нарушения адаптации и изменения функций нервной системы. Важнейшим негативным последствием желе-



Таблица 8. Направления специфической профилактики при основных видах экстрагенитальной патологии беременных

Вид патологии	Предупреждаемые осложнения	Примечания
Болезни сердца	<p>Сердечная недостаточность (появление, прогрессирование хронической; отек легких)</p> <p>Нарушения ритма сердца (возникновение; учащение пароксизмов; повышение градации)</p> <p>Коронарная патология (появление; прогрессирование стенокардии)</p> <p>Инфекционный эндокардит</p> <p>Тромбозмболии</p> <p>Легочное кровотечение</p>	<p>Наиболее частое осложнение. Обычно 28–32 недели</p> <p>Чаще развивается после родов. Наибольший риск – искусственные клапаны сердца, врожденные пороки, оперированное сердце</p> <p>При крайне высокой легочной гипертензии. Поздние сроки беременности</p>
Артериальная гипертензия	<p>Прогрессирование гипертензии</p> <p>Острые сосудистые (геморрагические) осложнения (инсульт; кровоизлияния на глазном дне; разрывы микроаневризмы другой локализации, подкапсульная гематома печени)</p> <p>Почечная недостаточность (появление, прогрессирование)</p> <p>Сочетанная преэклампсия (осложнения – эклампсия, внутричерепное кровоизлияние, нарушение зрения, отек легких, острый канальцевый некроз почек, HELLP-синдром, ДВС-синдром и др.)</p> <p>Отслойка плаценты</p> <p>Задержка развития плода</p>	<p>Обычно во II половине беременности</p> <p>В отсутствие преэклампсии – крайне редко. Обычно при III стадии гипертонической болезни с поражением почек</p> <p>Частота до 25%, при тяжелой гипертензии – до 50%. Раннее начало, тяжелое течение. Жизнеугрожающее состояние</p>

Болезни органов дыхания	Дыхательная недостаточность (появление, прогрессирование) Легочно-сердечная недостаточность Обострение инфекционного процесса Пневмоторакс Легочное кровотечение Учащение астматических приступов, астматическое состояние	При хроническом бронхите, бронхоэктазах Чаще в поздние сроки или в родах
Болезни почек	Почечная недостаточность Прогрессирование симптоматической артериальной гипертензии Обострение инфекционного процесса  Нарушение уродинамики Почечная колика Сочетанная презклампсия  Задержка развития плода	Чаще в 22–28 недель. Возможен аностематоз почек, формирование карбункула  У больных с симптоматической почечной гипертензией Характерно для гломерулонефрита
Болезни печени	Синдром холестаза Гепато-целлюлярная недостаточность (гипопротеинемия, геморрагический синдром) Кровотечение из варикозно расширенных вен кардии Разрыв селезенки  Обострение (активация) вирусного процесса Трансплацентарная передача вируса плоду	Риск во время беременности возрастает При тяжелых поражениях печени  При портальной гипертензии  Очень редко при спленоmegалии в поздние сроки или в родах При хроническом гепатите В или С  При вирусных гепатитах. Риск зависит от уровня вирусной ДНК или РНК в сыворотке беременной

Таблица 8. Окончание

Вид патологии	Предупреждаемые осложнения	Примечания
Болезни крови	Геморрагический синдром Интеркуррентные инфекции Задержка развития плода	При болезнях системы гемостаза  Наблюдается при лейкозах, тяжелая анемия
Системные заболевания соединительной ткани	Активация воспалительного (аутоиммунного) процесса Тромбоцитопения, геморрагические или тромботические осложнения Нарушения функции различных внутренних органов (почки, сердце, сосуды, серозные оболочки и др.)  Самопроизвольный выкидыш	Редко, обычно в начале беременности, после родов Проявления антифосфолипидного синдрома  Чаще при системной красной волчанке Характер нарушений зависит от преимущественных висцеральных проявлений болезни Проявление антифосфолипидного синдрома
Сахарный диабет	Декомпенсация углеводного метаболизма (вплоть до кетоацидотической комы) Гипогликемии Нефротический синдром (появление, прогрессирование) Почечная недостаточность (появление, прогрессирование) Презкламписия или сочетанная презкламписия (осложнения – см. Артериальная гипертензия) Прогрессирование пролиферативной диабетической ретинопатии Обострение хронического пиелонефрита или гестационный пиелонефрит Многоводие Разнообразная выраженная патология плода и новорожденного	Обычно в начале беременности и после 35 недель При диабетической нефропатии  Проявление нефросклероза или сочетанной презкламписии До 40%, при диабетической нефропатии – раннее начало, тяжелое течение  До 50% При 1 типе приближается к 100%

зодефицита и, тем более, анемии у беременной женщины является недостаточное формирование депо железа у плода, что имеет огромное значение для здоровья ребенка не только в периоде новорожденности, но и минимум в течение первого года жизни. Для профилактики дефицита железа беременной, помимо полноценного питания, показан прием препаратов, содержащих железо двухвалентное (лучше всего в форме сульфата) в дозе 30–40 мг (в пересчете на элементарное железо) в первой половине беременности и 60–80 мг во второй [326]. У женщин без факторов риска железодефицита до беременности (недостаточное питание, хронический энтерит, состояние после гастрэктомии или резекции 2/3 желудка, состояние после обширной резекции тонкого кишечника, длительный прием антацидов, рецидивирующие желудочно-кишечные кровотечения, эндометриоз, симптомная лейомиома матки, обильные и длительные месячные, геморрагические диатезы и др.) начинать профилактический прием железосодержащих препаратов можно с II триместра.

Из множества железосодержащих средств оптимальным для беременных женщин является гино-тардиферон, в состав которого, помимо железа двухвалентного в дозе 80 мг, входят мукопротеаза (придает препарату пролонгированное действие, обладает протекторным эффектом в отношении слизистой желудка и кишечника, значительно уменьшая частоту побочных реакций), аскорбиновая кислота (способствует всасыванию и препятствует прооксидантному действию ионов железа) и фолиевая кислота.

Дефицит фолиевой кислоты, как известно, имеет во время беременности чрезвычайно большое значение, что связано с ключевой ролью этого витамина – кофермента образования пуриновых и пиримидиновых оснований – в биосинтезе ДНК и РНК [143]. Кроме того, фолиевая кислота участвует в синтезе и метаболизме аминокислот (метионин, серин, глицин, гистидин). Таким образом, она обеспечивает важнейшие процессы: деление клеток (бластогенез, эмбриогенез, кроветворение, регенерация), рост и развитие (фетогенез, постнатальный онтогенез) [213].

Потребность в фолиевой кислоте во время беременности повышается вдвое и составляет 400–600 мкг/сут. (в США принято 800–1000 мкг/сут.). При этом, в отличие от потребности в железе, которая повышается постепенно и достигает максимума в конце беременности, необходимость в фолиевой кислоте возрастает до максимума сразу же после зачатия и остается такой же высокой на протяжении всей беременности. Следует помнить, что в организме фолиевая кислота практически не синтезируется, и вся потребность восполняется за счет пищи.

Наиболее известным и тяжелым последствием дефицита этого витамина являются пороки развития невральнoй трубки. Вместе с тем, недостаток фолиевой кислоты приводит к возрастанию частоты других пороков развития, самопроизвольных выкидышей, патологии плаценты, преждевременных родов, задержки роста плода, а также развитию макроцитарной анемии. Не менее половины случаев анемии беременных имеет сочетанный железо- и фолиеводефицитный характер.

Факторами риска дефицита фолиевой кислоты являются недостаточное питание, многие экстрагенитальные заболевания (патология желудочно-кишечного тракта, системные заболевания соединительной ткани, гемолитические состояния и др.), регулярный прием противосудорожных препаратов [213].

Учитывая особую роль фолиевой кислоты на самых ранних этапах беременности, ее профилактический прием в дозе 350–500 мкг/сут. рекомендуется начинать минимум за месяц до планируемого зачатия и продолжать на протяжении всей беременности [128]. В случаях повышенной потребности (постоянный прием антиконвульсантов, рождение ребенка с аномалией ЦНС в анамнезе) доза должна быть увеличена до 1–2 мг/сут. Отметим, что польза дополнительного потребления фолиевой кислоты во время беременности доказана рандомизированными контролируруемыми исследованиями. В частности, показано снижение частоты аномалий ЦНС у плода в четыре раза (до 0,9:1000 против 3,5:1000 в популяции).

Во время беременности развиваются и иные дефициты – йода, кальция, цинка, селена, других микроэлементов, витаминов, однако доказательств того, что предупреждать их необходимо с помощью лекарств и у всех без исключения беременных, сегодня нет. Вместе с тем, учитывать возможность недостатка этих очень важных биологически активных веществ при экстрагенитальной патологии нужно. Профилактика их дефицита должна осуществляться за счет разнообразного полноценного питания, а также приема современных витаминно-микроэлементных комплексов, специально разработанных для беременных женщин с учетом суточной потребности в каждом компоненте.

Отдельно отметим важность профилактики дефицитов йода и кальция.

Потребность в йоде во время беременности возрастает до 200 мкг/сут. При этом у беременной женщины повышается экскреция йода. В результате в случаях прежнего, как до беременности, потребления йода с пищевыми продуктами, а тем более в эндемичных районах обязательно развивается йододефицит. Это приводит не только к увели-

чению размеров щитовидной железы, но и к латентному гипотиреозу. При экстрагенитальной патологии это имеет большее значение, чем у здоровых беременных, поскольку может способствовать ухудшению течения основного заболевания, а также самопроизвольному прерыванию беременности. Йододефицит негативно влияет и на плод, приводит к рождению ребенка с патологией щитовидной железы (зоб, гипотиреоз), нарушением адаптационных реакций [87, 120, 154].

Во время беременности значительно повышается потребность в кальции. При условии полноценного питания с ежедневным включением молочных продуктов дополнительный прием кальция в виде фармакологического препарата должен составлять 1–2 г (в пересчете на кальций-элемент) [6, 94, 128]. Это положение включено во многие крупнейшие акушерские руководства, но считать его доказанным и, таким образом, общепринятым нельзя. Поэтому рекомендация назначать всем беременным женщинам препараты кальция пока не является стандартом. А вот положение о том, что регулярный прием кальция в дозе 2 г/сут., начиная с 20 недель (в некоторых источниках с 16 недель), снижает вероятность преэклампсии у беременных группы высокого риска, доказано. Следует признать, что профилактический прием препаратов кальция во время беременности, по крайней мере, не вреден, а у женщин группы риска по развитию преэклампсии полезен. Наиболее значимым последствием гипокальциемии является гиперпаратиреоз у матери и новорожденного.

Беременность обуславливает склонность к венозным осложнениям — тромбозам и тромбоэмболиям. Риск их повышен в 4–6 раз по сравнению с небеременными женщинами того же возраста и составляет 3–9 на 1000 беременностей [6, 60, 339]. После родов распространенность тромбозов и тромбоэмболий еще выше. Это вызвано изменениями свертывающей системы (повышение концентрации фибриногена, протромбина, факторов VII, VIII, IX и X) и значительным замедлением скорости венозного кровотока нижних конечностей. Эти физиологические изменения начинаются со второй половины беременности и усиливаются с увеличением срока. При многих экстрагенитальных заболеваниях они приобретают характер дополнительного фона, способствующего развитию флеботромбоза с угрозой последующей тромбоэмболии. Особое значение вышеописанные изменения свертывающей системы и венозного кровотока имеют при всех заболеваниях сердца, осложненных сердечной недостаточностью, системных заболеваниях соединительной ткани (в первую очередь, системной красной волчанке), нефротическом синдроме, сахарном диабете, заболеваниях с повышенной свертываемостью крови (наследственный дефицит ан-

титромбина III, протеинов С и S, дисфибриногемии, пароксизмальная ночная гемоглобинурия), гемоцистинурии, хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

Помимо перечисленных болезней, факторами риска являются возраст старше 40 лет, четверо и более родов в анамнезе, ожирение, эпизоды тромбоемболии или тяжелые травмы (с нарушением целостности эндотелия) в прошлом. Крайне неблагоприятное значение имеет длительный постельный режим, который беременным с экстрагенитальной патологией назначается, к сожалению, чаще, чем здоровым женщинам.

Что касается послеродового периода, то риск тромбозов и тромбоемболий значительно выше после операции кесарева сечения и особенно при длительной иммобилизации родильницы в послеоперационном периоде.

Напомним, что жизнеугрожающие тромбоемболии очень редко происходят при тромбофлебите поверхностных вен нижних конечностей и, напротив, часто являются осложнением тромбоза глубоких вен. Известно, что тромбоз глубоких вен имеет место у 3 из 1000 беременных, а после родов его частота возрастает в 4–5 раз. При отсутствии профилактики у 24% женщин с тромбозом глубоких вен после родоразрешения наступает тромбоемболия легочной артерии с летальностью 62,5%. Адекватная антикоагулянтная профилактика снижает риск тромбоемболии до 5%, а летальность — до 20% [339].

Таким образом, предупреждение тромбозов и тромбоемболий должно быть одним из направлений неспецифической профилактики у всех беременных с экстрагенитальной патологией. Наиболее общие рекомендации в этом плане сводятся к регулярной физической активности, обязательным ежедневным прогулкам и недопущению ситуаций, требующих постельного режима. Очень важное значение имеет контроль состояния системы гемостаза у беременных группы риска. При малейшем подозрении на тромбоз глубоких вен необходимо проводить дополнительное обследование (плетизмография, дуплексное ультразвуковое сканирование, флебография) с последующим лечением и, возможно, установкой кава-фильтра. В случае назначения постельного режима беременной следует создать упоры для стоп и рекомендовать частое сгибание и разгибание ног.

Хотя варикозное расширение поверхностных вен, даже осложненное тромбофлебитом, редко становится источником тромбоемболии легочной артерии, это состояние требует тщательного внимания. При варикозе нижних конечностей показана эластическая компрессия ног в течение дня и возвышенное положение (примерно на 20 см)

### ГЛАВА III

на ночь. Возможно профилактическое назначение антитромбоцитарных препаратов (аспирин 100 мг/сут.). Перед кесаревым сечением обязательно проводят профилактику нефракционированным или низкомолекулярным гепарином, а в послеоперационном периоде стремятся к ранней активизации больных.

У беременных с экстрагенитальной патологией на амбулаторном этапе выясняют наличие и, в случае обнаружения, проводят санацию очагов хронической инфекции. В этом плане особое значение имеет тщательный сбор анамнеза, внимательный осмотр кожных покровов. Многим женщинам требуется вмешательство стоматолога, нередко — отоларинголога.

В перечень обязательных диагностических исследований беременных должен входить бактериологический посев мочи. На сегодня это наиболее адекватный, хотя и не самый дешевый способ выявления бессимптомной бактериурии — состояния, имеющего существенное клиническое значение (повышает риск острого пиелонефрита, преждевременных родов, перинатальных инфекционных осложнений) и требующего обязательного лечения [159, 280, 313, 329]. Женщинам с факторами риска инфекции мочевых путей (сахарный диабет, иммуносупрессивные состояния, хроническая урологическая патология) целесообразно проводить профилактику с использованием фитосборов или стандартизованных фитониринговых препаратов с целенаправленным действием (канефрон).

В последние десятилетия многочисленными исследованиями доказано, что при большинстве болезней (если не при всех) задействованы такие **фундаментальные патофизиологические механизмы**, как активация перекисного окисления липидов и белков, нарушение структурно-функциональных свойств клеточных мембран, эндотелиальная дисфункция. В этих же работах, правда менее убедительно, демонстрируются профилактические или лечебные эффекты разнообразных немедикаментозных и фармакологических влияний, в том числе во время беременности. Из всего этого множества воздействий наиболее целесообразным и применимым с профилактической целью в клинике экстрагенитальной патологии представляется использование природных антиоксидантов (витамины E и C), включение в пищу продуктов с высоким содержанием  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот, являющихся в организме предшественниками простагландинов 2 серии и лейкотриенов 5 серии и конкурирующих за пути превращения с арахидоновой кислотой (морская рыба, нерка, мясо других морских животных), и аминокислоты L-аргинин (соевые бобы, горох, семя подсолнуха, ячмень, перловая крупа), являющейся



предшественником оксида азота. Эти продукты, безусловно, полезны всем беременным с экстрагенитальной патологией и должны быть рекомендованы как компонент полноценного питания [95, 157, 177]. Можно использовать экстракт артишока (хофитол), обладающий антиоксидантным действием, а также целым рядом других важных эффектов – диуретическим, гиполипидемическим, желчегонным, гипотазотемическим.

Чрезвычайно важным и эффективным элементом неспецифической профилактики осложнений экстрагенитальных заболеваний является **санаторное оздоровление** беременных женщин. Возможности специализированных санаториев (санаторных отделений) для беременных постоянно расширяются. Основная задача санатория – комплексная реабилитация (восстановительное лечение) беременных с экстрагенитальной патологией. Для этого используется богатый арсенал немедикаментозных методов, которыми располагают санатории: климатотерапия, лечебная дозированная ходьба, гидрокинезотерапия (лечебная физкультура в бассейне), бальнеотерапия, разнообразные физиотерапевтические процедуры, фитотерапия, психотерапия и др.

Курс санаторного оздоровления беременной должен продолжаться не менее 24 дней. Целесообразно проводить его в сроки от 20 до 32 недель беременности, однако при необходимости, например, при выписке из стационара, беременную можно направить в санаторий и значительно раньше. Оправданно пребывание беременной в санатории дважды или продление срока оздоровления до 30–42 дней. Следует избегать пребывания больной в санатории после 36 недель беременности.

Можно считать, что при отсутствии противопоказаний санаторное оздоровление полезно всем беременным с экстрагенитальной патологией. Основными противопоказаниями являются обострение/декомпенсация основного заболевания или его острые осложнения, т.е. состояния, требующие стационарного лечения. Кроме того, в санаторий не следует направлять женщин с выраженной угрозой прерывания беременности и преэклампсией.

Использование санатория для беременных должно стать постоянным этапом ведения больных с разнообразной экстрагенитальной патологией.

Вернемся к алгоритму ведения больной беременной женщины. Ключевым моментом в случае неудовлетворительного ее состояния является **госпитализация**. В любом сроке беременности оптимально госпитализировать больную в специализированное отделение экстрагенитальной патологии, где лечащих врачей обязательно двое – акушер-гинеколог и терапевт (интернист), и имеются возможности

адекватного обследования, наблюдения и лечения при различных заболеваниях. Однако при отсутствии такого отделения до 22 недель беременности женщина должна быть направлена в профильное отделение, где необходимо обеспечить регулярное наблюдение акушера-гинеколога. При этом, чем больше срок беременности, тем выше вероятность, что возникнет необходимость перевода в акушерское (патологии беременных) отделение. После 22 недель, несмотря на характер показаний к госпитализации, беременную следует направлять в акушерское отделение.

**Специализированное отделение экстрагенитальной патологии** целесообразно создавать на базе многопрофильной больницы. Это позволяет организовать квалифицированное наблюдение и лечение тяжелых больных с разнообразной неакушерской патологией. Однако такое отделение предполагает наличие родильного блока, послеродовых коек и коек для новорожденных. Поэтому в ряде случаев отделение экстрагенитальной патологии разворачивают на базе крупных клинических роддомов, что требует дополнительного оснащения их специальной диагностической и лечебной аппаратурой.

Отделение экстрагенитальной патологии призвано оказывать все виды плановой и экстренной квалифицированной специализированной акушерско-терапевтической помощи беременным, роженицам и родильницам с наиболее тяжелыми и сложными заболеваниями внутренних органов.

Основные задачи отделения следующие:

- 1) стационарное обследование больной;
- 2) решение вопроса о допустимости продолжения беременности и, при необходимости, проведение операции прерывания беременности;
- 3) динамическое наблюдение за течением основного заболевания, профилактика осложнений;
- 4) лечение основного заболевания и его осложнений;
- 5) предупреждение, раннее выявление и лечение осложнений беременности;
- 6) определение состояния плода, профилактика и лечение его нарушений;
- 7) дородовая подготовка, профилактика осложнений родов и послеродового периода;
- 8) выработка плана ведения родов (определение срока и способа родоразрешения, метода обезболивания, необходимости участия специалистов, плановых медикаментозных и немедикаментозных назначений и т.д.);

- 9) родоразрешение больной;
- 10) наблюдение в послеродовом периоде за течением основного заболевания, профилактика его обострения, декомпенсации, развития осложнений, лечение;
- 11) решение вопроса о возможности лактации и грудного вскармливания;
- 12) профилактика и лечение послеродовых осложнений;
- 13) выработка рекомендаций по планированию последующей беременности;
- 14) передача под наблюдение участкового (семейного) врача или перевод в стационарное профильное отделение.

Число плановых госпитализаций во время беременности определяется тяжестью экстрагенитальной патологии, а сроки, в основном, — ее характером. Так, если у женщины имеется нетяжелая, малозначимая патология, и состояние ее стабильное, плановая госпитализация может вообще не потребоваться вплоть до начала родовой деятельности. В других случаях при благополучном течении заболевания и отсутствии осложнений беременную госпитализируют только в поздние сроки для подготовки к родам. Наиболее тяжелых больных с серьезным прогнозом обычно госпитализируют три раза.

Первая плановая госпитализация осуществляется до 12 недель и имеет своей целью обоснованное решение вопроса о возможности вынашивания беременности. Если беременность противопоказана, то проводят ее прерывание. Однако в большинстве случаев тяжелой экстрагенитальной патологии недопустимость беременности может быть определена амбулаторно. В случае несогласия на прерывание беременности и при стабильном состоянии больной (т.е. отсутствии необходимости в стационарном лечении) госпитализировать ее в I триместре не следует.

Цель второй плановой госпитализации заключается в углубленном исследовании состояния больной и плода, проведении определенных лечебно-профилактических мероприятий. Фактически в эту госпитализацию выясняют реальное влияние беременности на течение экстрагенитального заболевания и устанавливают перспективность беременности. Сроки этой госпитализации зависят, как уже отмечалось, от характера патологии. Так, при заболеваниях сердца период от 28 до 32 недель наиболее опасен в плане декомпенсации кровообращения (максимальная гиперволемия), поэтому стационарное наблюдение целесообразно именно в эти сроки. При тяжелой артериальной гипертензии уже в 22–26 недель весьма вероятно присоединение преэклампсии, а также начало задержки роста

плода, а при сахарном диабете в 20–22 недели обычно существенно повышается потребность в инсулине, начинает формироваться специфическая диабетическая фетопатия.

В случаях, когда предполагается настоятельная необходимость позднего прерывания беременности, что бывает у самых тяжелых больных, составляя индивидуальный план ведения беременной, важно предусмотреть такую возможность и направлять женщину в стационар в сроки, когда еще возможно осуществить это вмешательство. Индивидуальный план ведения беременной с экстрагенитальной патологией может также предусматривать радикальное хирургическое лечение основного заболевания (подробно об этом – в следующей главе). В этих случаях плановая госпитализация осуществляется в заранее определенные сроки в профильный хирургический стационар. Если вопрос о хирургическом лечении принципиально решен, то нет смысла госпитализировать беременную в акушерское (экстрагенитальной патологии) или гинекологическое отделение, а затем переводить в другой стационар.

Третья плановая госпитализация осуществляется для проведения рододовой подготовки и родоразрешения. Срок ее зависит и от тяжести патологии, и от ее характера. Так, чем тяжелее больная, тем раньше следует ее направить в стационар для подготовки к родам. Вместе с тем, если при заболеваниях сердца чаще всего достаточно госпитализировать больную в 37 недель, то больная сахарным диабетом I типа должна находиться в акушерском стационаре с 33–34 недель беременности.

Экстренная госпитализация беременной женщины с экстрагенитальной патологией может понадобиться в любом сроке беременности. Наиболее вероятные показания к экстренной госпитализации приведены в таблице 8. В этих случаях чрезвычайно важно правильно определить стационар, в который должна быть направлена больная. Очевидно, что если причиной госпитализации является острое осложнение основного заболевания (отек легких, пароксизм нарушения сердечного ритма, астматический приступ, диабетический кетоацидоз, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и мн. др.), то целесообразно транспортировать больную в профильное специализированное отделение. Напротив, если необходимость в неотложном стационарном лечении обусловлена сочетанной преэклампсией или острым многоводием или гипоксией плода, то больная должна быть госпитализирована в акушерское отделение.

## Хирургическое лечение хронических болезней во время беременности

В этой главе речь будет идти об использовании во время беременности возможностей хирургического лечения разнообразной хронической экстрагенитальной патологии и ее осложнений. Причем использовании, в основном, в плановом порядке. Вопрос этот до настоящего времени остается спорным и противоречивым, в отличие от вопроса об urgentных операциях, выполняемых по поводу острых или т.н. хирургических болезней и носящих чаще всего жизнеспасующий характер. Особенности выполнения таких вмешательств, также как и особенности течения хирургических болезней во время беременности, описаны во многих монографиях и руководствах. Поэтому нет смысла, тем более не хирургу, еще раз возвращаться к этому. Представляется, однако, очень важным принципиально определить место хирургических методов лечения болезней в клинике экстрагенитальной патологии беременных.

Предконцепционная или предгравидарная подготовка предполагает оздоровление женщины в самом широком смысле слова. Совершенно очевидно, что если заболевание может быть эффективно или даже радикально излечено с помощью хирургического вмешательства, то такая операция должна быть основным элементом подготовки женщины к беременности. Такой подход к плановому материнству и, в целом, к своему здоровью пока, к сожалению, не стал общим правилом. Нередко беременность у больной женщины наступает не планоно и без всякой медицинской подготовки. И вот в этих случаях возникает целый ряд вопросов, а именно:

- 1) следует ли прерывать беременность и настоятельно рекомендовать больной хирургическое лечение, которое значительно снизит риск последующей беременности, или, сохранив настоящую беременность, прооперировать больную?
- 2) повышает ли наличие беременности риск самого хирургического вмешательства и, если повышает, то за счет чего и насколько?

- 3) в каком сроке беременности наиболее целесообразно проводить плановое хирургическое лечение?
- 4) опасна ли сама операция и ее анестезиологическое обеспечение для плода?
- 5) каковы особенности предоперационной подготовки во время беременности?
- 6) влияет ли проведенное хирургическое вмешательство на дальнейшую тактику ведения беременности и родов и, если влияет, то как; зависит ли это влияние от срока беременности, в котором проведена операция?
- 7) отличаются ли отдаленные исходы планового хирургического лечения, проведенного вне и во время беременности?

Ясно, что ответы на все эти вопросы не могут быть совершенно одинаковыми в отношении всех возможных хирургических вмешательств. Более того, в ряде случаев они даже будут противоположными. И тем не менее, общие закономерности выявить вполне возможно. Это сделать просто необходимо, поскольку широкое использование в клинике экстрагенитальной патологии беременных планового хирургического лечения разнообразных хронических болезней резко расширяет возможности достижения благоприятного исхода беременности. По сути, это мощный резерв безопасного материнства для больных женщин.

Наиболее полно вышеприведенные вопросы изучены на примере болезней сердца, что представляется совершенно естественным, поскольку акушерская кардиология была и остается центральным и наиболее сложным в плане материнской смертности разделом клиники экстрагенитальной патологии беременных.

С тех пор, как в начале 50-х годов была выполнена первая закрытая митральная комиссуротомия у беременной женщины, хирургическое лечение болезней сердца прочно вошло в кардиоакушерскую клинику. В течение последующих 10–15 лет кардиохирургические вмешательства во время беременности, как и та первая операция, проводились по большей части в ургентном порядке по жизненным показаниям. В дальнейшем хирургическое лечение стало плановым мероприятием, выполняемым в определенные сроки беременности и в интересах не только матери, но и плода.

Постепенно расширялся перечень заболеваний, подлежащих хирургической коррекции во время беременности: за митральным стенозом стали оперировать открытый артериальный проток, констриктивный перикардит, нарушения сердечного ритма, стенозы устья аорты и легочной артерии, недостаточности клапанов, септальные дефекты, аневризмы аорты и другие заболевания.

Такое расширение показаний на определенном этапе стало возможным благодаря трудному отказу от использования только закрытых операций, относительно безопасных и непродолжительных, и внедрению считавшихся категорически противопоказанными при беременности вмешательств с искусственным кровообращением [40, 201, 210, 263]. В последнее десятилетие широкое применение у беременных нашли малоинвазивные рентгенэндоваскулярные технологии, ставшие альтернативой закрытым и открытым операциям устранения стенозов [55, 132, 187, 259, 277]. К настоящему времени во всем мире и в нашей стране накоплен большой опыт операций на сердце во время беременности, свидетельствующий о перспективности, высокой эффективности, а в ряде случаев незаменимости кардиохирургических вмешательств для снижения материнской смертности и улучшения перинатальных показателей. Можно уверенно утверждать, что объективных препятствий для расширения масштабов хирургической помощи беременным с заболеваниями сердца нет.

Вместе с тем, операция на сердце, выполняемая во время беременности, остается вынужденной мерой, поскольку **степень риска ее несколько выше, чем вне беременности**. Это связано с тем, что беременность предрасполагает к таким осложнениям раннего послеоперационного периода, как декомпенсация, мерцательная аритмия, активация ревматического процесса, гипохромная анемия и септические осложнения. Многочисленными, в том числе нашими, наблюдениями показано, что частота их действительно у беременных выше.

Особого внимания заслуживает возможность самопроизвольного аборта или преждевременных родов в ближайшие сроки после операции. Особенно высока их вероятность при наличии угрозы прерывания беременности до операции, при тяжелом состоянии больной и в случаях ургентного вмешательства. Спонтанное развитие родов или самопроизвольного выкидыша существенно нарушает течение послеоперационного периода, способствуя возникновению осложнений. Поэтому наличие самой беременности и, соответственно, возможности ее прерывания является фактором, повышающим риск операции на сердце.

Госпитальная послеоперационная летальность значительно различается в отдельных клиниках, однако в среднем она у беременных при каждом виде операций такая же, как вне беременности, или незначительно выше. Отдаленные же результаты операций на сердце во время и вне беременности практически не отличаются.

Очень важным в практическом плане является вопрос об оптимальных сроках операции во время беременности. От этого зависят безопас-

ность плода, вероятность самопроизвольного прерывания беременности и продолжительность периода от операции до родов. **Оптимальным для планового кардиохирургического вмешательства является период от 16 до 26 недель беременности.** С одной стороны, к 16 неделям уже полностью завершён органогенез, включая наиболее поздно формирующиеся органы и системы, поэтому медикаментозное и другие экзогенные влияния, с которыми неизбежно связана большая операция, не могут привести к возникновению пороков развития. С другой стороны, после 26 недель до физиологического срока родов остается период, которого при хорошем эффекте операции вполне достаточно для адаптации сердца к новым условиям гемодинамики и такого улучшения функционального состояния больной, которое позволяет рожать самостоятельно. Кроме того, в период от 16 до 26 недель уже значительно ниже, по сравнению с более ранними сроками, вероятность самопроизвольного выкидыша и еще значительно ниже по сравнению с более поздними сроками вероятность преждевременных родов. Иными словами, указанные оптимальные сроки наиболее безопасны как для плода, так и в плане самопроизвольного прерывания беременности в послеоперационном периоде.

Наибольшее медицинское значение в кардиоакушерской практике имеет устранение митрального стеноза. Это связано с двумя основными причинами. Первая — митральный стеноз является одним из наиболее частых пороков сердца у беременных (наиболее частым среди приобретенных пороков). Вторая и главная причина — именно митральный стеноз приобретает во время беременности крайне неблагоприятное течение, приводя часто к отеку легких, при котором в этом случае только оперативное лечение может спасти жизнь больной. Следует признать справедливым утверждение, что сама беременность, в силу присущих ей гемодинамических сдвигов, повышает стадию митрального стеноза на одну ступень.

Значимость митральной комиссуротомии для улучшения показателей материнской и перинатальной смертности многократно доказана. Сравнение исходов беременности при неоперированном митральном стенозе и после оперативного вмешательства показало, что операция резко снижает материнскую смертность и общую потерю детей. Чрезвычайно важно, что одновременно улучшаются и показатели здоровья новорожденных, причем тем в большей степени, чем раньше во время беременности выполнена операция [14, 70]. Это доказывает благоприятное влияние митральной комиссуротомии на развитие внутриутробного плода.

Уже достаточно давно во многих странах отказались от закрытой митральной комиссуротомии, в том числе во время беременности.



Альтернативой ей стала чрескожная баллонная митральная вальвулопластика [55, 277, 301]. Преимущества последней (низкая травматичность, небольшая продолжительность, меньшее число послеоперационных осложнений) в сочетании с достаточной эффективностью сделали ее операцией выбора, особенно в случаях, когда вмешательство проводится в плановом порядке. Недостатком баллонной вальвулопластики у беременных является необходимость рентген-контроля при проведении катетера из бедренной артерии в левое сердце, что создает условия для облучения внутриутробного плода. Однако хирурги избегают этого, проводя катетер через плечевую артерию и/или экранируя брюшную полость, хотя технически это сложнее.

Закрытая митральная комиссуротомия сохраняет свое значение в urgentных ситуациях, когда беременную, роженицу или родильницу в связи с некупируемым отеком легких нельзя транспортировать, и приходится оперировать «на месте».

Показанием к плановому хирургическому лечению во время беременности, безусловно, являются III и IV стадии «чистого» или преобладающего митрального стеноза. При наличии такого диагноза нельзя ни в коем случае ожидать (как рекомендуют некоторые авторы) появления в более поздние сроки беременности так называемых «дополнительных показаний» в виде ухудшения состояния больной — сердечной астмы, кровохарканья, отека легких. Необходимо во всех случаях III и IV стадий порока стремиться к его устранению как можно раньше, начиная с 16 недель.

Не столь однозначно решается вопрос о целесообразности операции при II стадии порока. Дело в том, что в части случаев такие беременные относительно благополучно донашивают беременность и при квалифицированном врачебном наблюдении рожают без острых кардиологических осложнений. Однако, уверенно прогнозировать именно такое течение беременности и родов трудно. Кроме того, следует учитывать, что отдаленные результаты хирургической коррекции митрального стеноза, в том числе выполненной во время беременности, тем лучше, чем ниже стадия порока, при которой она проведена. Исходя из этого, можно считать оправданной операцию у беременных и при II стадии стеноза, тем более, что явное ухудшение состояния в этих случаях может наступить довольно поздно — в 28–32 недели, когда оптимальные сроки для планового хирургического лечения уже прошли.

Выжидательная тактика ведения беременных с митральным стенозом, когда при относительно удовлетворительном состоянии врачи продолжают наблюдать и медикаментозно лечить больную, тем более

вредна, что она приводит к увеличению числа urgentных операций, результаты которых много хуже. К сожалению, экстренная митральная комиссуротомия пока не редкость в акушерской практике. Учитывая сложность организации такой операции в районной, а, подчас, и в областной больнице, необходимо усилия женских консультаций направить на раннее выявление беременных с митральным стенозом и создание условий для планового хирургического лечения.

Хотим обратить внимание врачей на принципиальный вопрос о **предпочтительности оперативного устранения митрального стеноза при беременности перед прерыванием последней**. Искусственное прерывание беременности может быть альтернативой операции на сердце только при относительно удовлетворительном, стабильном состоянии больной и только в I триместре. Причем целесообразность такого решения основывается на достаточной безопасности для больной самой процедуры медицинского аборта, выполненного при тщательном обезболивании. Хотя при первой беременности более обоснованным представляется ее пролонгирование в случае, если женщина согласна на плановую операцию в оптимальные сроки, т.е. по достижении 16 недель.

**Позднее прерывание беременности ни при каких обстоятельствах не может быть альтернативой операции на сердце**. Доказано, что без устранения порока оно способно лишь ухудшить состояние больной, а в ряде случаев приводит к смерти [14]. Нередкой, и притом фатальной для больной, врачебной ошибкой является решение об экстренном прерывании беременности путем малого кесарева сечения или об экстренном абдоминальном родоразрешении при некупируемом отеке легких. Очевидно, что в такой ситуации только кардиохирург, но не акушер-гинеколог может спасти больную.

Весьма сложным в практическом плане является вопрос об акушерской тактике при преждевременных родах, наступивших через короткий срок после операции на сердце. В каждом конкретном случае способ родоразрешения определяется индивидуально с учетом эффекта операции и состояния больной, срока беременности, жизнеспособности плода, акушерской ситуации. Однако, общим правилом, по нашему мнению, является ведение родов через естественные родовые пути с выключением потуг во втором периоде. Следует признать, что самостоятельных показаний к кесареву сечению эта ситуация не обуславливает. Подчеркнем, что во всех случаях, когда в послеоперационном периоде есть возможность пролонгировать беременность, необходимо это делать с тем, чтобы от момента операции до наступления родов прошло как можно больше времени. Отметим также, что **медикаментозная профилактика самопроизвольного преры-**

вания беременности является обязательным компонентом предоперационной подготовки и послеоперационного ведения беременных. Наличие клинически выраженной угрозы прерывания беременности должно тщательно учитываться при планировании операции.

В подавляющем большинстве случаев при плановой митральной комиссуротомии удастся не только сохранить беременность, но и благополучно доносить ее до физиологического срока родов. При этом **роды следует вести консервативно**, контролируя гемодинамику и обезболивая родовую деятельность. Необходимость укорочения потужного периода при хорошем результате операции и интервале от операции до родов 12 недель и более практически не возникает. Все эти положения доказаны на большом числе наблюдений, в том числе нами [70].

В ряде случаев возникает необходимость одновременного проведения двух операций – митральной комиссуротомии и кесарева сечения. Показания к такому вмешательству появляются при развитии некупируемого отека легких после 36 недель беременности, чаще всего – в родах. При этом, поскольку операции проводятся по жизненным показаниям со стороны матери, первой должна выполняться жизнеспасающая комиссуротомия, а затем – кесарево сечение.

С нашей точки зрения, такое **двойное вмешательство в плановом порядке неоправданно**. Очень большая операционная травма с неизбежной кровопотерей приводит к тяжелому, осложненному течению послеоперационного периода. Кроме того, отдаленные результаты таких операций существенно хуже. Вместе с тем, если все-таки принимается решение о плановом проведении в позднем сроке беременности одновременно комиссуротомии и кесарева сечения, то последовательность вмешательств иная: первым проводится родоразрешение, затем устранение порока.

Помимо коррекции митрального стеноза, во время беременности в плановом порядке может проводиться операция закрытия артериального протока. Значение ее значительно меньше, поэтому и применяется она значительно реже. Однако, в связи с доступностью и относительной простотой, никаких препятствий для увеличения числа таких операций у беременных нет.

Определенный опыт накоплен по проведению перикардэктомии во время беременности. Эта операция является необходимой и жизнеспасающей при констриктивном перикардите, встречающемся у беременных относительно редко.

Хорошие результаты получены при проведении у беременных баллонной вальвулопластики по поводу врожденных стенозов устья аорты и легочной артерии. Число таких операций во всем мире еже-

годно растет, поскольку они позволяют больным с очень тяжелыми, препятствующими беременности пороками, выносить ее и родить самостоятельно. Показано и явное положительное влияние баллонного устранения стенозов устья аорты и легочной артерии на состояние новорожденных. Подобными наблюдениями располагаем и мы [96]. Приведем некоторые из них.

Больная Д., 31 г. с сочетанным клапанным и инфундибулярным стенозом легочной артерии вынашивала четвертую беременность (первые три были прерваны по настоянию врачей). Резкое усиление одышки, начавшееся уже в конце I триместра, а также болевой синдром в области сердца по типу стенокардии напряжения (относительная недостаточность коронарного кровообращения вследствие резко выраженной гипертрофии и перегрузки правого желудочка) привели к тому, что в 16–17 недель беременности функциональный класс больной по NYHA повысился до IV. В этой ситуации риск прерывания беременности был чрезвычайно высок, и чрескожная баллонная вальвулопластика представлялась единственным выходом. Операция была выполнена в 21 неделю беременности. При внутрисердечном обследовании подтвержден диагноз клапанного стеноза легочной артерии с градиентом систолического давления 169 мм рт.ст. (!) в сочетании с инфундибулярным стенозом и значительной трикуспидальной недостаточностью. В результате баллонной дилатации градиент снизился до 58 мм рт.ст. После операции наступило значительное клиническое улучшение. В дальнейшем беременность протекала благополучно, плод развивался нормально. В связи с тем, что к сроку родоразрешения у больной сохранялась значительная концентрическая гипертрофия миокарда правого желудочка с его диастолической дисфункцией, решено было второй период родов укоротить с помощью выходных акушерских щипцов. Роды произошли в 39 недель и протекали без осложнений. Ребенок родился в асфиксии легкой степени, с массой 3250 г, длиной 51 см, и в течение первых двух суток неонатального периода его состояние полностью нормализовалось.

Другое наше наблюдение можно назвать уникальным. Больная З., 36 лет с врожденным пороком сердца – коарктацией аорты вынашивала первую очень желанную беременность. В начале беременности чувствовала себя удовлетворительно, жалоб не предъявляла, артериальное давление на верхних конечностях колебалось от 170/90 до 180/100 мм рт.ст. На нижних конечностях отсутствовала пульсация бедренных артерий, давление не определялось. По мере прогрессирования беременности состояние женщины существенно ухудшилось, появились выраженные головные боли, артериальное давле-

ние повысилось до 240/130 мм рт.ст. На глазном дне к 19 неделям беременности появились кровоизлияния, экссудаты. Проводимая медикаментозная антигипертензивная терапия (метилдофа, нифедипин, доксазозин, метопролол в высоких дозах) стойкого эффекта не давала, а периодическое, после введения ганглиоблокаторов, снижение артериального давления до 170/100 мм рт.ст. приводило к существенному субъективному ухудшению состояния (резкая слабость и выраженное головокружение). В связи с угрозой развития таких осложнений, как отслойка сетчатки, геморрагический инсульт, отслойка плаценты, больной была предложена оперативная коррекция порока путем эндоваскулярной баллонной ангиопластики перешейка аорты. В сроке 24 недели беременности женщина была прооперирована. Соблюдая предосторожности (поясничная и крестцовая области экранированы листовой просвинцованной резиной), выполнена ангиопластика коарктации аорты пластмассовым баллон-катетером диаметром 20 мм, длиной 40 мм под давлением 4–5 атм. На экране телемонитора при этом был хорошо виден момент разделения внутренней диафрагмы. При контрольной аортографии отмечено быстрое и четкое заполнение контрастным веществом нисходящей аорты. Просвет в области коарктации восстановлен до 90% исходного. Градиент систолического давления выше и ниже места коарктации уменьшился с 70 до 10 мм рт.ст., систолическое артериальное давление снизилось со 190 до 130 мм рт.ст. Послеоперационный период протекал гладко. Артериальное давление стойко понизилось и установилось в пределах 140/80–150/85 мм рт.ст., изредка повышаясь до 160/90 мм рт.ст. За три недели до предполагаемого срока родов больная была госпитализирована для наблюдения и подготовки к родам.

Важно отметить, что выбор плана родоразрешения в данном случае был весьма сложен. Общеизвестно, что при неоперированной коарктации аорты роды в обязательном порядке следует проводить путем кесарева сечения [14, 40]. В отношении способа родоразрешения женщин, перенесших обычное хирургическое устранение коарктации (истмопластика, протезирование аорты, эзекция коарктации с анастомозом «конец в конец» или операция по другой методике), ведется дискуссия: по мнению одних авторов, роды, несмотря на проведенную операцию, следует проводить путем кесарева сечения [14, 31], другие считают, что после устранения порока роды можно вести через естественные родовые пути [84]. Что же касается родоразрешения больных, перенесших эндоваскулярную баллонную ангиопластику коарктации аорты непосредственно во время беременности, то в литературе сведения на этот счет совершенно отсутствуют. Таким

образом, принимая решение о способе родоразрешения нашей больной, мы не могли воспользоваться чужим опытом.

С учетом вполне удовлетворительного состояния беременной и, главное, стабильно невысокого давления при минимальной гипотензивной терапии (клонидин 0,225 мг/сут.), было решено начать вести роды консервативно под эпидуральной анестезией лидокаином. Клиническая ситуация была отягощена тем, что больной предстояли первые роды в 36 лет, и весьма высока была вероятность патологии родовой деятельности. Роды наступили в 40 недель и, несмотря на опасения врачей, произошли благополучно. Мониторинг артериального давления и продолжение лечения клонидином (по 0,075 мг под язык каждые 4 часа) позволили поддерживать артериальное давление на безопасном уровне (до 160/95 мм рт.ст.). Ребенок родился здоровым (масса 3100 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8 баллов). Послеродовой период протекал без осложнений, постепенно был полностью отменен клонидин, и больная выписана на 9-е сутки.

Большое значение в кардиоакушерской клинике имеют операции протезирования клапанов. Это связано с тем, что тяжелые митральные пороки с преобладанием недостаточности или без преобладания все еще нередко встречаются у беременных, а материнская смертность и перинатальные потери при этой патологии высоки. Однако, проведение во время беременности протезирования клапанов ограничивается в связи с неблагоприятным влиянием экстракорпорального кровообращения на плод. Нередко после вполне успешной операции оказывалось, что беременность замерла или наступила антенатальная гибель плода. Еще 15–20 лет назад частота столь неблагоприятного исхода достигала при операциях с искусственным кровообращением 50%, сейчас, согласно данным Европейского общества кардиологов [323], она составляет 20–30%. Но признаки дистресса плода во время таких операций и в раннем послеоперационном периоде регистрируются в 100% случаев. Доказано, что степень нарушения состояния плода и возможность его гибели находятся в прямой зависимости от времени перфузии. Поэтому совершенствование хирургической техники и сокращение, благодаря этому, периода искусственного кровообращения создало перспективный путь расширения операций на открытом сердце у беременных.

Вторым весьма частым осложнением таких операций является самопроизвольное прерывание беременности. Оно также зависит от длительности перфузии и общей продолжительности операции. В настоящее время в западных странах протезирование клапанов сердца у беременных не является уникальной операцией, однако в нашей стране оно в плановом порядке не проводится до сих пор.

Описаны единичные случаи дилатации, стентирования коронарных артерий и даже аорто-коронарного шунтирования во время беременности [187, 309]. Вместе с тем, поскольку показания к этой операции у молодых женщин встречаются казуистически редко, значительных перспектив в кардиоакушерской практике она не имеет.

Итак, хирургическое лечение болезней сердца, в первую очередь пороков, во время беременности является адекватным и эффективным методом, позволяющим существенно снизить материнскую и перинатальную смертность. Операции на сердце следует проводить в оптимальные сроки и в плановом порядке во всех случаях наличия показаний. При операбельных пороках они являются альтернативой прерыванию беременности.

Впечатляющие успехи плановой кардиохирургии в акушерстве демонстрируют перспективность внедрения хирургических методов лечения при многих других видах патологии у беременных. В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность и большое значение планового хирургического лечения болезней щитовидной железы (диффузный токсический зоб, узловой зоб), глазных болезней (миопия высокой степени, периферическая дегенерация сетчатки, пролиферативная ретинопатия и мн. др.), ЛОР-болезней, нейрохирургической патологии. При наличии показаний необходимо применять такие вмешательства, как катетеризация и стентирование мочеточников, склерозирование варикозно расширенных вен пищевода, установка кава-фильтра, спленэктомия. Во всех этих случаях беременность не является препятствием. Напротив, своевременное, в плановом порядке привлечение хирургов к оказанию комплексной высококвалифицированной помощи беременным женщинам позволит во многих случаях не только благополучно доносить беременность, но и избежать абдоминального способа родоразрешения.

Давайте теперь возвратимся к тем вопросам, которые перечислены в начале этой главы и касаются общих аспектов проблемы плановой хирургии во время беременности.

Прерывать беременность или оперировать во время беременности? В большинстве случаев оправданно **хирургическое лечение при сохранении беременности**. Нередко хирургическое лечение, устраняя основное заболевание или его осложнение, собственно позволяет сохранить беременность, сделать последнюю безопасной. Вопрос о прерывании беременности как предварительном условии операции может стоять лишь в случаях, когда беременная матка создает препятствие для технического выполнения ее, либо если беременность усугубляет течение заболевания или препятствует адекватному послеоперацион-

ному лечению (например, при злокачественных новообразованиях).

**Риск операции** во время беременности в целом выше, чем вне беременности, однако, очень незначительно. Это связано с возможностью самопроизвольного выкидыша или преждевременных родов, а также с рядом физиологических особенностей, присущих беременности (гиперволемия, физиологическая гемодилюция, замедление перистальтики кишечника, склонность к дисбактериозу, высокое стояние диафрагмы, сдавление брюшной аорты и нижней полой вены, некоторая иммуносупрессия и др.). Степень повышения операционного риска такова, что ни в коем случае не препятствует хирургическому вмешательству. Важно учитывать те обусловленные беременностью особенности, которые могут иметь значение в каждом случае, проводить тщательное наблюдение и профилактические мероприятия.

**Оптимальный срок для плановой операции** – 16–26 недель. В более раннем сроке высок риск самопроизвольного аборта и существует возможность тератогенного действия общих анестетиков (подробнее см. главу «Лекарства и беременность»). В III триместре вмешательство на органах брюшной полости связано с техническими сложностями из-за больших размеров матки, возможна гипотензия в положении больной на спине, весьма вероятны преждевременные роды.

**Опасность операции для плода** существует. Во-первых, это возможное вредное влияние медикаментов, применяемых во время операции и в послеоперационном периоде. Для его уменьшения во время беременности стремятся использовать регионарную анестезию, а если это невозможно, стремятся проводить операцию после завершения периода органогенеза, использовать средства общей анестезии в минимальных эффективных дозах, комбинировать общие анестетики с малыми дозами нейролептиков и наркотических анальгетиков. Во-вторых, во время операции возможна острая внутриутробная гипоксия. Для ее профилактики используют легкий наклон операционного стола влево или смещение дна матки в сторону, что позволяет избежать артериальной гипотензии, приводящей к снижению плацентарной перфузии. При продолжительной общей анестезии повышают концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси, при значительной кровопотере тщательно контролируют содержание гемоглобина. Во всех случаях, если операционное поле не совпадает с местом фиксации датчика, следует проводить кардиотокографический мониторинг во время операции.

Что же касается влияния хирургического лечения болезней матери на **состояние плода в отдаленные сроки после операции**, то оно явно положительное, и это является еще одним доводом в пользу проведения операций во время беременности, не откладывая на после родов.



**Предоперационная подготовка и послеоперационный период** во время беременности имеют некоторые особенности. Прежде всего, это связано с необходимостью профилактики самопроизвольного прерывания беременности, для чего до операции используют прогестерон (внутримышечно или вагинально), а в послеоперационном периоде — прогестерон, анальгетики и седативные. Кроме того, после операции тщательно контролируют тонус матки (в раннем послеоперационном периоде — непрерывная кардиотокография) и в случае необходимости применяют сульфат магния. Использование  $\beta$ -адреномиметиков нежелательно из-за снижения диастолического давления и тахикардии (эти признаки могут симулировать гиповолемию и, таким образом, вводят в заблуждение врачей). В случаях больших операций в III триместре беременности необходимо заготовить все необходимое для интенсивной терапии новорожденного.

В связи с тем, что эвакуация желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку у беременных замедлена, для профилактики синдрома Мендельсона рекомендуют накануне операции однократно назначить больной блокатор  $H_2$ -рецепторов. Целесообразно во время операции отсасывать содержимое желудка через назогастральный зонд.

При наличии у больной факторов риска (возраст более 40 лет, ожирение, кардиологическая патология, онкологические заболевания, анамнестические указания на тромбоз вен, тромбоэмболию или большую ортопедическую операцию), а также в случае, если продолжительность предстоящей операции более 30 мин., следует проводить профилактику тромбоэмболических осложнений. С этой целью используют стандартный нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины, эластическую компрессию нижних конечностей.

В послеоперационном периоде в сроке более 26 недель беременным рекомендуют лежать на левом боку. Тщательно контролируют состояние плода. С целью обезболивания используют наркотические анальгетики (кратковременно), парацетамол. Применение нестероидных противовоспалительных средств нежелательно.

**Отдаленные результаты хирургического лечения**, проведенного во время беременности, по данным многих авторов, существенно не отличаются от таковых вне беременности.

До последнего времени нередко приходится отвечать на вопросы типа «Можно ли беременной женщине удалять зуб?», «Можно ли у беременной применять лидокаин?», «Можно ли беременной вскрывать панариций?». Ну что тут скажешь?..

Но надежда, что таких вопросов у врачей будет все меньше, сохраняется.

## Родоразрешение беременных с экстрагенитальной патологией

Вопросы, которые наиболее часто возникают в клинике экстрагенитальной патологии беременных в связи с предстоящим родоразрешением больной — где, когда, каким способом. Остановимся на каждом из этих принципиальных вопросов, добавив к ним еще несколько: наблюдение, обезболивание, профилактика осложнений.

Поскольку родоразрешение женщин, страдающих многими видами внутренней патологии, требует специальных знаний, опыта, высокой квалификации врачей, готовности к оказанию разнообразной экстренной акушерской помощи, проводить его целесообразно в специализированном отделении экстрагенитальной патологии (родопомощные учреждения III уровня). В первую очередь, это относится к родоразрешению больных с заболеваниями сердца, тяжелой бронхо-легочной патологией, сахарным диабетом, тяжелыми болезнями печени и нарушениями свертывающей системы крови.

Отделение (родильный дом), берущее на себя ответственность родоразрешать таких больных, должно быть круглосуточно обеспечено терапевтом и анестезиологом, клинико-биохимической лабораторией. Желательно, чтобы родильный блок был оснащен кардиомонитором, оксигеометром, пикфлоуметром, глюкометром, современной дыхательной аппаратурой.

Во многих случаях нетяжелой экстрагенитальной патологии родоразрешение вполне возможно проводить в родильных отделениях акушерских стационаров II уровня. Это относится к заболеваниям желудочно-кишечного тракта, негеморрагическим болезням крови, большинству заболеваний почек и нервной системы, вегетативно-сосудистой дистонии и артериальной гипертензии I стадии. Разумеется, во всех этих случаях риск послеродовых осложнений существует, и он выше, чем у здоровых родильниц, вполне возможно обострение основного заболевания, и потребуются участие терапевта или другого

специалиста, но непосредственно во время родового акта состояний, требующих компетенции не акушера-гинеколога, как правило, не возникает, а роды ведут согласно акушерской ситуации.

**Срок родоразрешения** зависит от характера и тяжести экстрагенитальной патологии, но в наибольшей степени от стабильности состояния больной в III триместре. В прежние годы к досрочному родоразрешению относительно часто прибегали при тяжелых заболеваниях сердца, портальной гипертензии, выраженном кифосколиозе, некоторых других заболеваниях, а также в случаях присоединения преэклампсии, отягощающей течение основного заболевания. Практически всегда до настоящего времени досрочно родоразрешают больных сахарным диабетом I типа, правда, в этом случае руководствуются интересами плода.

В последние годы отношение к досрочному родоразрешению по показаниям со стороны матери кардинально пересматривается. Сейчас в наиболее общем виде подход к этому вопросу в клинике экстрагенитальной патологии может быть сформулирован так: **если непосредственная клиническая ситуация не вынуждает к иному, нужно всегда стремиться довести беременность до физиологического срока родов, избегая индукции родов и ожидая спонтанного начала родовой деятельности.**

Практика показывает, что при условии квалифицированного ведения беременности добиться этого удастся в большинстве случаев. Если состояние больной остается стабильным, беременность можно пролонгировать, несмотря на тяжесть основного диагноза. Наиболее тяжелые больные в поздние сроки беременности нередко нуждаются в пребывании в стационаре. Однако это не означает, что они должны быть родоразрешены сразу при поступлении. Смысл относительно ранней плановой госпитализации заключается в полноценной терапевтико-акушерской подготовке к родовому акту и мониторинге состояния как беременной, так и плода.

Каковы же те ситуации, о которых идет речь в первой части вышешприведенной формулировки, т.е. вынуждающие врачей к иному образу действий?

Первый случай — наложение преэклампсии. Прогрессирование этого осложнения нередко само по себе вынуждает прибегнуть к досрочному родоразрешению, но при многих экстрагенитальных заболеваниях даже нетяжелая преэклампсия может приводить к декомпенсации, утяжелять состояние больных. В наибольшей мере это проявляется при значительной сердечной недостаточности, сахарном диабете, гломерулонефрите. Пролонгирование беременности и,

таким образом, пролонгирование позднего гестоза объективно идет во вред здоровью женщины. Поэтому досрочное родоразрешение в этой ситуации оправданно.

Второй случай — прогрессирующее (декомпенсация, обострение) основного заболевания. Эта ситуация значительно сложнее первой. Риск родоразрешения больной, находящейся в тяжелом состоянии очень высок, осложнения таких родов, независимо от избранного способа, могут оказаться фатальными. Именно поэтому, рассматривая прогрессирующее (декомпенсацию, обострение) основного заболевания как показание к экстренному родоразрешению, можно допустить ошибку. Нередко в таких случаях более оправдано интенсивное лечение без прерывания беременности, достижение стабилизации (компенсации, инактивации) процесса с последующим обсуждением возможности родоразрешения.

Избрать верную тактику в этих ситуациях позволяет оценка вклада самой беременности в нарушение состояния больной. Приведем несколько примеров. У больной тетрадой Фалло в 35 недель беременности нарастает декомпенсация (усилилась одышка, прогрессирует гипоксемия, резко снизилась физическая активность, при попытке подъема с постели — обморочные состояния), имеется задержка роста плода. Поскольку беременность, безусловно, способствует такому состоянию больной (усиление сброса крови справа налево из-за сниженного периферического сосудистого сопротивления, уменьшение гематокрита из-за физиологической гемодилуции, снижение насыщения артериальной крови кислородом) и перспективы улучшения гемодинамики благодаря интенсивной терапии практически нет, следует принять решение о родоразрешении в течение ближайших дней. Такое решение оправдано и с точки зрения интересов плода, так как рассчитывать на улучшение его состояния внутриутробно при столь резком нарушении гемодинамики матери и, соответственно, плацентарного кровотока не приходится. Тем не менее, родоразрешение в этом случае требует кратковременной подготовки и проведения профилактики инфекционных, тромбозных осложнений у матери, респираторного дистресс-синдрома у новорожденного.

Другой пример. У больной сахарным диабетом типа I тяжелой степени в 32 недели беременности развился диабетический кетоацидоз, прекоматозное состояние. Родоразрешение на этом фоне не только не может улучшить состояние женщины, но и опасно для ее жизни. В то же время беременность не препятствует выведению больной из кетоацидоза, достижению компенсации углеводного метаболизма. По-

этому принятие решения о досрочном родоразрешении по показаниям со стороны матери в этом случае было бы ошибкой с тяжелыми, возможно фатальными, последствиями.

Точно так же показаниями к досрочному родоразрешению не являются обострение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры с геморрагическим синдромом, обострение инфекционного процесса при бронхоэктатической болезни, status asthmaticus при бронхиальной астме, пневмония при тяжелом пороке сердца (или любой другой экстрагенитальной патологии), учащение эпилептических припадков и т.д. Все эти состояния являются показаниями к адекватному этиопатогенетическому лечению. Напротив, досрочное родоразрешение показано при гемобластозах, лимфомах, злокачественных новообразованиях, прогрессировании декомпенсации кровообращения при болезнях сердца III-IV степени риска, нарастании дыхательной недостаточности при торако-диафрагмальных заболеваниях, усилении портальной гипертензии, прогрессировании почечной недостаточности любого генеза и других состояниях, течение которых явно отягощается беременностью или лечению которых беременность препятствует.

Отдельно следует сказать о сроке родоразрешения при сахарном диабете. Во всем мире наблюдается тенденция к максимальному пролонгированию беременности у таких больных и, в идеале, доведению ее до физиологического срока родов. Иными словами, при сахарном диабете следует стремиться к соблюдению принципа, общего для всей экстрагенитальной патологии. На практике это значительно сложнее, по крайней мере, в отношении больных с тяжелой степенью заболевания и распространенными ангиопатиями. Основным препятствием является учащение случаев антенатальной гибели плода после 36 недель. И, тем не менее, в ряде наиболее квалифицированных клиник удалось добиться того, что срок родоразрешения больных диабетом в среднем не отличается от такового здоровых беременных. В нашей стране, возможно в силу тяжести этого контингента больных, достичь такого положения пока не удастся. Однако к этому следует стремиться, и уже сейчас вполне реально при условии тщательного мониторинга состояния плода доводить беременность у всех больных диабетом до полных 37 недель.

Одним из наиболее стойких и живучих заблуждений в акушерстве является представление о том, что плановое кесарево сечение – самый шадящий способ родоразрешения при тяжелой экстрагенитальной патологии. Между тем, справедливым (по крайней мере, на 90%) является противоположное утверждение: **экстрагенитальная патоло-**

гия как таковая не определяет показания к абдоминальному родоразрешению.

Абсолютные показания к кесареву сечению в своем нынешнем виде сформировались около ста лет назад и практически не подвергаются пересмотру. Так называемые относительные показания, которые по мере повышения безопасности этой операции неизменно расширялись, в последние полтора-два десятилетия стабилизировались, так как стало ясно, что возможности кесарева сечения в снижении перинатальной заболеваемости и смертности ограничены, а частота разнообразных послеродовых осложнений существенно выше, чем при родоразрешении через естественные родовые пути. Относительные показания не столь общепризнанны, как абсолютные, однако отличия их в разных руководствах, у разных авторов все же невелики [2, 4, 23, 45, 49, 104].

Все вышесказанное касается акушерских показаний как со стороны матери, так и со стороны плода. Показания же к абдоминальному родоразрешению, обусловленные экстрагенитальной патологией, не только нигде в виде полного перечня четко не сформулированы, но во многих случаях просто отсутствуют или представлены противоречиво. В резолюции Второй научно-практической конференции Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, специально посвященной кесареву сечению (1998), среди 21 показания со стороны матери одно посвящено экстрагенитальной патологии и изложено так: *«экстрагенитальная патология при наличии записи соответствующего специалиста о недопустимости II периода родов согласно методическим рекомендациям»* [100]. В ряде случаев в литературе можно встретить утверждение, что *«абсолютным показанием для абдоминального родоразрешения является декомпенсированная экстрагенитальная патология»* [8]. Если первая формулировка (резолюция Ассоциации акушеров-гинекологов) вполне корректна и грешит лишь неконкретностью, то вторая не выдерживает критики. Во-первых, понятие «компенсация/декомпенсация» употребляется в отношении далеко не всех видов экстрагенитальной патологии. Во многих случаях соматические болезни не «декомпенсируются», а обостряются или активизируются или прогрессируют. А во-вторых, и это главное, декомпенсация заболевания, как и обострение, активация, прогрессирующее, чаще является противопоказанием к кесареву сечению. Поэтому такая рекомендация не просто не отвечает действительности, но и очень опасна.

Ниже мы приводим конкретные показания к кесареву сечению, которые обусловлены экстрагенитальными заболеваниями. При

этом следует подчеркнуть, что если определение акушерских показаний к операции является исключительной прерогативой акушера-гинеколога, то экстрагенитальные показания должны определяться терапевтом или профильным узким специалистом. Именно поэтому так важно, чтобы врачи-специалисты, консультируя беременных перед родами, руководствовались этим перечнем, а не собственным, часто очень ограниченным опытом или, того хуже, «общим впечатлением». Приводимый ниже перечень составлен на основании анализа источников современной литературы, международных руководств, основанных на последних данных доказательной медицины, и соответствует клиническому протоколу «Кесарево сечение», утвержденному приказом МЗ Украины №582 от 15.12.2003 г.

**Показаниями к кесареву сечению являются:**

- артериальная гипертензия III стадии (наличие тяжелого поражения органов-мишеней с клиническими симптомами и нарушением функций);
- диабетическая ретинопатия со «свежими» кровоизлияниями в сетчатку;
- коарктация аорты;
- аневризма аорты или другой крупной артерии, артерио-венозная мальформация;
- выраженная систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса < 40%);
- заболевания, обуславливающие угрозу пневмоторакса в родах (буллезная эмфизема, кисты легких, заключительная стадия различных интерстициальных болезней легких с исходом в «соттовое легкое», деструктивные процессы в легких);
- легочное кровотечение менее чем за 4 недели до родоразрешения (независимо от причины);
- портальная гипертензия с варикозным расширением вен кардии;
- спленомегалия;
- диафрагмальная грыжа;
- травма поясничного и/или крестцового отдела позвоночника в анамнезе, состояние после хирургического вмешательства на позвоночнике;
- состояние после геморрагического инсульта;
- заболевания головного мозга, сопровождающиеся гипертензионно-ликворным синдромом.

Все вышеприведенные диагнозы (состояния) сами по себе обуславливают необходимость планового кесарева сечения. Именно они ре-

## ГЛАВА V

ально угрожают жизни или здоровью женщины при попытке родоразрешения через естественные родовые пути. Таким образом, в этих случаях экстрагенитальная патология определяет показания к абдоминальному родоразрешению со стороны матери.

Однако существуют клинические ситуации, когда экстрагенитальная патология создает показания к кесареву сечению со стороны плода. Речь идет о тех заболеваниях матери, которые столь существенно и специфически влияют на плод, что состояние последнего может требовать оперативного родоразрешения. Наиболее частыми среди таких заболеваний в клинике экстрагенитальной патологии являются сахарный диабет, артериальная гипертензия и гломерулопатии (гломерулонефрит, поражение почек при системных заболеваниях соединительной ткани и болезнях обмена веществ).

Показания к оперативному родоразрешению в этих случаях таковы:

- при сахарном диабете  
выраженная диабетическая фетопатия,  
гипоксия плода,  
тазовое предлежание,  
многоплодная беременность;
- при артериальной гипертензии  
выраженная задержка роста (гипотрофия) плода,  
выраженная гипоксия плода,  
тазовое предлежание при наличии нарушения состояния плода любой степени;
- при гломерулопатиях  
выраженная задержка роста (гипотрофия) плода.

Большая группа экстрагенитальных заболеваний, причем весьма тяжелых и опасных для здоровья (иногда, жизни) матери, требуют укорочения потужного периода с помощью операции акушерских щипцов. Это, в основном, сердечно-сосудистые заболевания III-IV степени риска и некоторые бронхо-легочные болезни с дыхательной недостаточностью. В зависимости от тяжести патологии и состояния больной непосредственно во время родов терапевт решает, достаточно ли применить выходные акушерские щипцы или необходимо более полное выключение потуг с помощью полостных щипцов. Однако в ряде случаев акушерская ситуация не позволяет безопасно применить эту операцию, и тогда возникают сочетанные показания к кесареву сечению, которые можно сформулировать таким образом:

- необходимость укорочения потуг и отсутствие головного предлежания плода;
- необходимость укорочения потуг и узкий таз;



- необходимость укорочения потуг и рубец на матке;
- необходимость укорочения потуг и преждевременные роды при, вероятно, жизнеспособном плоде.

О последнем случае следует сказать дополнительно. Операция наложения акушерских щипцов, выполненная квалифицированно, является достаточно щадящей для доношенного ребенка. В случаях же преждевременных родов она может оказаться травматичной и приводить к внутричерепным кровоизлияниям. Поэтому у больных с такой экстрагенитальной патологией, которая определяет необходимость укорочения (выключения) потуг, в случаях преждевременных родов следует склоняться к кесареву сечению. При этом желательно иметь данные обследования, позволяющие рассчитывать на жизнеспособного ребенка. В целом, как уже отмечалось выше, целесообразность проведения кесарева сечения при экстрагенитальной патологии в случаях преждевременных родов определяется уровнем неонатологической службы в клинике, т.е. возможностями выхаживания недоношенных новорожденных.

В клинике экстрагенитальной патологии беременных к кесареву сечению нередко приходится прибегать и в тех случаях, когда больную необходимо родоразрешить досрочно, а зрелость шейки матки недостаточна для назначения медикаментозного родовозбуждения. Если клиническая ситуация не позволяет ожидать созревания шейки, то единственным способом родоразрешить больную в короткие сроки оказывается операция кесарева сечения.

Весьма сложным в практическом отношении является вопрос о кесаревом сечении в случае «неизбежной смерти» матери. Ясно, что такая операция должна проводиться, но определить тот момент, когда вмешательство уже не повредит больной, само по себе не приведет к остановке кровообращения (в частности, из-за кровопотери), очень сложно. Считается, что при нестабильном состоянии, но не бесперспективности реанимационных мероприятий, родоразрешение производить нельзя. Если же у больной наступила остановка кровообращения, то реанимацию следует продолжить до извлечения плода. Кесарево сечение является обязательным при агональном состоянии больной и в течение 6 минут после внезапной смерти (хотя описаны случаи извлечения живого ребенка спустя более 10 минут после остановки кровообращения у беременной).

Значение абдоминального родоразрешения в клинике экстрагенитальной патологии беременных очень велико. Нередко единственно операция позволяет сохранить жизнь матери и ребенка. Однако это значение не следует переоценивать. Категорически нельзя согласить-

ся с тем, что в острых клинических ситуациях, обусловленных не беременностью, а экстрагенитальной патологией (например, при отеке легких, церебральной тромбоэмболии или желудочном кровотечении), urgentное родоразрешение путем кесарева сечения позволяет спасти больную. Напротив, операция в этом случае может способствовать фатальному исходу, а предотвратить его способны лишь мероприятия, направленные на купирование жизнеугрожающего состояния.

Также неоправданно производство кесарева сечения при высокой степени активности ревматизма, выраженном митральном стенозе, других тяжелых пороках сердца, инфекционном эндокардите, декомпенсации сахарного диабета, тяжелых эндокринных и почечных заболеваниях, экстрагенитальном раке, которые во многих руководствах фигурируют в качестве показаний. Часть перечисленных диагнозов скорее является относительным противопоказанием к оперативному родоразрешению (активность ревматизма, декомпенсация диабета, инфекционный эндокардит).

Снижение частоты кесарева сечения в клинике экстрагенитальной патологии – объективная необходимость. Анализ случаев материнской смертности от неакушерских причин в Украине показывает, что, во-первых, в большинстве из них врачи избирали именно абдоминальный способ родоразрешения, а во-вторых, более чем в половине случаев операция была совершенно не обоснованной (как в примерах из предыдущих двух абзацев). Однако если не брать самые крайние, трагические случаи, то и без них доводов в пользу родоразрешения через естественные родовые пути при экстрагенитальной патологии более чем достаточно.

- Кесарево сечение не предотвращает резких гемодинамических нарушений, которые могут стать причиной декомпенсации при тяжелой кардиологической патологии.
- Операция является дополнительным фактором риска тромбоэмболии у больных, склонных к этому осложнению.
- Абдоминальное родоразрешение в большей степени, чем роды через естественные родовые пути, способствует активации воспалительного процесса при ревматизме и системных заболеваниях соединительной ткани, декомпенсации сахарного диабета, обострению многих других экстрагенитальных заболеваний.
- Кесарево сечение способствует генерализации инфекции при гнойно-воспалительных заболеваниях.
- Кровопотеря при оперативном родоразрешении в среднем в 2–2,5 раза больше, чем при естественных родах. Это приводит к

более частому развитию анемии, других осложнений в послеродовом периоде у больных женщин.

- Риск общего наркоза при многих экстрагенитальных заболеваниях высокий.
- Риск хирургических осложнений (ранение сосудов, мочеточников, кишечника, кровотечение, кишечная непроходимость) при некоторых экстрагенитальных заболеваниях выше, чем у здоровых беременных.

Каковы же **резервы снижения частоты оперативного родоразрешения** в клинике экстрагенитальной патологии? Наиболее значительным из них является, безусловно, отказ от необоснованных операций. Существенную положительную роль в этом может сыграть внедрение стандартов, основанных на данных доказательной медицины. Если в странах с высоким уровнем медицинской науки и здравоохранения женщины с миопией высокой степени рожают через естественные родовые пути, и у них не происходит отслойки сетчатки, а наблюдения за родильницами показывают, что зрение после родов у них не ухудшается ни на полдиоптрии, то у нас нужно поступать также. Рассуждения типа «В родах все может быть», «Лучше перестраховаться», «А если больная потеряет зрение?» не могут рассматриваться как показание к серьезной полостной операции. Точно так же вмешательства по поводу патологии глаза (лазерные технологии, склеропластика, разнообразные микрохирургические операции) сами по себе не должны считаться показанием к кесареву сечению. Напротив, их выполнение делает совершенно безопасным естественное родоразрешение. Врачи же до сих пор нередко рассуждают прямо противоположным образом.

Длительное время в отечественной акушерской литературе бытовало мнение о том, что при коарктации аорты, независимо от хирургической коррекции этого порока, родоразрешение должно проводиться путем кесарева сечения [14, 31]. Это положение пересмотрено, и теперь, в том числе и благодаря нашим работам [84], можно считать доказанным, что после успешного хирургического лечения коарктации аорты при удовлетворительном отдаленном результате роды следует вести через естественные родовые пути.

Уже отмечалось выше, что после устранения пороков сердца в оптимальные сроки во время беременности роды, наступившие через 12 недель и более можно вести консервативно.

Еще одним резервом уменьшения частоты кесарева сечения является отказ от стопроцентного применения этой операции при сахарном диабете. Добиться увеличения числа естественных родов у этого

контингента больных можно только благодаря квалифицированному ведению их с самых ранних сроков беременности, жесткому поддержанию компенсации углеводного метаболизма, проведению комплекса мер по предупреждению многоводия, преэклампсии, фетопатии. Улучшение течения беременности и состояния плода позволит во многих случаях пролонгировать беременность до срока родов, даже не прибегая к их индукции. Безусловно, огромную роль сыграло бы уменьшение частоты тяжелых хронических осложнений диабета (нефропатии, ретинопатии и др.), но эта задача не может быть решена акушерской службой.

Вполне реально отказаться от абдоминального родоразрешения у женщин с травмами позвоночника в анамнезе и оперированных на позвоночнике. Среди ортопедов-травматологов нет единства мнений по этому вопросу, в большинстве акушерских руководств такое показание традиционно фигурирует, а практика показывает, что во многих случаях такие больные вполне могут рожать через естественные родовые пути без ущерба для своего здоровья. Следует признать, что вопрос этот нуждается в серьезном анализе, и, вероятно, крупномасштабное ретроспективное исследование могло бы дать на него точный ответ.

Перспективными общими резервами снижения частоты кесарева сечения в клинике экстрагенитальной патологии беременных также являются:

- широкое использование хирургических методов лечения болезней сердца и других заболеваний внутренних органов во время беременности;
- квалифицированная комплексная дородовая подготовка, направленная на компенсацию (инактивацию, стабилизацию, ликвидацию осложнений) основного заболевания;
- профилактика и своевременное лечение преэклампсии;
- профилактика и адекватное лечение урогенитальной инфекции (снижение частоты преждевременного излития околоплодных вод);
- пролонгирование в большинстве случаев беременности до физиологического срока родов и ограничение использования медикаментозной индукции родовой деятельности.

Обсудив вопросы «где», «когда» и «каким способом», прежде чем перейти к рассмотрению принципов ведения родов, остановимся коротко на тех **физиологических изменениях в организме роженицы**, которые при наличии экстрагенитальной патологии могут способствовать возникновению острых осложнений и, собственно, делают

этот естественный процесс драматичным и волнующим даже для опытных врачей.

Наиболее значительные и быстрые изменения касаются гемодинамики, и наибольшее значение они имеют для больных с сердечно-сосудистой патологией. В первом периоде во время каждой схватки из плацентарного русла выталкивается 300–500 мл крови, повышается сердечный выброс и артериальное давление. Сердечный выброс повышается в основном за счет ударного объема, а не частоты сердечных сокращений, причем в большей степени, чем объем циркулирующей крови. Чем интенсивнее схватка, тем больше повышается сердечный выброс (при сильных схватках – более 30%, при слабых – менее 20%). В межсхватковом интервале сердечный выброс существенно снижается, однако остается повышенным по сравнению с предродовым уровнем. Важно помнить о двух особенностях. Если во время схватки сердечный выброс растет для обеспечения резко возрастающих энергетических потребностей, то главная причина повышенного сердечного выброса между схватками – страх и боль. У хорошо подготовленной, спокойной, не испытывающей сильную боль роженицы он повышен на 10–12% (норма), при сильной боли, страхе – на 40%. И второе – выраженность гемодинамических сдвигов в первом периоде родов зависит от положения тела: в положении на боку различия величины сердечного выброса во время схваток и в межсхватковые интервалы значительно меньше, чем в положении на спине. Минутный объем при каждой схватке меньше, а между схватками больше, если женщина лежит на боку. Это связано с тем, что в этом случае венозный возврат к сердцу поддерживается на более-менее постоянном уровне и матка во время схваток практически не сдавливает дистальный отдел аорты.

Частота сердечных сокращений во время родов в целом несколько повышается, однако непосредственно во время схваток она может как повышаться, так и снижаться или изменяться двуфазно (учащение-урежение). Частота сердечных сокращений рефлекторно связана с колебаниями артериального давления, а также сильно зависит от болевых ощущений и чувства страха, тревоги.

Очень важно также, что при каждой схватке резко возрастает давление в легочной артерии.

Во втором периоде родов при потугах уменьшается венозный возврат, что ведет к снижению ударного объема и компенсаторному учащению сердечных сокращений. При частых потугах сердечный выброс не успевает восстанавливаться, что имеет большое значение в случаях сердечной недостаточности (вот почему требуется укорочен-

чение потужного периода). Артериальное давление, несмотря на снижение сердечного выброса, может существенно повышаться, однако это повышение касается верхней половины туловища (окклюзия сокращенной маткой дистального отдела аорты и/или подвздошных артерий), а в бедренных артериях оно понижается. Во время потуг значительно повышается давление в легочной артерии, что особенно важно при пороках с гиперволемией малого круга или легочной гипертензией.

В раннем послеродовом периоде в норме за счет гиперфункции левого желудочка сердечный выброс остается несколько повышенным (нормализуется обычно через 5–7 дней), а объем циркулирующей крови снижается, причем в большей степени, чем это обусловлено кровопотерей. Уменьшение этого важнейшего гемодинамического параметра, очевидно, связано с депонированием крови в органах брюшной полости вследствие резкого падения внутрибрюшного давления, а также скрытой кровопотерей в травмированные мягкие ткани газа и промежности. Между тем, во многих случаях в раннем послеродовом периоде объем циркулирующей крови, напротив, возрастает (объясняют это уменьшением маточного и прекращением плацентарного кровотока), что приводит к увеличению преднагрузки и создает условия для острой сердечной недостаточности.

Дыхание во время родов учащается и становится поверхностным. Изменяется кровоток и функция почек. В положении на спине уменьшается почасовой диурез, клубочковая фильтрация и почечный кровоток, на боку этого не происходит. Важно также отметить, что во время родов значительно повышается чувствительность к инсулину (как эндогенному, так и экзогенному), особенно по сравнению с поздними сроками беременности, для которых в норме характерна инсулинорезистентность.

Весь комплекс вышеописанных изменений плюс быстрые выраженные гормонально-метаболические сдвиги, различной интенсивности болевые ощущения, наступающие к тому же на ярком эмоциональном фоне, получили название **родовой стресс**. Это состояние, вполне преодолимое здоровым организмом (эустресс), может оказаться непосильной нагрузкой для больной женщины. Последствия разнообразны и зависят от характера и тяжести экстрагенитальной патологии. Поэтому ведение родов у женщин с разнообразными заболеваниями внутренних органов требует высокой квалификации, опыта и мастерства врачей многих специальностей. Важно также отметить, что кесарево сечение не позволяет существенно снизить общую интенсивность родового стресса, но лишь меняет его структуру.

С учетом вышеизложенных особенностей становится понятной чрезвычайная важность психопрофилактической подготовки больных женщин к родам, психологической поддержки непосредственно во время родового акта, тщательного обезболивания родовой деятельности, исключения или максимального ограничения пребывания роженицы в положении на спине в I периоде.

**Основные принципы ведения родов** при экстрагенитальной патологии таковы.

1. Тщательное совместное наблюдение акушера-гинеколога и терапевта на протяжении всего родового акта.
2. Пересмотр предварительно выработанного плана ведения родов после начала родовой деятельности с учетом акушерской ситуации и реакции больной на схватки.
3. Мониторинг клиничко-параклинических параметров в зависимости от характера экстрагенитальной патологии (артериальное давление, частота сердечных сокращений, ЭКГ, частота дыхания, пиковая объемная скорость выдоха, гликемия, рН,  $pO_2$  и  $pCO_2$  крови, гемоглобин, тромбоциты, фибриноген, время свертывания и др.).
4. Свободное поведение в I периоде родов в большинстве случаев, положение на боку при необходимости находиться в постели (тяжелые болезни сердца, постоянная внутривенная инфузия, др.).
5. Постоянная психологическая и социальная поддержка роженицы персоналом и родственниками. Исключение пребывания роженицы в помещении одной.
6. Ведение родов через естественные родовые пути в большинстве случаев, при необходимости укорочения (выключения) потуг — наложение акушерских шипцов. Выполнение кесарева сечения только при заболеваниях с высоким риском жизнеугрожающих осложнений в родах (см. перечень на стр. 96) или по акушерским показаниям.
7. Полноценное обезболивание родовой деятельности и всех медицинских манипуляций.
8. Применение медикаментов только по строгим показаниям. Плановые профилактические мероприятия — в зависимости от характера экстрагенитальной патологии (предупреждение отека легких, аритмий, бронхоспазма, гипогликемии, кровоизлияний, кровотечения, эпилептического припадка и т.д.).
9. Эластическая компрессия нижних конечностей на протяжении всего родового акта у больных с повышенным риском венозных тромбоэмболий.

10. Активное ведение III периода (минимизация кровопотери, уменьшение последствий быстрого перераспределения крови).
11. Участие в обеспечении родов при тяжелой экстрагенитальной патологии анестезиолога-реаниматора.

Ведение родов в соответствии с этими принципами не только позволяет в большинстве случаев избежать острых неакушерских осложнений непосредственно во время родового акта, но и способствует благоприятному течению послеродового периода.

Отдельно следует остановиться на вопросе *обезболивания родов* при экстрагенитальной патологии. Это основной путь профилактики острых осложнений, особенно при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

При любой экстрагенитальной патологии совершенно необходимо использование **нефармакологических методов** контроля родовой боли.

- Методы уменьшения стимуляции боли:  
выбор наиболее удобного положения тела (свобода движений),  
контр-давление (метод особенно эффективен при заднем виде плода);
- Методы активации периферических рецепторов чувствительности:  
местное применение тепла или холода,  
погружение в воду (душ, ванна, ванна-джакузи, бассейн),  
массаж,  
акупунктура, акупрессура,  
чрескожная электростимуляция нервов,  
внутрикожные микроинъекции стерильной воды,  
ароматерапия;
- Методы угнетения нисходящих нервных путей:  
концентрация внимания и отвлечение,  
самогипноз, постгипнотическое внушение,  
музыкотерапия и аудиоаналгезия.

При недостаточной эффективности немедикаментозного обезболивания используют системную или регионарную анальгезию.

У больных с различными видами экстрагенитальной патологии необходимо учитывать возможные противопоказания к отдельным препаратам. Наиболее часто с целью обезболивания в первом периоде родов используют наркотические анальгетики, транквилизаторы, седативные препараты, иногда ингаляцию закиси азота.

Методом выбора обезболивания родов при тяжелой экстрагенитальной патологии, особенно при заболеваниях сердца, является **эпидуральная анестезия**. Основное достоинство этого вида обезболи-



зания заключается в нивелировании или значительном уменьшении различий сердечного выброса во время схваток и в промежутках между ними [6, 61]. Вызываемое эпидуральной блокадой значительное снижение периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, гипотензия в ряде клинических ситуаций может иметь положительное значение, например, при преэклампсии, пороках с гиповолемией малого круга, митральном стенозе. Доказано, что эпидуральная анестезия удлиняет продолжительность первого периода родов [94, 128, 192], что также может быть благоприятным фактором при тяжелых заболеваниях сердца, для которых характерны стремительные роды, нередко провоцирующие декомпенсацию кровообращения.

Вместе с тем, эпидуральная анестезия удлиняет второй период родов, приводит к росту числа кесаревых сечений, что, безусловно, является ее недостатком, особенно в клинике экстрагенитальной патологии. Снижение периферического сосудистого сопротивления — неблагоприятный фактор при пороках с гиповолемией малого круга (увеличивается право-левый сброс крови), стенозе аорты и обструкции выходного тракта левого желудочка (уменьшается ударный объем), в ряде других случаев. Кроме того, гипотензия приводит к снижению плацентарной перфузии и может стать причиной дистресса плода.

Помимо гипотензии, осложнениями эпидуральной анестезии являются травма твердой мозговой оболочки, локализованные боли в спине, озноб, редко — неврологические последствия, токсическое действие вводимых препаратов, дыхательная недостаточность и даже смерть матери.

Несмотря на все перечисленные недостатки и осложнения, применение эпидуральной анестезии имеет перспективы в клинике экстрагенитальной патологии и может реально уменьшить частоту операции акушерских щипцов, в частности при сердечно-сосудистых заболеваниях. Другие виды регионарной анестезии (каудальная и паравerteбральная блокада, спинальная анальгезия) применяются для обезболивания родов реже.

## Лекарства и беременность

*Встречаются больные,  
которым мы можем помочь,  
но нет таких, которым мы  
не можем навредить.*  
Артур Блюменфельд

Проблема фармакотерапии во время беременности чрезвычайно сложна и многокомпонентна. Она включает вопросы изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (ЛС) в различные периоды гестационного процесса, особенностей их влияния на материнский организм, проникновения ЛС к эмбриону и плоду, лечебного и токсического действия ЛС на плод, роли плаценты в метаболизме и транспорте ЛС, влияния, в т.ч. побочного, на течение беременности и родов, а также многие другие [3, 42, 90, 147, 174, 209 и мн. др.]. Среди всех этих многочисленных вопросов наиболее острым всегда был и остается вопрос отрицательного действия ЛС на плод [50, 117, 144, 155, 182, 183 и мн. др.].

При назначении медикаментов беременной женщине значение принципа «Noli nocere» становится абсолютным. Если отрицательное (побочное, нежелательное) действие ЛС во всех областях медицины чаще всего имеет обратимый характер, устранимо при отмене или даже снижении дозы, то в акушерстве оно может оказаться фатальным: ребенок, родившийся с медикаментозно обусловленным нарушением внутриутробного развития, будет страдать от него в течение всей жизни. При этом речь идет не только о грубых анатомических (морфологических) дефектах, выявляемых сразу после рождения и чаще всего инвалидизирующих человека, но и о функционально-метаболических нарушениях, психических поведенческих отклонениях, которые могут проявиться в любом периоде постнатального онтогенеза [222, 232, 237, 255].

Неблагоприятное воздействие ЛС на плод может осуществляться в любом сроке беременности. Условно это воздействие в зависимости от периода гестационного процесса и последствий для будущего ребенка подразделяют на эмбриотоксическое, тератогенное и фетоток-

сическое. При этом прогнозировать действительный результат воздействия даже определенного препарата в определенном сроке в каждом конкретном случае очень трудно, поскольку он зависит от многих обстоятельств — генетических особенностей плода (восприимчивость к влиянию), патологии матери (объем распределения ЛС, метаболизм ЛС, проницаемость плаценты), дозы медикамента, одновременного влияния других экзогенных факторов [255, 273, 296].

В «Терапевтическом справочнике Вашингтонского университета» (1998), книге, выдержавшей три десятка переизданий и ставшей одним из самых популярных медицинских руководств для практикующих врачей, так определен принципиальный подход к применению лекарств во время беременности: *«Если это не диктуется крайней необходимостью, следует избегать назначения любых медикаментов в первом триместре беременности и, по возможности, во время второй половины менструального цикла у женщин с сохраненной детородной функцией. На протяжении всей беременности нужно использовать минимум лекарственных средств»*. Как видим, в этой формулировке подчеркнута необходимость особой осторожности в самые ранние сроки беременности, когда возможен наиболее очевидный, тяжелый и драматичный по своим последствиям вариант неблагоприятного воздействия ЛС во время беременности — тератогенное.

Тератогенное (от греч. *teras* — урод, *teratos* — уродство) действие (ТД) лекарств — это способность их нарушать эмбриональный морфогенез, приводя к возникновению пороков развития плода [52, 197]. Обычно под ТД подразумевают влияние ЛС или других ксенобиотиков непосредственно во время беременности. Между тем, причиной тератогенеза (кстати, наиболее частой) могут быть мутации в половых клетках родителей или даже более отдаленных предков, вызванные теми же лекарствами [305]. Таким образом, ТД в этом случае оказывается опосредованным (через мутации) и предшествующим (осуществляется до наступления беременности).

Пренатальный онтогенез после оплодотворения яйцеклетки разделяют на периоды бластогенеза, эмбриогенеза и фетогенеза. Соответственно, патология, возникающая в эти периоды, называется бластопатией, эмбриопатией и фетопатией (рис. 5).

Бластопатии очень редко можно наблюдать у человека, поскольку в течение первых 15 суток после оплодотворения, т.е. на этапе зиготы, бластомеров и бластоцисты пока еще малодифференцированные клетки, во-первых, относительно устойчивы к экзогенным повреждающим воздействиям, во-вторых, все обладают одинаковой чувствительностью. В результате ЛС, если оно эмбриотоксично и дей-

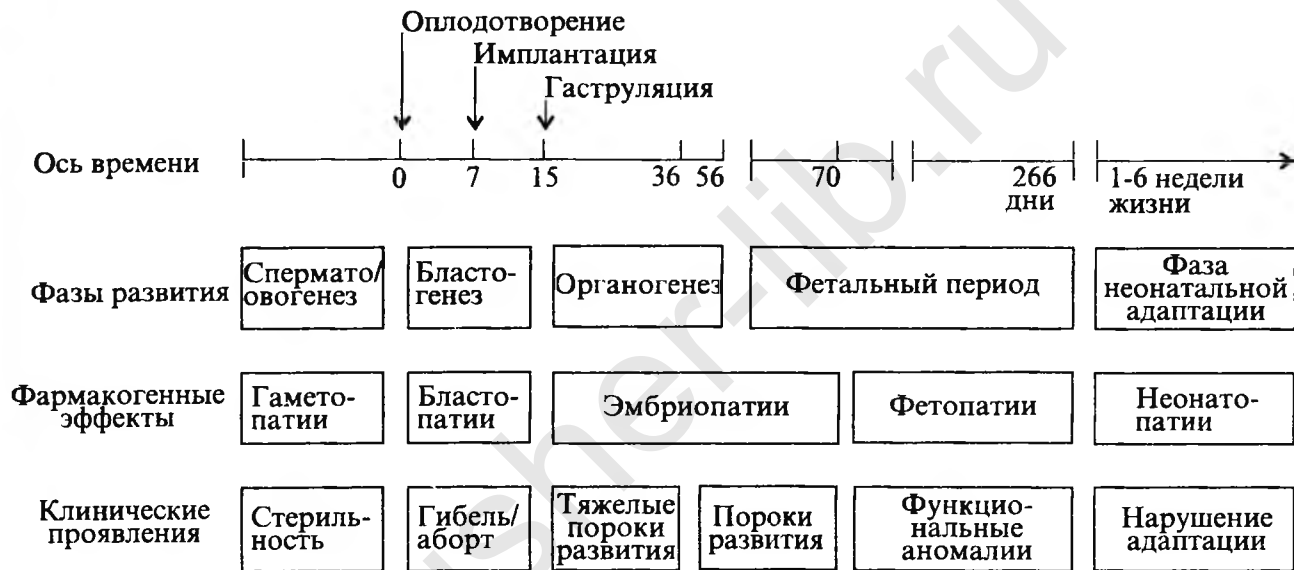


Рис. 5. Фазы внутриутробного развития и возможные побочные эффекты лекарственных средств (по J. Huter, 1981 с коррективами).

Примечание. В период от 56 до 70 дней внутриутробного развития возможны два варианта фармакогенных эффектов — эмбриопатия и фетопатия, причем, более вероятен второй вариант.

ствует в очень большой дозе, приводит к гибели всего зародыша, а не к возникновению пороков его развития. Происходит отторжение поврежденного зародыша, и беременность прерывается, что чаще всего остается незамеченным женщиной, т.к. принимается за очередную менструацию. Можно сказать, что эмбриотоксическое действие ЛС до 4 недель беременности (считая, как это принято акушерами во всем мире, от первого дня последней менструации) осуществляется по принципу «все или ничего» и носит характер эмбриолеального. Таким образом, природа оберегает человека как биологический вид от очень тяжелых уродств и не допускает продолжения беременности дефектным нежизнеспособным плодом.

Способность ЛС оказывать ТД длительное время оставалась незамеченной, и беременных женщин при необходимости лечили без особых опасений. Эффект разорвавшейся бомбы произвела талидомидная трагедия – массовое рождение в конце 50-х – начале 60-х XX века годов в Западной Европе детей с ластообразными конечностями (фокомелия) и другими тяжелейшими однотипными пороками развития. Когда выяснилось, что причиной этих уродств явился прием в I триместре беременности транквилизатора талидомида, стало очевидным, что не все ЛС и не во все сроки беременности безопасны для плода, что необходимо проведение специального тестирования медикаментов на предмет возможного ТД. Человечество не желало больше переживать подобные катастрофы и решительно поручило ученым разработать надежные меры предупреждения негативного влияния ЛС на будущего ребенка. Это дало мощнейший импульс развитию эмбриологии, в частности исследованиям по токсическому влиянию ЛС на плод. Однако человечество ожидало горькое разочарование, и до конца XX столетия ему пришлось пережить еще не одно потрясение. Причем не по вине ученых!

В течение последних четырех десятилетий кардинально пересмотрены и расширены основы тератологии: было открыто явление трансплацентарного канцерогенеза, появилось понятие поведенческого тератогенеза, изменился смысл самого термина «пороки развития», были описаны новые ятрогенные (медикаментозно обусловленные) фетальные синдромы – гидантоиновый, триметиадионовый, варфарининовый, тетрациклиновый и некоторые другие [130, 143, 153, 169, 170, 213, 330 и мн. др.].

Рассмотрим основные теоретические вопросы влияния лекарств на развитие плода и попытаемся ответить на вопрос, почему талидомидная трагедия, явившаяся первой массовой ятрогенной эмбриопатией, не стала последней.

**Эмбриогенез человека.** Внутриутробное развитие начинается с оплодотворения яйцеклетки, образования, таким образом, зиготы и продолжается в среднем 266 дней. Во время уже упоминавшегося периода blastogenesis (см. рис. 5) происходит быстрая сегментация зиготы на бластомеры с последующим образованием морулы (12–16 бластомеров), а затем бластоцисты, которая имплантируется в слизистую оболочку матки на 6–7-й день после оплодотворения (20-й или 21-й день от начала последней менструации). В течение последующих 7–8 дней в зародыше обособляются три слоя (группы клеток), из которых в дальнейшем дифференцируются основные ткани человека: эктодерма (нервная система, эпидермис), энтодерма (пищеварительные железы, эпителий желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей) и мезодерма (кости, мышцы, соединительная ткань, сердечно-сосудистая система). Повторно отметим, что в этот период развивающийся эмбрион очень устойчив к повреждающим воздействиям, и ТД лекарств практически не проявляется. Если же повреждающий фактор очень мощный, например, высокая доза тератогенного ЛС, то зародыш погибает.

С 16–17-го дня от оплодотворения начинается собственно эмбриональный период, во время которого происходит интенсивный органогенез.

**Таблица 9.** Примерные сроки формирования отдельных органов и систем плода человека в эмбриогенезе

Орган, система	Сроки формирования (дни от момента оплодотворения)	
	начало	завершение
ЦНС	17	Продолжается в течение всего внутриутробного периода
Сердце	18	49
Семенники	21	46
Яичники	21	46
Печень	21	36–39
Желудочно-кишечный тракт	21	63
Дыхательная система	21	до 170 (альвеолы)
Глаза	24	40
Верхние конечности	24	56
Нижние конечности	26	56
Лицо	28	70
Почки	35	70
Половые пути		
мужские	45	85–90
женские	49	до 150

генез, а чувствительность к ТД медикаментов наиболее высокая. Различные системы и органы формируются в различные сроки (табл. 9), но к 56-му дню внутриутробного развития (полные 10 недель беременности) у эмбриона уже окончательно сформированы почти все основные органы\*, и он становится плодом. После этого срока продолжается формирование (гистогенез) и созревание лишь центральной нервной системы, органов чувств и половых органов. Приведенные сроки органогенеза имеют принципиально важное значение, поскольку в зависимости от времени действия повреждающего фактора зависит, в каком органе или системе возникнет порок развития. Наиболее грубые тяжелые уродства возникают до 36 суток внутриутробного развития. От 36 до 56 суток еще возможно формирование пороков твердого неба, мочевых путей и половых органов. Развитие истинного дисморфогенеза, т.е. развитие больших анатомических врожденных пороков в более поздние сроки беременности маловероятно [50, 52, 197].

Токсическое воздействие ЛС во время наиболее длительного, продолжающегося до конца беременности фетального (плодового) периода – фетотоксическое действие – может вызывать замедление роста плода, а также морфо-функциональные нарушения отдельных клеточных систем, но не образование специфических пороков развития. Вместе с тем, полностью исключить их нельзя, т.к. развитие органов слуха и зрения, половых органов, особенно женских, занимает значительную часть фетального периода, а нервной системы – весь период до рождения (и продолжается, кстати, в детском возрасте). Именно поэтому ЛС, влияющие на эти органы и системы, потенциально опасны и после 10 недель беременности [155, 238, 244, 255, 256].

**Понятие «порок развития».** По словам моего учителя академика В.В.Фролькиса, *«порой то, что кажется очевидным любому обывателю, очень трудно бывает определить строго научно»*. Действительно, казалось бы совершенно ясно, что такое порок развития. Когда ребенок рождается с «заячьей губой» или с короткими деформированными конечностями, или с отсутствующим анусом, или с дефектом межжелудочковой перегородки, каждый скажет, что мы имеем дело с врожденным пороком развития. А если ребенок родился в срок с очень низкой массой или малой длиной тела, если новорожденный медленно развивается, если у ребенка снижена концентрация внимания, затруднена координация и нарушена способность к обучению, если у него зубы желтого цвета, если у 10-летней девочки развивается

\* 56 дней внутриутробного развития – наиболее частый срок завершения интенсивного органогенеза у плода человека, но иногда этот процесс может продолжаться и позднее – вплоть до 70-го дня (полные 12 недель беременности).

легочная гипертензия, или 16-летний юноша испытывает влечение к представителям своего пола, никто не станет говорить о пороке развития и, тем более, связывать эти проявления с приемом матерью лекарств во время давно закончившейся беременности. Между тем, в каждом из приведенных примеров этиологическим фактором постнатальных нарушений могли быть антенатально применявшиеся лекарства – фторхинолоны, глюкокортикоиды, бензодиазепины, опиаты, тетрациклины, индометацин, эстрогены, катехоламины или препараты, влияющие на их запасы (резерпин) в организме [170, 178, 181–183, 190, 231, 256, 269, 296]. Однако можно ли считать их действие в этом случае тератогенным?

Ответить на этот вопрос мы можем только после того, как определим понятие врожденных пороков развития. Согласно определению ВОЗ, к ним относятся *возникающие в антенатальном периоде развития нарушения структурного, функционального (поведенческого) и биохимического характера*. Соответственно, тератогенными являются ЛС, которые способны вызывать не только «большие» морфологические пороки, но и отдаленные последствия в виде нарушений метаболических процессов, поведенческих реакций, общего развития ребенка.

С нашей точки зрения, такое понимание сути ТД излишне расширено. Получается, что практически любое неблагоприятное действие ЛС на плод может быть определено как тератогенное. Так, нитрофурантоин, применяемый в поздние сроки беременности, может вызывать гемолиз, анемию и гипербилирубинемия у новорожденного, что, конечно, нарушает его адаптацию в неонатальном периоде [145, 159, 337]. Длительное применение опиатов приводит к замедлению соматического развития плода (рождение маловесного для данного срока беременности ребенка) и, что еще более существенно, синдрому отмены у новорожденного (нарушение поведения, гиперреактивность) [68, 182]. Левомецетин, вследствие накопления в необычно высокой концентрации в крови плода (причина – недостаточная детоксикация антибиотика фетальной печенью из-за физиологического недоразвития ферментных систем), приводит к развитию серого синдрома (коллапс, асфиксия, цианоз, метеоризм, рвота) как проявлению собственно токсического влияния лекарства [172]. Такие примеры можно продолжить, однако разве все они иллюстрируют ТД?

Мы не вправе изменять определение ВОЗ, однако хотим обратить внимание на то, что в практических целях при установлении тератогенности ЛС или включении любого агента в специальный Реестр тератогенных факторов (регулярно издается в США) ТД трактуется не



столь широко, а понимается как способность вызывать дисморфогенез, действуя в период внутриутробного формирования соответствующего органа или ткани [305]. Как уже сказано выше, этот период для всех органов, кроме половых и ЦНС, полностью завершается в I триместре беременности. Отрицательное действие ЛС на плод в более поздние сроки, не проявляющееся морфологическим пороком, но приводящее к торможению роста или недоразвитию/функциональной незрелости органов, правильно обозначать как фетотоксическое, но не тератогенное.

«*Тератология поведенческих реакций*». Этот термин, сознательно взятый нами в кавычки, вошел в научную литературу в связи с накоплением данных о том, что Следует подчеркнуть, что речь идет о воздействии ЛС в фетальном периоде, поэтому, исходя из вышеизложенного, считать такое действие тератогенным в нашем понимании термина не следовало бы. Однако, поскольку в данном случае отдаленные последствия антенатального действия ЛС обусловлены их влиянием на ЦНС, а формирование и развитие мозга продолжаются в течение всей беременности, с термином «поведенческая тератология» можно согласиться. Тем более, что специальными исследованиями установлены нарушения не только функций головного мозга, но и его ультраструктуры [52, 182].

Частично поведенческие расстройства в периоде новорожденности и раннем детском возрасте объясняются синдромом отмены. Он характерен для наркотических средств, барбитуратов, транквилизаторов, антидепрессантов, дифенина, применявшихся во время беременности длительно [68].

Отдельно следует остановиться на возможности влияния ЛС на внутриутробную половую дифференцировку головного мозга, которая в значительной степени определяет поведение человека. Примерно до 13–14-й недели мозг плода, независимо от генотипа последнего, развивается по нейтральному типу, что примерно соответствует женскому фенотипу. После этого начинается его дифференцировка, которая в будущем детерминирует половые особенности психики и характера: сексуальное поведение, агрессивность, масса тела, родительское поведение, режим секреции гонадотропинов (циклический, ациклический), продолжительность жизни, стресс-реактивность. При этом речь не идет о первичных и вторичных половых признаках, которые генетически запрограммированы с момента оплодотворения яйцеклетки, когда образовался генотип будущего ребенка — 46XX или 46XY. На процесс половой дифференцировки мозга в мужскую сторону влияют мужские половые гормоны тестикулярной ткани, ко-

торая к 13-й неделе беременности уже функционирует у будущих мальчиков. Однако основную роль в маскулинизации мозга играют не сами андрогены, а их эстрогенные метаболиты, которые образуются непосредственно в гипоталамусе, трансформируясь в катехолэстрогены. Кроме гормонального воздействия, в мужской дифференцировке мозга участвует норадреналин, который в этом случае выступает в качестве химического индуктора дифференциации незрелых нервных клеток. Позднее это приводит к формированию особого «мужского» типа катехоламинергической регуляции секреции гипофизарных гонадотропинов [99]. Процесс половой дифференцировки мозга, завершающийся к 18-й неделе, могут нарушать прогестины, относящиеся к группе 19-норстероидов, кортикостероиды, антиандрогены, эстрогены, катехоламины и средства, влияющие на их синтез или запасы в ЦНС, в частности, симпатолитики. Отметим, что последствия влияния ЛС на половую дифференцировку мозга могут проявляться у лиц обоего пола, но значительно более выражены у мальчиков.

**Трансплацентарный канцерогенез.** Очередной шок медики, а с ними и все человечество, испытали в 1971 г., когда произошла «диэтилстильбэстроловая трагедия». Вернее, в 1971 году трагедия лишь стала очевидной, а произошла она на много лет раньше.

В конце 40-х годов в акушерскую практику вошел нестероидный эстрогенный препарат, производное стильбена — диэтилстильбэстрол (ДЭСЭ). В последующие два десятилетия он приобрел чрезвычайную популярность и использовался для профилактики и лечения едва ли не всех видов акушерской патологии. В США ДЭСЭ стал компонентом стандартов лечения привычного невынашивания и предупреждения кровотечения. На самом деле существенного влияния на частоту аборт, преждевременных родов, поздних гестозов, кровотечений или перинатальную смертность препарат не оказывал, однако он представлялся безвредным, т.к. при его использовании в самые разные сроки беременности, включая I триместр, дети рождались нормальными, с обычными массо-ростовыми показателями. Но когда дети выросли, оказалось, что у девочек и молодых женщин очень часто развиваются злокачественные опухоли влагалища и шейки матки, а также вагинальный аденоматоз (обычно очень редкое заболевание), а у мальчиков и мужчин — кисты придатков яичек, гипоплазия и индурация капсул яичек, тяжелые нарушения сперматогенеза. Представительницы женского пола пострадали больше. Помимо опухолевых процессов у них часто обнаруживались аномалии развития половых органов — гипоплазия и Т-образная форма матки,

стеноз шейки, изменения слизистой влагалища и другие. Тяжелейшая гинекологическая патология у дочерей выявлялась в случаях применения их матерями ДЭСЭ в разные сроки беременности, однако закономерность была четкая: чем в более раннем сроке использовали препарат, тем чаще наблюдались врожденные аномалии развития половых органов.

Наиболее опасное последствие пренатального использования ДЭСЭ – это, конечно, трансплацентарный канцерогенез. До настоящего времени его механизм, как и механизм собственно тератогенного действия препарата, неизвестен. Возможно, определенное значение имеет то, что в процессе биотрансформации ДЭСЭ частично превращается в эпоксиды, способные путем алкилирования образовывать прочные соединения (алкилирование) с активными группами нуклеиновых кислот и других биологически активных веществ.

Диэтилстильбэстроловая трагедия открыла еще один, совершенно неожиданный и непредсказуемый пласт побочного действия лекарств на плод. Стало очевидно, что последствия могут проявляться не сразу после рождения и не через месяц или год, а и через 25 лет. Причем, последствия эти могут быть тяжелее любого врожденного порока.

*Механизмы отрицательного влияния лекарств* изучены недостаточно. Тератогены различной природы по-видимому действуют по-разному, нарушая каждый определенные молекулярно-клеточные звенья процесса эмбриогенеза [50–52, 190, 197, 202, 213, 330 и др.]. Вместе с тем, поскольку в период эмбриогенеза чрезвычайно интенсивно происходит синтез нуклеиновых кислот, белков и липидов, все препараты, ингибирующие биосинтетические процессы, способны вызывать дисморфогенез. Так действует, например, широко известный антибиотик актиномицин D (в клинике не применяется, используется во многих экспериментальных моделях), молекула которого, встраиваясь между цепями нуклеотидов ДНК, препятствует синтезу информационной РНК и таким образом подавляет синтез белка [197].

Определенное сходство развивающегося эмбриона и злокачественной опухоли, заключающееся в интенсивном клеточном делении, делает понятным выраженную тератогенную активность противопухолевых ЛС [178, 197, 213, 305]. Так, пуриновые и пиримидиновые антиметаболиты (6-меркаптопурин, 5-фторурацил, азосерин, тиогуанин и др.) приводят к включению в молекулы ДНК нетранскрибируемых нуклеотидов, что, в свою очередь, ведет к синтезу аномальных нефункциональных белков. Относящийся к этой же группе метот-

рексат является химическим аналогом фолиевой кислоты. Благодаря этому он связывается с ферментом дигидрофолатредуктазой, которая необходима для превращения дигидрофолата в тетрагидрофолат (звено в синтезе нуклеотидов). Таким образом, метотрексат блокирует синтез пурина и пиримидина, а соответственно и ДНК. Алкилирующие препараты (циклофосфамид, триэтилентиофосфамид, хлорамбукол, милеран и др.) резко тормозят деление клеток за счет индуцирования быстрой репарации ДНК, сопровождающейся неправильной заменой нуклеотидов в ее молекуле.

ТД может осуществляться путем влияния на проницаемость лизосомальных мембран и активность лизосомальных ферментов, что, в конечном счете, приводит к активации процессов детерминированной гибели клеток — апоптозу или, напротив, к блокированию последнего. Предполагается, что по этому механизму в период эмбриогенеза могут действовать глюкокортикоиды [50, 52, 231].

Определенное значение в реализации ТД лекарств, вероятно, имеют монооксигеназные ферментные системы, очень рано появляющиеся в тканях эмбриона. Особенно высока их активность в печени, где в 4–6 недель внутриутробного развития они вполне способны к биотрансформации ксенобиотиков. Монооксигеназы переводят легко проникающие через плаценту липофильные неионизированные молекулы в гидрофильные полярные метаболиты, которые плохо проникают через плаценту. Следствием этого является накопление метаболитов в тканях эмбриона. Такой механизм накопления метаболитов в токсичных количествах показан для транквилизаторов — талидомида и хлорзеписа (элениум).

Под влиянием монооксигеназных систем печени из ряда ЛС (барбитураты, фенитоин, ДЭСЭ, бензодиазепины) образуются «реактивные» метаболиты, способные необратимо связываться с молекулами нуклеиновых кислот и белков, нарушая деление клеток и приводя последние к гибели. Некоторые ЛС (рифампицин, фенobarбитал) обладают способностью повышать активность ферментов микросомального окисления печени и тем самым усиливать образование накапливаемых водорастворимых метаболитов.

В ряде случаев ЛС могут оказывать неблагоприятное действие на плод не прямо, а опосредованно, через материнский организм: при резком нарушении маточно-плацентарного кровотока (вазоконстрикторы, антигипертензивные средства, нитраты), нарушениях метаболизма (пероральные гипогликемизирующие препараты) гормонального (глюкокортикоиды, метимазол) или водно-электролитического гомеостаза (диуретики). Натступают изменения в организме

плода. Следует подчеркнуть, что опосредованное влияние ЛС на плод встречается много реже, чем прямое, а возможность опосредованного ТД вообще маловероятна [147, 162, 212, 223, 229, 317].

**Детерминанты действия лекарств.** В большинстве случаев ТД ЛС имеет дозозависимый характер, для каждого ЛС существует определенная пороговая доза, есть прямая связь между тератогенной и эмбриолетальной активностью ЛС. Это утверждение устанавливает наиболее общие закономерности, из которых есть исключения. Так, ТД антифолиевого препарата аминоптерина не проявляет четкой зависимости от дозы: при увеличении в эксперименте на крысах дозы от 0,05 до 0,1 мг/кг процент плодов с врожденными уродствами увеличивается с 3,4 до 12,7%, а повышение дозы до 0,15 мг/кг не приводит к дальнейшему росту частоты поврежденных плодов. Такие известные тератогены, как циклофосфамид и талидомид, являются, по-видимому, беспороговыми, проявляя свое повреждающее действие в минимальных дозах. 4-метилурацил в дозе 3 г/кг вызывает гибель 75% зародышей крыс (резко выраженное эмбриолетальное действие), но не приводит к возникновению у них аномалий развития [197].

Возвращаясь от исключений к правилам, отметим, что зависимость степени повреждающего эффекта от дозы позволяет допустить, что для каждого потенциально тератогенного ЛС можно определить минимальную тератогенную дозу, дозы, которые вызывают аномалии развития у 50% (ТД50) и 100% (ТД100) плодов. Далее, можно установить определенную шкалу доз, в пределах которых ЛС: а) не проявляет тератогенной и эмбриолетальной активности; б) проявляет ТД; в) вызывает гибель зародышей; г) является летальным для материнского организма.

Дозозависимость эмбриотоксического действия ЛС положена в основу схемы оценки выраженности этого действия на экспериментальных животных (табл. 10). Критериями оценки выступают характер выявляемых пороков, величина дозы, при которой отмечается эффект и статистическая значимость результата в сопоставлении с данными «обобщенного» контроля. Выраженность эмбриотоксичности агента определяется комбинацией всех трех критериев.

Одним из важнейших постулатов тератологии до настоящего времени остается утверждение: для возникновения того или иного порока развития основное значение имеет период эмбриогенеза (срок беременности), во время которого действует повреждающий агент — ЛС. Причем, это значение существенно больше, чем значение специфической природы действующего агента. Исходя из этих достаточно подтвержденных экспериментальными и клиническими данными

Таблица 10. Схема оценки выраженности эмбриотоксического действия (приводится по В.М.Запорожану та співавт., 1997)

Характер нарушений		Пороговая доза*	Статистическая значимость результата		
<p><b>А.</b> Множественные или одиночные аномалии с широким поражением систем или органов плодов. Спонтанно такие аномалии встречаются не чаще 0,01% (например, эвентрация, краниорахизис, фокомелия, анофтальмия, расщепление твердого нёба и др.) Эмбриолетальность может достигать 100%</p> <p><b>Б.</b> Множественные или одиночные аномалии с преимущественным поражением отдельных органов. Уровень спонтанного возникновения таких аномалий превышает 0,01% (напр., гидронефроз, крипторхизм, гидроцефалия, 14 ребро и др.) Замедленное развитие плодов (уменьшение массы тела, задержка оксификации скелета) Гематомы и отек подкожной клетчатки Эмбриолетальность</p>		<p><b>Т.</b> Терапевтическая или близкая к ней</p> <p><b>В.</b> Высшая или близкая к ней</p>	<p>1. Статистически значимый, превосходит максимальный уровень «обобщенного» контроля</p> <p>2. Статистически незначимый, но превосходит максимальный уровень «обобщенного» контроля</p> <p>3. Статистически значимый, но не превышает максимальный уровень «обобщенного» контроля</p> <p>4. Статистически незначимый, не превышает максимальный уровень «обобщенного» контроля</p>		
Выраженность эмбриотоксического действия					
Очень сильное	Сильное	Среднее	Слабое	Отсутствует	
АТ1	АВ1 БТ1	АВ2 БВ2	БВ2	БВ3 АВ4 БВ4	

\* В сравнении с параллельным и «обобщенным» контролем лаборатории.

Примечания.

1. А3 невозможно при обычно используемом количестве беременных самок в группе (20).
2. Комбинации Т2, Т3 и Т4 не рассматриваются, т.к. исследование начинают, используя высшую дозу и, соответственно, будут иметь место комбинации В2, В3 и В4.
3. Комбинация А4 невозможна по той же причине, что и А3, но представлена в схеме для обозначения варианта, который дает возможность в повторных исследованиях установить спонтанный характер появления в исследуемых группах единичных плодов с аномалиями типа А.

Таблица 11. Характер дисморфогенеза плода человека в зависимости от сроков действия повреждающих факторов (по В.Крауер et al., 1984)

Срок от момента оплодотворения (дни)	Аномалия развития
24	Анэнцефалия
28	Менингоцеле
27–40	Укорочение конечностей
30	Атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ
30	Атрезия желчного пузыря
34	Транспозиция крупных сосудов
36	Расщепление верхней губы
42	Диафрагмальная грыжа
42	Дефект межжелудочковой перегородки
49–56	Атрезия 12-перстной кишки

представлений, сформировалась концепция о критических периодах, основной особенностью которых является высокая чувствительность эмбриона к действию повреждающих факторов, в том числе тератогенных ЛС. У развивающегося зародыша человека это 15–56 суток внутриутробного развития (4–10 недель беременности), причем в пределах этого периода наиболее опасен в плане возможности тяжелых и даже несовместимых с жизнью аномалий промежуток от 17 до 36 суток [52, 183]. В таблице 11 проиллюстрирована зависимость характера возникающего порока от срока действия повреждающего фактора.

Роль собственно лекарства, его химической структуры в возникновении специфического порока развития устанавливается довольно сложно. С одной стороны, не существует прецедента, чтобы некая аномалия развивалась при воздействии данного ЛС всегда и, напротив, не развивалась бы никогда в его отсутствие. С другой стороны, разные ЛС могут вызывать одинаковые пороки.

И, тем не менее, характер повреждающего фактора имеет очень большое значение. Ведь, как известно, подавляющее большинство ЛС не обладает ТД, а для некоторых из известных тератогенов описаны даже фетальные клинические синдромы, настолько специфичен и узнаваем результат их влияния. Принципиально важным является тот факт, что фатальная чувствительность зародыша к повреждающему (тератогенному) действию не совпадает по времени для разных препаратов. Следовательно, т.н. критический период определяется, прежде всего, спецификой ЛС, его способностью вмешиваться в разные звенья обмена эмбриональных клеток, его тропностью по отношению

к зародышу определенного возраста. Так, талидомид вызывает фокомелию именно на 36-й день внутриутробного развития (50-й день от последней менструации), но другой, пусть и тератогенный, препарат, примененный в этот период, к подобному уродству не приводит.

Убедительным аргументом в пользу роли химической структуры ЛС в специфичности его действия является демонстрация механизма действия. Например, противосудорожные препараты тормозят абсорбцию и утилизацию фолиевой кислоты, а известно, что дефицит последней приводит к возникновению пороков у плода [153, 213]. Для антитиреоидных препаратов характерно развитие зоба у плода, а для гестагенов, обладающих слабым андрогенным действием,— гипертрофия клитора у будущих девочек.

С нашей точки зрения, значение характера ряда ЛС для их тератогенности доказывает и существование *специфических медикаментозно обусловленных фетальных синдромов*. Наиболее известными среди них являются варфариновый, гидантоиновый и триметадионовый, но достаточно типичные повреждения плода вызывают также вальпроевая кислота, тетрациклин, андрогены, несколько менее клинические четкие — аналоги витамина А, разные цитостатики (миелосан, циклофосфамид, метотрексат, аминоптерин), пеницилламин, лития карбонат, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [153, 170, 202, 208, 288, 317, 330 и др.].

**Варфариновая (кумариновая) эмбриопатия** проявляется гипоплазией носа, атрезией хоан, хондродисплазией, атрофией зрительных нервов и слепотой, глухотой, гидроцефалией или микроцефалией, умственной отсталостью. Доказана причинно-следственная связь вышеописанного симптомокомплекса с приемом не прямых антикоагулянтов — производных кумарина между 6 и 9-й неделями беременности [82, 330]. Вместе с тем, следует особо подчеркнуть, что частота возникновения варфариновой эмбриопатии у принимавших варфарин составляет от 16 до 25%. Установлено, что такие компоненты синдрома, как недоразвитие костей носа и точечная хондродисплазия возникают исключительно в случаях приема кумариновых производных в I триместре, а атрофия зрительных нервов, гидроцефалия, глухота и умственная отсталость могут наблюдаться у детей, матери которых принимали ЛС только в II и/или даже в III триместрах. Это наблюдение очень четко демонстрирует, что формирование ЦНС плода не заканчивается до 12 недель беременности, и что тяжелейшие иатрогенные повреждения можно нанести в более поздние сроки.

Механизмы возникновения варфариновой эмбриопатии не до конца установлены. Вероятно, значение имеют 1) собственно ТД ку-



мариновых производных, 2) внутриутробный дефицит витамина К (непрямые антикоагулянты являются антагонистами витамина К) и нарушение, вследствие этого, процессов остеогенеза и 3) возникновение микрогеморрагий в эмбриональном или фетальном периодах.

**Фетальный гидантоиновый синдром** возникает под действием противосудорожного ЛС фенитоина (дифенин, гидантоин). Проявляется он нарушениями развития лица (расширенная плоская и низко расположенная переносица, короткий нос, птоз, широкое расстояние между глазами – гипертелоризм, гипоплазия верхней челюсти, большой рот, выступающие губы, незаращение верхней губы, аномальные ушные раковины, косоглазие), скелета (малый рост при рождении, гипоплазия дистальных фаланг пальцев рук, патологическое развитие большого пальца кистей, искривление ног, незаращение твердого нёба, широкие роднички), гипоплазией ногтей (очень характерный признак описываемого синдрома), пороками сердца, врожденной катарактой и пр. Риск возникновения полной клинической картины гидантоинового синдрома составляет около 10%, однако отдельные признаки встречаются у значительно большего числа детей, матери которых принимали дифенин: нарушение развития большого пальца – 14%, широкая плоская переносица – более 50% и т.д. Треть детей в дальнейшем отстает в физическом и умственном развитии, у них также повышен риск возникновения нейробластом.

Установлено, что развитие гидантоинового синдрома – процесс дозозависимый. Кроме того, имеет значение и длительность приема дифенина женщиной до беременности. Механизм ТД препарата, по-видимому, связан с его способностью ускорять биотрансформацию фолиевой кислоты и снижать т.о. ее содержание в организме, нарушать синтез коллагена, влиять на баланс и метаболизм стероидных гормонов, витаминов D и K. Определенное значение имеет, вероятно, и свойство активировать упоминавшиеся выше монооксигеназные ферментные системы печени плода.

**Триметиадионовый синдром** развивается у 36–80% детей, матери которых принимали противосудорожный препарат триметин. Его проявления – характерные V-образные брови, эпикант, дисфония, недоразвитие и низкое расположение ушных раковин, редкие зубы, расщелина верхнего нёба. Кроме перечисленного, могут встречаться пороки сердца, пищевода, трахеи. Как и при гидантоиновом синдроме, наблюдается отставание в умственном развитии. Механизм ТД триметина пока не установлен.

Помимо дозы, характера ЛС и срока его применения, важным фактором, определяющим ТД, является наследственная предраспо-

## ГЛАВА VI

ложенность или видовые и индивидуальные генетические особенности. Мощнейший человеческий тератоген талидомид обладает слабым ТД у крыс, собак и практически не действует на хомячков. Напротив, нетератогенная для человека ацетилсалициловая кислота вызывает врожденные уродства у мышей и других лабораторных животных. Глюкокортикостероиды, применяемые в ранние сроки беременности, приводят к расщеплению нёба у 1% плодов человека, а обезьяны и крысы высокоустойчивы к ТД кортизона. В то же время, даже небольшие дозы его вызывают врожденное расщепление нёба у потомства мышей.

Роль генотипа в чувствительности к ТД лекарств показана не только на разных видах животных, но на разных линиях одного и того же вида, а также на представителях разных рас и даже национальностей человека.

Хорошо известны различия индивидуальной чувствительности к ТД у человека: при использовании многим женщинами одинаковой дозы ЛС в одни и те же сроки беременности пороки развития регистрируются лишь у небольшой части новорожденных. По-видимому, это явление обусловлено генетически детерминированными особенностями путей и скорости метаболизма ЛС, интенсивности процессов детоксикации и элиминации самого ЛС и образующихся токсических метаболитов [50, 52].

Теперь, проанализировав вышеизложенное, мы можем ответить на вопрос «почему же после талидомидной трагедии ученым не удалось предотвратить новые, и человечеству довелось пережить «диэтилстильбестроловый шок», познать варфариновую эмбриопатию и т.д.?». Причин несколько. Во-первых, как мы уже знаем, из-за различий видовой чувствительности перенос на человека результатов исследований на животных весьма затруднителен и может приводить к ошибкам. Во-вторых, ни в одном эксперименте нельзя изучить отдаленные последствия, наступающие через 20 и более лет. В-третьих, влияние ЛС на психическую сферу и особенности поведения – это также сугубо человеческий раздел тератологии, практически не моделируемый в лаборатории. В-четвертых, на реализацию ТД лекарства влияет множество разнообразных средовых факторов, которые постоянно изменяются. В-пятых, существуют лекарства, которые женщина должна принимать постоянно: больная эпилепсией не может отказаться от противосудорожной терапии, а при искусственном клапане сердца – от антикоагулянтной. Если стремиться полностью исключить риск формирования эмбриопатии у больной, постоянно принимающей эти препараты, то следует рекомендовать ей не быть

матерью. Именно из-за того, что больные женщины исключали для себя такую возможность, врачи столь подробно узнали влияние на плод кумариновых производных, дифенина, триметина, вальпроевой кислоты и других «обязательных» медикаментов. И, наконец, как уже отмечалось, существенно изменилось само понятие порока развития, что требует принципиального изменения подхода к определению критериев ТД лекарств.

Однако жизнь продолжается, несмотря на несовершенство наших знаний. Люди влюбляются, женятся, заводят детей, а во время беременности принимают лекарства. Поэтому врачи, с учетом уже известных фактов, определяют подходы к применению разных ЛС у беременных. Так, в 1980 году Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) было введено распределение ЛС на категории в зависимости от степени риска и уровня неблагоприятного влияния на плод, в первую очередь тератогенного.

Система деления лекарств, применяемых при беременности, на категории в зависимости от их опасности для плода оказалась очень удобной и полезной в практическом отношении. Хотя FDA предложило эту систему для характеристики, в основном, тератогенного действия, довольно скоро ее смысл был расширен и на другие виды отрицательного влияния медикаментов на плод. Это сделало систему более универсальной – позволяющей оценивать опасность и тех лекарств, которые дают более тяжелые последствия в поздние сроки беременности. Мы внесли некоторые коррективы в формулировки определений категорий ЛС и предложили для них свои названия. Представляем классификацию FDA с нашими коррективами.

**КАТЕГОРИЯ А.** На основании исследований на животных и полноценных контролируемых клинических испытаний установлено, что препарат безвреден для плода как в I триместре, так и в более поздние сроки беременности. Безопасные лекарственные средства, могут применяться без ограничений в любые сроки беременности.

**КАТЕГОРИЯ В.** Экспериментальные исследования не выявили тератогенного или иного характера повреждающего действия на плод, но достаточных клинических наблюдений пока нет, либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали препарат. Условно безопасные лекарственные средства, могут применяться во время беременности по соответствующим показаниям.

**КАТЕГОРИЯ С.** У животных установлено тератогенное или другого характера неблагоприятное (токсическое) влияние на плод, кон-

**Таблица 12. Лекарственные средства, абсолютно противопоказанные во время беременности (категория X)**

Лекарства	Последствия для плода
Аминоптерин*	Множественные аномалии, постнатальная задержка развития плода, аномалии черепно-лицевого отдела, смерть плода
Андрогены*	Маскулинизация плода женского пола, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы
Диэтилстильбэстрол*	Аденокарцинома влагалища, патология шейки матки, патология пениса и яичек
Мизопростол**	Синдром Мебиуса, возможно другие аномалии развития плода
Дисульфирам**	Спонтанные аборт, расщепление конечностей, косоплоскость
Эрготамин**	Спонтанные аборт, симптомы раздражения ЦНС
Эстрогены**	Врожденные пороки сердца, феминизация плода мужского пола, аномалии сосудов
Ингаляционные анестетики**	Спонтанные аборт, пороки развития
Йод 131	Зоб, гипотиреоз, кретинизм
19-норстероиды	Маскулинизация плода женского пола, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение
Хинин**	Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода
Талидомид*	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-кишечного тракта
Триметадион*	Характерное лицо (V-образные брови и низко посаженные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития
Ретиноиды (изотретиноин*, этретинат*)	Аномалии конечностей, лицевого отдела черепа, пороки сердца, ЦНС (гидроцефалия, глухота), мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин. Отставание умственного развития (>50%)

Здесь и в табл. 13: \* – тератоген, \*\* – вероятный тератоген

*Примечание. Если указана группа препаратов, считается, что данное побочное действие присуще всем представителям, если дополнительно в скобках указаны конкретные ЛС, значит для других представителей группы такое действие не характерно или не установлено.*

**Таблица 13.** Лекарственные средства, применение которых во время беременности связано с высоким риском (категория D)

Лекарства	Последствия для плода
<p><b>Антибиотики</b></p> <p><i>Тетрациклины*</i></p> <p><i>Аминогликозиды (кроме гентамицина)</i></p> <p><i>Гризеофульвин</i></p> <p><i>Фторхинолоны</i></p> <p><i>Хлорамфеникол</i></p>	<p>Дисколорация зубов (коричневая окраска), гипоплазия зубной эмали, нарушение роста костей</p> <p>Врожденная глухота, нефротоксический эффект</p> <p>При применении в I триместре siamose близнецы (очень редко)</p> <p>Артропатии</p> <p>Агранулоцитоз, грей-синдром в неонатальном периоде (подробности в тексте)</p>
<p><b>Антидепрессанты</b></p> <p><i>Лития карбонат*</i></p> <p><i>Трициклические</i></p> <p><i>Ингибиторы MAO</i></p>	<p>Врожденные пороки сердца (1:150), особенно часто аномалия Эбштейна, аритмии сердца, зоб, угнетение ЦНС, гипотензия, неонатальный цианоз</p> <p>Нарушения со стороны органов дыхания, тахикардия, задержка мочи, дистресс-синдром новорожденного</p> <p>Замедление развития плода и новорожденного, нарушения поведенческих реакций</p>
<p><b>Кумариновые производные*</b></p>	<p>Варфариновая (кумариновая) эмбриопатия (подробности в тексте)</p>
<p><b>Индометацин</b></p>	<p>Преждевременное закрытие артериального протока, легочная гипертензия, при длительном применении – замедление роста, нарушение сердечно-легочной адаптации (более опасен в III триместре беременности)</p>
<p><b>Противосудорожные средства</b></p> <p><i>Фенитоин*</i></p> <p><i>Вальпроевая кислота*</i></p> <p><i>Фенобарбитал</i></p>	<p>Гидантоиновый фетальный синдром (подробности в тексте)</p> <p>Расщепление позвоночника, расщепление нёба, нередко дополнительные малые аномалии – гемангиомы, паховая грыжа, расхождение прямых мышц живота, телеангиэктазии, гипертелоризм, деформация ушных раковин, замедленное развитие</p> <p>Угнетение ЦНС, понижение слуха, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия</p>

Лекарства	Последствия для плода
Ингибиторы АПФ**, блокаторы рецепторов ангиотензина II	Маловодие, гипотрофия плода, контрактуры конечностей, деформация лицевого черепа, гипоплазия легких, иногда антенатальная гибель плода (более опасны во второй половине беременности)
Резерпин	Гиперемия слизистой носа, гипотермия, брадикардия, угнетение ЦНС, летаргия
Противомалярийные средства (хлорохин, хлоридин)	Понижение слуха
Противоопухолевые средства*	Множественные уродства развития, замершая беременность, задержка внутриутробного роста плода
Антитиреоидные средства*	Зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы
Производные сульфонилмочевины**	Часто различные пороки развития (не доказано), гипогликемия, гипербилирубинемия в неонатальном периоде
Производные бензодиазепина (диазепам, флоразепид)	Депрессия, сонливость в неонатальном периоде (вследствие очень медленной элиминации). Редко – пороки развития, напоминающие алкогольный фетальный синдром, врожденные пороки сердца и сосудов (не доказано)
Витамин А в дозе > 10 тыс МЕ/сут*	Пороки сердца и сосудов, дисморфизм ушных раковин и др. (подобно ретиноидам – см. табл. 4)
Витамин D в большой дозе	Кальцификация органов
Пеницилламин**	Вероятны дефекты развития соединительной ткани – задержка развития, патология кожи, варикозное расширение вен, ломкость венозных сосудов, грыжи

тролируемые клинические испытания не завершены или не проводились, либо в клинических наблюдениях отмечено отрицательное воздействие препарата, однако польза применения его наверняка превышает риск. Потенциально опасные лекарственные средства, могут ограниченно применяться у беременных, если невозможно найти адекватную альтернативу.

**КАТЕГОРИЯ D.** Тератогенное или другого характера выраженное неблагоприятное действие на плод установлено как в эксперименте, так и в клинике. Применение во время беременности определено связано с риском, который, однако, может быть ниже, чем ожидаемая польза. Опасные лекарственные средства, могут использоваться во время беременности только по жизненным показаниям. Больная должна быть обязательно проинформирована о возможных последствиях.

**КАТЕГОРИЯ X.** Тератогенное действие или иного характера влияние препарата с тяжелыми последствиями для плода доказано в эксперименте и клинике. Риск применения во время беременности безусловно превышает возможную пользу. Вредные лекарственные средства, категорически противопоказаны беременным и женщинам, которые могут забеременеть.

Учитывая, что наибольшую опасность для плода представляют ЛС двух последних групп, приведем полный перечень известных на сегодня препаратов категорий X и D. Врачи, которые лечат беременных женщин, могут руководствоваться ими в своей практической работе, помня, что к категории X (табл. 12) отнесены ЛС, потенциальный риск которых выше пользы, независимо от характера их побочного действия — эмбриолетальное, тератогенное или тяжелое фетотоксическое. К категории D (табл. 13), также независимо от характера проявлений побочных эффектов, отнесены ЛС с доказанным отрицательным влиянием на плод, однако риск этого влияния может быть ниже пользы. Таким образом, потенциально тератогенные лекарства представлены в обеих таблицах и, с учетом особой важности последствий именно ТД, выделены звездочкой. Отметим, что окончательно установлена роль в жизнедеятельности человека около 40 тератогенов, причем медикаментов среди них менее половины.

Итак, *noli nocere!* Нарушение этого основополагающего принципа лечебной медицины имеет неодинаковую цену у разных контингентов больных. Когда речь идет о возможном ТД лекарств, цена возможных последствий слишком высока. Автор надеется, что изложенное выше позволит практикующим врачам во многих случаях избежать тех ошибок, за которые непомерно высокую цену пришлось бы заплатить их больным.

## Особенности взаимоотношений врача и больной в клинике экстрагенитальной патологии беременных

*Завтра, как и сегодня будут больные.  
Завтра, как и сегодня понадобятся врачи.  
Как и сегодня, врач сохранит свой сан жреца,  
а вместе с ним и свою страшную,  
все возрастающую ответственность.*

Андре Моруа

Профессиональная деятельность врача регламентируется не только, и даже не столько законодательно-правовыми актами, сколько особым кодексом принятых морально-этических норм, наиболее полно и глубоко сформулированных Гиппократом около двух с половиной тысяч лет назад в своей знаменитой «Клятве». Эти морально-этические нормы обязательны для всех, кто избирает своей профессией врачевание, делая это добровольно и осознанно.

Врач несет ответственность перед своей совестью, перед своими коллегами и перед своими пациентами. Ответственность врача чрезвычайно высока во всех областях медицины, но все-таки особенно в акушерстве, где он отвечает одновременно за два здоровья и две жизни. При этом все действия врача гармоничны и непротиворечивы: то, что идет на пользу матери естественным образом оборачивается пользой для будущего ребенка. Это утверждение теряет справедливость в клинике экстрагенитальной патологии беременных – самом драматичном разделе акушерства, где интересы беременной женщины и ее плода могут не совпадать, а взаимоотношения врача и пациентки многократно усложняются.

По словам И.Гете, «Самое изумительное из того, что создала природа – это личность человека». Одним из обязательных условий гармоничности и целостности личности, ее неотъемлемым, данным от рождения правом является родительство. Лишение женщины права на материнство по всем моральным нормам приравнивается к прес-



туплению против личности. Недаром в клятве Гиппократы подобное деяние стоит в одном ряду с лишением человека жизни: *«Я не дам никому просимого у меня смертельного средства и не покажу пути для подобного замысла; точно так же я не вручу никакой женщине абортивного пессария»*.

В клинике экстрагенитальной патологии беременных врач нередко поставлен в условия, когда он должен предлагать и даже настаивать на прерывании беременности в связи с ее высоким риском для здоровья женщины. И тут возникает сразу две проблемы. Во-первых, врач, руководствуясь действующими инструктивно-методическими документами (нередко, давно устаревшими, потому что медицина сейчас развивается значительно быстрее, чем обновляются утвержденные Минздравом документы) и формально поступая правильно, тем не менее, не может абсолютно точно оценить действительный риск предстоящей беременности для данной больной. Мы провели опрос женщин, которые в течение 2000 и 2001 годов благополучно родили и выписались с живыми детьми из отделения внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины. Оказалось, что в 21,6% случаев им по месту жительства предлагали прерывание беременности по медицинским показаниям до 12 недель, а в 14,8% — в более поздние сроки! А ведь эти женщины доносили беременность и родили, следовательно, прерывание им предлагали необоснованно. Отказ больных зачастую сопровождался неэтичными (по самым мягким оценкам) заявлениями медиков в их адрес и даже угрозой неоказания в дальнейшем медицинской помощи (наблюдение, госпитализация для лечения, родоразрешение) в данном, в большинстве случаев территориальном, лечебном учреждении. Но самое страшное, что кого-то врачи на самом деле уговорили лишиться беременности, хотя она была допустима.

И второе. Перечень противопоказаний к вынашиванию беременности зависит от уровня и специализации того учреждения здравоохранения, которое будет осуществлять наблюдение и ведение беременной женщины. Очевидно, что при условии оказания помощи в специализированном центре беременность может быть допустима у тех больных, которым она категорически противопоказана в условиях наблюдения на ФАПе и родоразрешения в районном родильном доме. В настоящее время высококвалифицированная и специализированная помощь беременным с экстрагенитальной патологией часто оказывается недоступной по сугубо экономическим причинам: больные не в состоянии ездить в другой город (область), длительно находиться там, оплачивать необходимые современные медикаменты и т.д. Тем более

они не в состоянии оплатить такие дорогостоящие виды медицинской помощи, как имплантация постоянного двухкамерного водителя ритма, баллонная вальвулопластика, установка кава-фильтра и многие другие, потребность в которых в сегодняшней клинике экстрагенитальной патологии беременных очень значительна.

Есть и другая сторона этой проблемы, лежащая исключительно в плоскости этики взаимоотношений врача и беременной и врачей между собой. Когда Амбруаз Паре стал придворным врачом короля Карла IX, тот спросил его: «*Надеюсь, короля ты будешь лечить лучше, чем бедняков?*». На это знаменитый хирург ответил: «*Нет, Ваше величество, это невозможно. Бедняков я лечу так же тщательно, как и королей*». Для врача должна существовать только болезнь человека. Именно характером и тяжестью болезни должны определяться все действия врача. Собственные, в том числе экономические, интересы последнего не должны никоим образом влиять на его отношение к больному. К сожалению, при нынешних унижительных условиях оплаты своего труда врачи нередко рассматривают больную как источник материальных средств для более достойного существования или даже просто выживания. В итоге врачи, во что бы то ни стало, стремятся собственными силами наблюдать, лечить, оперировать больных, а в случае с беременными – родоразрешать, несмотря на то, что в интересах больных, возможно, было бы правильное делать это в другом лечебном учреждении. В этой ситуации наиболее пострадали беременные с экстрагенитальной патологией, которые чаще других нуждаются в дополнительных консультациях, специальных методах обследования и лечения, родоразрешении в специализированном акушерском стационаре. Именно поэтому в последние 12 лет значительно уменьшилось число беременных, направляемых из областей Украины в Институт педиатрии, акушерства и гинекологии, и число вызовов по санитарной авиации, происходят и другие крайне негативные процессы. Конечно, оправдать врачей, которые руководствуются не исключительно интересами больных, нельзя, но и ставить их в условия, которые способствуют столь массовым нарушениям норм врачебной морали тоже не следовало бы.

Относительно новая медико-этическая проблема возникла с появлением частных медицинских учреждений, получивших право наблюдать беременных женщин. В такие клиники обычно приходят женщины из обеспеченных семей, которые в состоянии оплачивать очень дорогие медицинские услуги. Как правило, эти женщины доверяют врачам и дисциплинированно выполняют все их назначения. В этой ситуации чрезвычайно важно, чтобы интересы врачей (клиники

в целом) полностью совпадали с интересами пациенток. Но сегодня, когда пациентка платит за каждый анализ и каждую процедуру, клинике выгодно назначать как можно больше обследований и других вмешательств. Соблазн этот настолько велик, что практически все обратившиеся в частные клиники обследованы в объеме, значительно превышающем рекомендованный приказами МЗ Украины. Избыточное обследование, вредное, казалось бы, только для кошелька женщины, в действительности имеет и другое очень серьезное последствие — выявление мнимой или «лабораторной» патологии. А это влечет назначение лечения, что в случае с беременной женщиной становится особенно опасным. Совсем скверно, если врач материально заинтересован в назначении определенных лекарств или «совершенно безвредных» биологически активных добавок. Как примирить эту заинтересованность с врачебной этикой?

Приведу очень яркий пример, иллюстрирующий значение и масштабность вышеописанной проблемы. В одной частной киевской офтальмологической клинике по договоренности с частной женской консультацией осматривались все беременные, наблюдавшиеся последней. В подавляющем большинстве беременные не страдали нарушением зрения и направлялись к окулисту в порядке профилактического осмотра. Однако при обследовании в клинике с помощью современной дорогостоящей аппаратуры у всех женщин оказалась периферическая дегенерация сетчатки. 100% патологии! Причем патологии, «требующей обязательного вмешательства с помощью эксимер-лазерных технологий», которыми владеет эта офтальмологическая клиника. И непременно «сейчас, во время беременности, иначе нельзя будет рожать через естественные родовые пути»!

А может быть, действительно все эти женщины нуждались в лазеркоагуляции сетчатки, вмешательстве эффективном, безболезненном, допустимом и широко применяемом во время беременности? Автор в нескольких случаях проверил это, обратившись к высококвалифицированным специалистам университетской офтальмологической клиники, которые не знали о заключении своих коллег — «частников». Как выяснилось, все женщины могли абсолютно безопасно рожать естественным путем, что и произошло к моменту написания этих строк.

В этом отвратительном примере поражает откровенность, неприкрытость стремления частной медицинской клиники к наживе за счет беременных женщин. Врачей не смущало, что патологию, требующую специализированной помощи, они диагностировали в 100% случаев. Не смущало также то, что женщины во всем мире, в том числе в

г.Киеве, рожали без ущерба для своего здоровья и до появления эксимер-лазерных технологий, и до организации их клиники... Что тут скажешь? Остается надеяться, что частные клиники станут также подконтрольны органам здравоохранения как государственные. А пока ими плотно интересуется лишь налоговая администрация. Но финансовый ущерб — отнюдь не самое опасное последствие медицинской деятельности. Уверен, что множество женщин во время беременности перенесли необоснованные вмешательства за собственные деньги, множество отказавшихся от них родоразрешены по заключению окулистов путем кесарева сечения.

Выходом из такого положения было бы внедрение стандартов оказания медицинской помощи, основанных на данных доказательной медицины. Эти стандарты должны четко регламентировать показания ко всем инвазивным вмешательствам и быть обязательными для всех врачей и клиник. Тогда не возникнут ситуации, подобные описанной выше, и пациенты будут защищены от неоправданных и небезразличных для их здоровья действий врачей.

Особенностью взаимоотношений врача и больной в клинике экстрагенитальной патологии беременных является неоднозначное отношение к невынашиванию. Как хорошо известно, угроза прерывания беременности существенно чаще наблюдается при сердечно-сосудистой патологии, болезнях печени, сахарном диабете, гломерулонефрите и многих других заболеваниях. Долг акушера-гинеколога — лечить это осложнение, как и любое другое осложнение беременности. Однако, если настоящая беременность угрожает здоровью, а быть может и жизни больной, если ей настоятельно предлагали прервать беременность, а ранее рекомендовали проводить контрацепцию, но она не согласилась с врачами? Разумеется, в этом случае проведение сохраняющей терапии объективно может идти во вред больной. Врач должен воздержаться от лечения, но ведь больная может настаивать на нем. Этот очень сложный вопрос должен быть законодательно урегулирован.

Пожалуй, ни один специалист хирургического профиля не сталкивается столь часто с требованием операции, как акушер-гинеколог с требованием кесарева сечения. Проблема излишне частого, необоснованного абдоминального родоразрешения лежит, к сожалению, не только в медицинской профессиональной плоскости. Нежелание врачей терпеливо и тактично объяснить преимущества родов через естественные родовые пути, отсутствие воли и согласие идти на поводу у женщины, а также боязнь риска приводят к росту частоты этой операции. Однако расплачиваться своим здоровьем, в конечном счете,

приходится женщинам, т.к. многочисленные послеродовые осложнения, тромбоз эмболия, анемия, обострение хронических заболеваний после кесарева сечения встречаются в 3,5–4 раза чаще, чем после естественных родов. Особую остроту приобрела эта проблема в клинике экстрагенитальной патологии беременных. Многократно доказано, что кесарево сечение при подавляющем большинстве хронических (а тем более острых) болезней не является наиболее щадящим способом родоразрешения. Больным простительно не знать этого, а вот то, что этого не знают врачи женских консультаций, очень плохо. А они не только этого не знают, но искренне верят, что творят благо, «морально подготавливая» больных к оперативному родоразрешению. Мы провели специальный опрос беременных с различными видами экстрагенитальной патологии, поступивших для родоразрешения в наше отделение. Оказалось, что почти в 40% (!) случаев участковые акушеры-гинекологи «настраивали» их только на кесарево сечение, которое в действительности было не показано. Считаем такую «подготовку к родам» не только не соответствующей нормам врачебной деонтологии, коллегиальности, но и крайне вредной для больных, поскольку у них не формируется соответствующая доминанта, в результате чего родовой акт может протекать хуже.

Во взаимоотношениях врача и больной с экстрагенитальной патологией есть еще целый ряд существенных особенностей. Медикаментозное лечение, показанное женщине, далеко не всегда бывает полезно для плода. Нередко оно явно вредно, однако необходимо для матери в связи с основным заболеванием: непрямые антикоагулянты у больных с искусственными клапанами сердца, глюкокортикоиды при системных заболеваниях соединительной ткани, антиконвульсанты при эпилепсии и т.д. Степень индивидуального риска для плода в каждом случае оценить невозможно, поэтому единственным выходом представляется скрупулезное и в то же время доступное информирование больной о потенциальных последствиях ее лечения для ребенка.

Особое значение в клинике экстрагенитальной патологии имеют соблюдение врачебной тайны, психологические аспекты взаимоотношений с беременными, ответственность врача за ненадлежащее лечение, врачебные ошибки. Вопросы, возникающие каждодневно, нестандартны и сложны. Однако от правильных ответов зависят судьбы слишком многих людей, поэтому к ним нельзя относиться поспешно и без должной ответственности. Долг велит.

## Послесловие

Книг, посвященных экстрагенитальной патологии беременных, мало, но нельзя сказать, что их нет. Когда я читал эти книги, то был удивлен, что ни в одной из них нет главы, посвященной общим вопросам этой интегральной клинической дисциплины. Ни в одной из них не представлена систематизация многочисленных и слишком разнообразных экстрагенитальных заболеваний, не очерчен круг наиболее существенных вопросов, которые должны решать специалисты экстрагенитальной патологии, не описаны общие принципы ведения и родоразрешения беременных с экстрагенитальной патологией. Казалось бы, логично перед изложением материала по конкретным болезням или классам болезней поместить вводную главу, которая давала бы читателю представление о том, что же такое клиника экстрагенитальной патологии беременных, и в чем ее особенности. Но ни в одной книге я этого не нашел. Поэтому попробовал сам написать «Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных». Насколько это удалось, судить читателю.

## Список сокращений

**АКТГ** – адренотропный гормон

**АлАТ** – аланинаминотрансфераза

**АсАТ** – аспаратаминотрансфераза

**АЧТВ** – активированное частичное  
тромбопластиновое время

**ВИЧ** – вирус иммунодефицита человека

**ГТП** – глутамилтранспептидаза

**ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота

**ДЭСЭ** – диэтилстильбэстрол

**кат** – катал (моль/с)

**ЛС** – лекарственные средства

**РНК** – рибонуклеиновая кислота

**СН** – сердечная недостаточность

**СОЭ** – скорость оседания эритроцитов

**ТД** – тератогенное действие

**ФВ** – фракция выброса

**ФК** – функциональный класс

**ЦНС** – центральная нервная система

**ЭКГ** – электрокардиография

**ЭхоКГ** – эхокардиография

## Литература

1. Абрамченко В.В. Перинатальная фармакология.— Санкт-Петербург: Logos, 1994.— 178 с.
2. Абрамченко В.В. Активное ведение родов.— Санкт-Петербург: Спец. лит., 1997.— 667 с.
3. Абрамченко В.В. Фармакотерапия беременности, родов и послеродового периода.— Санкт-Петербург: СОТИС, 2003.— 384 с.
4. Абрамченко В.В., Ланцев Е.А. Кесарево сечение.— Санкт-Петербург: Медицина, 1991.— 147 с.
5. Абрамченко В.В., Башмакова М.А., Коржов В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии: Руководство для врачей.— Санкт-Петербург: Спец. лит., 2001.— 289 с.
6. Акушерство: Справочник Калифорнийского университета (пер. с англ.)/Под ред. К.Нисвандера, А.Эванса.— Москва: Практика, 1999.— 703 с.
7. Арбатская И.Ю. Сахарный диабет I типа и беременность//Фарматека.— 2002.— №5.— С. 30–35.
8. Баскаков П.М. Медико-соціальні аспекти оптимізації кесарева розтину//ПАГ.— 1998.— №3.— С. 76–78.
9. Безнощенко Г.Б., Дроздов В.Н., Неверовский О.А. Желтухи и беременность//Вестн. Росс. Асс. акуш.—гин.— 1995.— Т.1, №4.— С. 67–71.
10. Бронхіальна астма та вагітність. Діагностика, профілактика, лікування, принципи ведення і розродження: Методичні рекомендації/Медведь В.І., Мелліна І.М., Дикусарова С.М.— К.: МОЗ України, 2000.— 34 с.
11. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Репродуктивные потери.— Москва: Триада X, 1997.— 188 с.
12. Бурков С.Г. Клиническое течение, диагностика и лечение язвенной болезни у женщин в период беременности//Русс. мед. журн.— 1997.— Т.5, №12.— С. 774–776.
13. Бурумкулова Ф.Ф., Герасимов Г.А. Заболевания щитовидной железы и беременность//Пробл. эндокринолог.—1998.— Т.44, №2.— С. 27–32.



14. Ванина Л.В. Беременность и сердечно-сосудистая патология.— Москва: Медицина, 1991.— 224 с.
15. Венцківський Б.М., Запорожан В.М., Сенчук А.Я. Гестози вагітних: Навчальний посібник.— К.: Аконіт, 2002.— 112 с.
16. Варламова Т.М. Гастроинтестинальные гормоны в норме и при беременности//Тер. арх.— 1996.— №2.— С. 72—75.
17. Вернигородский В.С., Вдовиченко Н.Н. Современные проблемы сахарного диабета и беременности.— Винница, 2003.— 128 с.
18. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Кривцова Е.В., Волохова Р.Ю. Неотложные экстрагенитальные состояния у беременных и их лечение на догоспитальном этапе//Международ. мед. журн.— 2004.— №1.— С. 80—87.
19. Воробьев А., Городецкий В., Панченков Н. и др. Можно ли снизить материнскую смертность в России?//Врач.— 1999.— №2.— С. 4—7.
20. Галина Т.В., Костин И.Н., Левантовская И.Н., Кузнецова О.А. Исход беременности и родов в зависимости от клинического течения сахарного диабета//Вестн. Росс. ассоц. акуш.—гинекол.— 1999.— №1.— С. 87—91.
21. Голяновський О.В., Сенчук А.Я., Мельник В.П. та ін. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з активним туберкульозом легень//Вісн. Асоц. акуш.—гинекол. України.— 1999.— №5—6.— С. 60—64.
22. Грищенко В.И., Щербина Н.А., Липко О.П. и др. Течение беременности и родов при экстрагенитальных заболеваниях.— Харьков, 1992.— 191 с.
23. Грищенко В.И., Щербина Н.А. Показания к кесареву сечению//Международ. мед. журн.— 1998.— №4.— С. 62—66.
24. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии.— Москва: Русфармамед, 1996.— 140 с.
25. Гутман Л.Б. Актуальні питання екстрагенітальної патології вагітних//ПАГ.— 1992.— №1.— С. 55—56.
26. Гутман Л.Б. Сердечно-сосудистая патология и беременность//Неотложное акушерство.— К.: Здоров'я, 1994.— С. 142—164.
27. Гутман Л.Б. Ревматические пороки сердца и беременность//Экстрагенитальная патология и беременность.— К.: Техніка, 1996.— С. 14—18.
28. Гутман Л.Б. Развитие основополагающих идей Н.Д.Стражеско в области кардиологии и ревматологии//Сучасні проблеми кардіології і ревматології — від гіпотез до фактів.— К., 2001.— С. 33—35.
29. Гутман Л.Б., Лукьянова И.С. Сердечная недостаточность у беременных — одна из ведущих причин материнской и перинатальной па-

- тологии и смертности//36. наук. праць Асоц. акуш.-гінекол. України.— К., 2001.— С. 190—194.
30. Гуца А.Л. Непроходимость кишечника у беременных//Непроходимость кишечника.— Новосибирск, 1993.— С. 62—64.
31. Давыдов С.Н., Аничкова З.Я., Смородинова Л.В. Беременность и роды при коарктации аорты//Беременность и роды при заболеваниях сердца.— Ленинград, 1987.— С. 31—35.
32. Данилко В.О. До питання про значення антитиреоїдного аутоімунного процесу для перебігу та закінчень вагітності при цукровому діабеті//Вісн. наук. досліджень.— 2004.— №2.— С. 132—134.
33. Деев А.С., Буршинов А.О. Опухоли головного мозга и беременность//Росс. вестн. перинатол. и педиат.— 1994.— №1.— С. 15—18.
34. Діагностика, лікування та профілактика пневмоній у вагітних: Методичні рекомендації/Медведь В.І., Мелліна І.М., Туманова Л.Є. — К.: МОЗ України, 2001.— 36 с.
35. Довлатян А.А., Морозов Д.В. Оперативное лечение гнойно-деструктивных форм острого пиелонефрита у беременных//Урол. и нефрол.— 1996.— №6.— С. 19—23.
36. Дубоссарська З.М., Дубоссарська Ю.О., Жержова Т.А. та ін. Акушерські і перинатальні проблеми TORCH-інфекції/За ред. З.М.Дубоссарської, А.Я.Сенчука.— К.: Мета, 2003.— 134 с.
37. Дядык А.И., Багрий Л.В., Яровая Н.Ф. Инфекции мочевыводящих путей при беременности//Укр. химиотерапевт. журн.— 2000.— №4.— С. 61—65.
38. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные.— Санкт-Петербург: Спец. лит., 1996.— 270 с.
39. Експериментальне вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів: Методичні рекомендації/Бишовець Т.Ф., Даниленко В.С., Матвієнко А.В. та ін.— Київ, 2000.— 40 с.
40. Елисеев О.М. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных.— Москва: Медицина, 1994.— 320 с.
41. Елисеев О.М., Шехтман М.М. Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек.— Ростов-на-Дону: Феникс, 1997.— 639 с.
42. Зайченко А.В., Шевченко О.И., Викторов А.П., Сторчак А.В. Основы рационального применения лекарств и фармацевтической опеки в акушерско-гинекологической практике/Под ред. И.А.Зупанца, О.В.Грищенко.— Харьков: Золотые страницы, 2003.— 304 с.
43. Запорожан В.М., Сердюк А.М., Бажора Ю.І. та ін. Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатологічній практиці.— Київ: Здоров'я, 1997.— 360 с.

44. Запорожан В.М., Нізова Н.М. Вагітність високого ризику при цукровому діабеті.— Одеса: Одеський медуніверситет, 2001.— 179 с.
45. Зелинский А.А., Венцовский Б.М., Шаповал Н.В. и др. Кесарево сечение (в 3 т.).— Одесса: ОКФА, 2002.
46. Зозуля О.В., Рогов В.А., Пятакова Н.В., Тареева И.Е. Оксид азота: роль в развитии осложнений беременности и их профилактике у женщин с гипертонической болезнью и хроническим нефритом//Тер. арх.— 1997.— №6.— С. 17–20.
47. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Шехтман М.М., Сухих Г.Т. Вирусные хронические заболевания печени и беременность//Акуш. и гин.— 1993.— №2.— С. 20–24.
48. Исламова О.В. Ведення вагітних з хронічним холециститом//Вісн. наук. досліджень.— 2004.— №2.— С. 118–120.
49. Кесарево сечение/Под ред. В.И.Краснопольского.— Москва: Медицина, 1997.— 285 с.
50. Кирюшенков А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств на плод.— Москва: Медицина, 1990.— 272 с.
51. Кирюшенков А., Рыжова О. Лекарства и беременность//Врач.— 1999.— №2.— С. 29–32.
52. Клиническая фармакология при беременности (в 2-х т., пер. с англ.)/Под ред. К.П.Кьюмерле, К.Брендела.— Москва: Медицина, 1987.
53. Коваленко В.М., Шуба Н.М., Гайко Г.В. та ін. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб/За ред. В.М.Коваленка, Н.М.Шуби.— К., 2004.— 156 с.
54. Ковальчук Я.Н., Токова З.З. Материнская смертность от тромбоэмболических осложнений и возможности ее профилактики//Вестн. акуш.—гинекол.— 1997.— №2.— С. 23–27.
55. Коков Л.С., Горянина Н.К., Крастин О.А. и др. Лечение митрального стеноза у беременных способом катетерной баллонной вальвулопластики//Грудная и серд.—сосуд. хирургия.— 1991.— №12.— С. 15–18.
56. Колесник М.О., Медведь В.І., Дудар І.О. та ін. Особливості фармакотерапії захворювань сечової системи під час вагітності//Укр. журн. нефрол. та діалізу.— 2004.— №1.— С. 42–46.
57. Колачевская Е.Н., Воротинова Н.А., Тютикова Т.И. Туберкулез и беременность (лекция)//Пробл. туберкулеза.— 1994.— №5.— С. 48–51.
58. Кулаков В.И. Современные принципы антибактериальной терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии//Акуш. и гин.— 2002.— №4.— С. 3–6.

59. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Федорова Т.А. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии.— Москва: МИА, 1998.— 206 с.
60. Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашков Ю.И. и др. Руководство по безопасному материнству.— Москва: Триада-Х, 1998.— 531 с.
61. Куликов А.В., Казаков Д.П., Егоров В.М., Кузнецов Н.Н. Анестезиология и интенсивная терапия в акушерстве и неонатологии.— Москва: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001.— 264 с.
62. Курцер М.А. Перинатальная смертность и пути ее снижения//Международ. мед. журн.— 2000.— №1.— С. 58–60.
63. Лекарства при беременности и грудном вскармливании//В мире лекарств.— 1999.— №3–4.— С. 15–19.
64. Макаров О.И., Веретенникова И.М. Острый живот у беременных//Врач.— 1993.— №11.— С. 19–21.
65. Манухин И.Б. Оперированное сердце и беременность//Акуш. и гин.— 1997.— №5.— С. 43–50.
66. Маркін Л.Б., Спіженко Ю.П., Венцківський Б.М. та ін. Невідкладна хірургічна допомога в акушерстві та гінекології.— Львів: Світ, 1992.— 120 с.
67. Маркін Л.Б. Хірургічна патологія і вагітність//Лікування та Діагностика.— 2004.— №4.— С. 30–36.
68. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных.— Санкт-Петербург: СОТИС, 1993.— 374 с.
69. Машаева Л.Л., Стрижова Н.В., Петрунина Ю.А. Ксенобиотики и беременность (обзор литературы)//Росс. вестн. перинатол. педиатр.— 1994.— Т.39, №6.— С. 5–7.
70. Медведь В.И. Нехірургічні аспекти хірургічного лікування хвороб серця під час вагітності//ПАГ.— 1991.— №6.— С. 42–46.
71. Медведь В.И. Хвороби серця у вагітних: кардіологічна та акушерська тактика//Лікування та Діагностика.— 1998.— №1.— С. 56–61.
72. Медведь В.И. Хирургическое лечение болезней сердца во время беременности//Международ. мед. журн.— 1998.— №4.— С. 16–19.
73. Медведь В.И. Экстрагенитальная патология беременных: попытка количественной оценки значимости//Вісн. Асоц. акуш.—гінекол. України.— 1999.— №2.— С. 45–50.
74. Медведь В.И. Риск беременности при заболеваниях сердца. Новая классификация//Вестн. Росс. ассоц. акуш.—гинекол.— 1999.— №4.— С. 75–80.
75. Медведь В.И. Легочная гипертензия и беременность//Вісн. Асоц. акуш.—гінекол. України.— 2000.— №1.— С. 17–23.

76. Медведь В.И. Оценка риска беременности при экстрагенитальной патологии – основа врачебной стратегии и тактики//36. наук. праць Асоц. акуш.-гінекол. України.–К., 2001.– С. 423–426.
77. Медведь В. Теорія і практика застосування ліків під час вагітності: тривожна дисгармонія//Вісн. фармакол. та фармацевції.– 2001.– №7–8.– С. 27–31.
78. Медведь В.И. Еще раз про анемию беременных//Лікування та Діагностика.– 2002.– №2.– С. 53–57.
79. Медведь В.І. Цукровий діабет у вагітних: особливості проблеми в Україні//Ендокринолог.– 2003.– Т.8, №1.– С. 4–9.
80. Медведь В.І. Особливості антибактеріальної терапії під час вагітності//Мистецтво лікування.– 2004.– №8.– С. 9–13.
81. Медведь В.И. Как применять лекарства во время беременности: по международному протоколу или по инструкции к препаратам//Вісн. фармакол. та фармацевції.– 2004.– №11.– С. 30–34.
82. Медведь В.И., Меллина И.М. Искусственные клапаны сердца и беременность (обзор литературы)//Рук. депон. ВНИИМИ №11881–86.– Москва, 1986.– 28 с.
83. Медведь В.И., Гутман Л.Б., Дашкевич В.Е. и др. Врожденные пороки сердца и беременность: течение, тактика ведения, исходы//36. наук. праць Асоц. серцево-судинних хірургів України.– Київ, 1998.– С. 254–258.
84. Медведь В.И., Исламова Е.В. О возможности консервативного родоразрешения женщин с оперированной коарктацией аорты//Перинатол. та педіатрія.– 1999.–№2.– С. 19–20.
85. Медведь В.І., Солонець М.І.Діабетичні ангіопатії та пізній гестоз вагітних: спільні механізми розвитку, взаємопосилюючий вплив (огляд літератури)//Журн. АМН України.– 2002.– Т.8, №3.– С. 507– 521.
86. Медведь В.И., Авраменко Т.А. Сахарный диабет беременных//Доктор.– 2003.– №5.– С. 42–45.
87. Медведь В.І., Данилко В.О. Щитовидна залоза і вагітність (огляд літератури)//Журн. АМН України.– 2004.– Т.10, №3.– С. 517–529.
88. Меллина И.М. Беременность у женщин с гипертонической болезнью//Журн. практ. лікаря.– 2002.– №6.– С. 35–39.
89. Мелліна І.М. Ускладнення вагітності у жінок з гіпертонічною хворобою: фактори ризику і профілактика//Вісн. наук. досліджень.– 2003.– №1.– С. 50–51.
90. Михайлов И.Б., Ярославский В.К. Основы фармакотерапии в акушерстве и гинекологии: Руководство для врачей.– Санкт-Петербург: Фолиант, 2001.– 256 с.

91. Молчанова Л.Г., Кириллов М.М., Сумовская А.Е. Хронические неспецифические заболевания легких, беременность и роды//Терапевт. арх.— 1996.— №10.— С. 60–63.
92. Наблюдение и обследование беременных с экстрагенитальной патологией: Методические рекомендации/Гутман Л.Б., Дашкевич В.Е., Медведь В.И. и др.— К.: МЗ Украины, 1993.— 39 с.
93. Нікберг І.І. Чи справді зменшується діабет вагітних в Україні?//Ендокринолог.— 2004.— №1.— С. 110–111.
94. Оказание помощи при осложненном течении беременности и родов: Руководство для врачей и акушерок (пер. с англ.).— Женева: ВОЗ, апрель 2002. — 104 с.
95. Павлович С.В. Патогенетическое обоснование применения  $\omega$ -3-полиненасыщенных жирных кислот при осложненном течении беременности//Акуш. и гин.— 1998.— №1.— С. 48–52.
96. Паничкин Ю.В., Медведь В.И., Исламова Е.В. Первый опыт эндоваскулярных кардиохирургических вмешательств по поводу врожденных пороков сердца у беременных//Укр. кардіол. журн.— 2001.— №5.— С. 84–87.
97. Пархоменко А.Н. Современные представления о лечении аритмий сердца у беременных//Укр. кардіол. журн.— 1997.— №4.— С. 84–87.
98. Піотрович Л.М. Стан репродуктивного здоров'я населення України//Вісн. наук. досліджень.— 2004.— №2.— С. 82–86.
99. Резников А.Г. От теории гормон-нейромедиаторного импринтинга к превентивной медицине//Лікування та Діагностика.— 2000.— №3.— С. 12–14.
100. Резолюція Другої науково-практичної конференції Асоціації акушерів-гінекологів України з проблеми «Кесарів розтин у сучасному акушерстві»//Вісн. Асоц. акуш.-гінекол. України.— 1999.— №1.— С. 9–11.
101. Сазонова Н.С., Зайцева Н.В., Иванова Г.О. и др. Пролапс митрального клапана у беременных//Болезни и дисфункция нервной системы у женщин репродуктивного возраста.— Рязань, 1995.— С. 95–97.
102. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству.— Москва: МИА, 1997.— 436 с.
103. Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей.— Москва: Медиздат, 2003.— 704 с.
104. Слепых А.С. Абдоминальное родоразрешение.— Ленинград: Медицина, 1986. -190 с.
105. Смесова Р.В., Чубаров Ю.Ю., Якушин А.В. Беременность и диффузный полипоз толстой кишки//Акуш.и гин.— 1995.— №1.— С. 31–33.

106. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2003 рік/Гол. ред. М.В.Голубчиков.— К.: МОЗ України, 2004.— 216 с.
107. Степанова Р.Н. Беременность и аутоиммунные нарушения// Акуш. и гин.— 1996.— №1.— С. 6—8.
108. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М., Баев О.Р. Современные методы обследования и ведения беременных с острым аппендицитом//Акуш. и гин.— 1998.— №4.— С. 47—53.
109. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Черкезова Э.И. Беременность и острый аппендицит//Вестн. Росс. ассоц. акуш.—гинекол.— 1999.— №1.— С. 37—41.
110. Супряга О.М., Елохина Т.Б. Применение блокаторов кальциевых каналов при беременности//Акуш. и гин.— 1995.— №1.— С. 8—12.
111. Супряга О.М. Антигипертензивная лекарственная терапия у беременных//Росс. мед. журн.— 1999.— №5.— С. 41—43.
112. Тхостова Э.Б. Гипертензия при беременности//В мире лекарств.— 2001.— №1.— С. 32—35.
113. Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия.— Москва: Медицина, 2001.— 228 с.
114. Фисенко В.П., Аксенова О.Г. Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых в перинатологии//Акуш. и гин.— 2002.— №4.— С. 6—9.
115. Фишер Ю.Я. Беременность и роды как факторы риска заболевания туберкулезом//Пробл. туберкулеза.— 1994.— №4.— С. 14—17.
116. Фролов А.И., Сычев О.С., Пелех Н.В. Применение бета-блокаторов для лечения нарушений ритма сердца у беременных при длительном наблюдении//Мистецтво лікування.— 2004.— №9.— С. 70—73.
117. Цыпкун А. Оценка действия лекарств на репродуктивные функции человека//Вісн. фармакол. та фармацевції.— 2004.— №6.— С. 4—10.
118. Чайка В.К., Квашенко В.П. Современные направления амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии.— Донецк: Лебедь, 2003.— 371 с.
119. Чайка В.К., Яковлева Э.Б., Хомченко В.П., Халецкий Ю.М. Синдромологическая диагностика «острого живота» в хирургической клинике при беременности//Новости мед. и фармации.— 2004.— №16, №17.
120. Чобитько В.Г., Солун М.Н. Заболевания щитовидной железы и беременность//Тер. арх.— 1994.— №10.— С. 52—55.
121. Шерцингер А.Г., Киценко Е.А., Шипкова Т.И. и др. Тактика ведения беременных с синдромом портальной гипертензии//Акуш. и гин.— 1994.— №1.— С. 16—18.

122. Шехтман М.М. Материнская заболеваемость и смертность при экстрагенитальной патологии//Акуш. и гин.— 1991.— №7.— С. 54–57.
123. Шехтман М. Лекарственная терапия соматических заболеваний у беременных//Врач.— 1998.— №1, №2.
124. Шехтман М.М. Акушерская нефрология.— Москва: Триада-Х, 2000.— 260 с.
125. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных.— Москва: Триада-Х, 2003.— 816 с.
126. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных.— Москва: Триада-Х, 1997.— 302 с.
127. Экстрагенитальная патология и беременность: Практическое руководство/Под ред. З.Ш.Гилязудиновой.— Москва: МЕДпресс, 1998.— 448 с.
128. Энкин М., Кейрс М., Ренфрью М., Нейлсон Дж. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах (пер. с англ.)/Под ред. Э.Энкин.— Санкт-Петербург: Нормед-Издат., 2003.
129. Abalos P., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy//Cochrane Database Syst. Rev.— 2001.— V.2: CD002252.
130. Addis A., Sharabi S., Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information?//Drug Saf.— 2000.— V.23, №3.— P. 245–253.
131. Al Kasab S.M., Sabag T., Al Zaibag M. et al. Beta-adrenergic receptor blockade in the management of pregnant women with mitral stenosis//Am. J. Obstet. Gynecol.— 1990.— V.163.— P. 37–40.
132. Alcaino M.E., Smith R., Alan R.M. et al. Percutaneous aortic valvuloplasty//Med. J. Aust.— 1992.— V.156, №2.— P. 88–90.
133. Alexander J., Thomas P., Sanghera J. Treatments for secondary postpartum haemorrhage (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
134. Alfirevic Z., Nielson J.P. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies//Cochrane database of systematic reviews, Issue 4, 2000.— Oxford: Update Software.
135. Armenti V.T., Radomski J.S., Mozitz M.J. et al. Report from National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation//Clin. Transpl.— 2000.— V.1— P. 123–134.
136. Ascarelli M.H., Grider A.R., Hsu H.W. Acute myocardial infarction during pregnancy managed with immediate percutaneous transluminal coronary angioplasty//Obstet. Gynecol.— 1996.— V.88.— P. 655–657.
137. Avila W.S., Grinberg M., Snitcowsky R. et al. Maternal and fetal out-



- come in pregnant women with Eisenmenger's syndrome//Eur. Heart J.— 1995.— V.16.— P. 460–464.
138. Balasubramaniam J. Nimesulide and neonatal failure (letter)//Lancet.— 2000.— V.355.— P. 575.
139. Bancroft K., Tuffnell D.J., Mason G.C. et al. A randomised controlled pilot study of the management of gestational impaired glucose tolerance//Br. J. Obstet. Gynaecol.— 2000.— V.107.— P. 959–963.
140. Batter E.L., Cox S.M., Eberts E.G. et al. Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy//Obstet. Gynecol.— 2000.— V.96.— P. 753–756.
141. Baur H.R. Herzkrankheiten und Schwangerschaft//Ther. Umschau.— 1987.— Bd.44, №1.— S. 28–33.
142. Beaufus M., Uzan S. Hypertension et grossesse. Tous les et forts the rapentigues devraient tendre a ameliorer ie debit sanguin placentaire//Rev. Prat. (Paris).— 1998.— V.44.— P. 31–34.
143. Beckman D.A., Brent R.L. Mechanisms of teratogenesis//Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.— 1992.— V.24.— P. 483–489.
144. Bianca S. Drug use during pregnancy: are risk classification more dangerous than the drugs? [letter]//Lancet.— 2003.— V.362.— P. 31.
145. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy?//J. Antimicrob. Chemother.— 2000.— V.46 (Suppl.1).— P. 29–34.
146. Boulvain M., Stan C., Irion O. Elective delivery in diabetic pregnant women (Cochran Review)//The Cochran Library, Issue 2, 2004.— Chichester: John Willey & Sons, Ltd.
147. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation.— Baltimore (MD): Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
148. Bouvier-Colle M.H., Ancel P.G., Varnoux N. et al. Soins intensifs des femmes en etat gravido-puerperal. Caracteristiques des patients et structures de prise en charge//J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.— 1997.— V.26, №1.— P. 47–56.
149. Brocklenhurst P., Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
150. Buchanan T.A. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes//Diabetes Care.— 1994.— V.17.— P. 275–283.
151. Butters L., Kennedy S., Rubin P.C. Atenolol in essential hypertension during pregnancy//BMJ.— 1990.— V.301.— P. 587–589.
152. Cammarano W.B., Gray A.T., Rosen M.A., Lim K.—H. Anesthesia for combined ceasarean section and extraadrenal pheochromocytoma resec-

- tion: A case report and literature review//Int. J. Obstet. Anaesth.— 1997.— V.6, №2.— P. 112–117.
153. Carter B., Stewart J. Valproic acid prenatal exposure//Clin Pediat.— 1999.— V.28, № 2.— P. 81–84.
154. Casey L., McDonald P. Endocrine changes of pregnancy.— Saunders Co., 1998.— 213 p.
155. Chambers C.D., Andrews E.B. Drug Safety in Pregnancy//Pharmacovigilance/Ed. by R.D.Mann, E.B.Andrews.— Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2002.— P. 483–490.
156. Chan W.S., Anand S., Ginsberg J.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves//Arch. Intern. Med.— 2000.— V.160.— P. 191–196.
157. Chappell L.C., Seed P.T., Briley A. et al. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomised trial.— Lancet.— 1999.— V.354.— P. 810–816.
158. Chappell L.C., Seed P.T., Briley A. et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia.— Am. J. Obstet. Gynecol.— 2002.— V.187.— P. 127–136.
159. Christensen B. Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Which antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy?//Int. J. Antimicrob. Agents.— 2001.— V.17, №4.— P. 283–285.
160. Churchill D., Duley L. Interventionist versus expectant care for severe preeclampsia before term (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
161. CLASP Collaborative Group. Low-dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow-up of the collaborative low-dose aspirin study in pregnancy//Br. J. Obstet. Gynaecol.— 1995.— V.102.— P. 861–868.
162. Cockburn J., Moar V.A., Ounsted M., Redman C.W.G. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children//Lancet.— 1992.— №1.— P. 647–649.
163. Cohen H., Goldstein E. Pregnancy and Infections Diseases/Manual of Obstetrics.— Little, Brown & Co., 1996.
164. Collins R., Duley L. Beta-blockers in the treatment of pre-eclampsia: Pregnancy and Childbirth Module/Ed. by M.W.Enkin, M.J.N.C.Keirse, M.J.Renfrew et al.//The Cochrane Pregnancy and Childbirth Database [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration; Issue 2.
165. Cuervo L.G., Mahomed K. Treatments for iron deficiency anaemia in pregnancy (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

166. Cunningham F.G., Cox S.M., Harstad T.W. et al. Chronic renal disease and pregnancy outcome//Am. J. Obstet. Gynecol.— 1990.— V.163.— P. 453—459.
167. Cunningham F.G. Common complications of pregnancy: hypertensive disorders in pregnancy//Williams Obstetrics/Ed. by F.G. Cunningham.— Stamford, CT: Appleton and Lange, 1997.— P. 693—744.
168. Cydulka R.K., Emerman C.L., Schreiber D. et al. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department//Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1999.— V.160.— P. 887—892.
169. Czeizel A.E., Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline//Obstet. Gynecol.— 1997.— V.89.— P. 524—528.
170. Czeizel A.E., Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy//Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.— 2000.— V.88.— P. 27—33.
171. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J., Sorensen H.T. Oral phenoxymethylpenicillin treatment during pregnancy. Results of a population-based Hungarian case-control study//Arch. Gynecol. Obstet.— 2000.— V.263.— P. 178—181.
172. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral chloramphenicol treatment during pregnancy.— 2000.— Eur. J. Epidemiol.— V.16.— P. 323—327.
173. Dajani A.S., Taubert K.A., Wilson W. et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association//JAMA.— 1997.— V.77.— P. 1794—1801.
174. De Vigan C., De Walle H.C., Cordier S. et al. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries//J. Clin. Epidemiol.— 1999.— V.52.— P. 977—982.
175. Desai D.K., Adanlawo M., Naidoo D.P. et al. Mitral stenosis in pregnancy: a four-year experience at King Edward VIII Hospital Durban, South Africa//Br. J. Obstet. Gynaecol.— 2000.— V.107.— P. 953—958.
176. De Swiet M. Maternal blood pressure and birth-weight (editorial)//Lancet.— 2000.— V.355.— P. 81.
177. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids food and nutrition board.— Washington: National Academy Press, 2000.— P. 164, 257.
178. Doering P.L., Boothby L.A., Pharm D. et al. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: is the current system adequate to inform of risk?//Am. J. Obstet. Gynecol.— 2002.— V.187.— P. 333—339.
179. Donati S., Baglio G., Spinelli A. et al. Drug use in pregnancy among Italian women//Eur. J. Clin. Pharmacol.— 2000.— V.56.— P. 323—328.

180. Douglas P. Cardiovascular diseases and the pregnancy//Essentials of Cardiovascular Medicine/Ed. by M.Freed, C.Grines.— Birmingham, Michigan: Physicians' Press, 1994.— P. 394–409.
181. Drinkard C.R., Shatin D., Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations//Pharmacoepidemiol. and Drug Safety.— 2000.— V.9.— P. 549–556.
182. Drug toxicity and metabolism in pediatrics/Ed. by S.Kacew.— Florida: Boca Raton, 1990.
183. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk/Ed. by G.G.Briggs, R.K.Freeman, S.J.Yaffe.— Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.— P. 577–578; 627–628.
184. Duley L., Henderson-Smart D.J. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
185. Duley L., Williams J., Henderson-Smart D.J. Plasma volume expansion for treatment of preeclampsia (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
186. Easterling T.R., Brateng D., Schmucker B. et al. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension//Obstet. Gynecol.— 1999.— V.93.— P. 725–733.
187. Eickman F.M. Acute coronary artery angioplasty during pregnancy//Cathet. Cardiovasc. Diagn.— 1996.— V.38.— P. 369–372.
188. Elbourne D., Wiseman R.A. Types of intra-molecular opioids for maternal pain relief in labour (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
189. Elkayam U., Tummala P.P., Rao K. et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy//N. Engl. J. Med.— 2001.— P. 344.— 1567–1571.
190. Ericson A., Kallen B., Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy//Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1999.— V.55.— P. 503–508.
191. Errigo E. Management of bronchial asthma during pregnancy//Int. J. Immunopathol. Pharmacol.— 1997.— V.10, №2 (Suppl.).— P. 53–55.
192. Evidence – Based Obstetrics/Ed. by D.K.James, K.Mahomed, P.Stone et al.— Saunders, 2003.— 408 p.
193. Faridi A., Rath W. Differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy//Zentralbl. Gynakol.— 2001.— V.123.— P. 80–90.
194. Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy//N. Engl. J. Med.— 2000.— V.342.— P. 1077–1084.

195. Ferrer R.L., Sibai B.M., Mulrow C.D. et al. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review//Obstet. Gynecol.— 2000.— V.96, №5 (Pt 2).— P. 849—860.
196. Fraser R. Diabetes//Evidence — Based Obstetrics.— Saunders, 2003.— P. 186—190.
197. Friedman T.M., Polifka T.E. Teratogenic Effects of Drugs.— Baltimore: John Hopkins University Press, 1994.
198. Garner P., Okun N., Keely E. et al. A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care vs routine obstetric care in the management of gestational diabetes: a pilot study//Am. J. Obstet. Gynecol.— 1997.— V.177.— P. 190—195.
199. Garry D., Leikin E., Fleisher A.G. et al. Acute myocardial infarction in pregnancy with subsequent medical and surgical management//Obstet. Gynecol.— 1996.— V.87.— P. 802—804.
200. Gifford R.W., August P.A., Cunningham F.G. et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy//Am. J. Obstet. Gynecol.— 2000.— V.183.— P. S1—S22.
201. Ginsburg T., Barron N. Pregnancy and prosthetic heart valves//Lancet.— 1994.— V.344.— P. 1170—1172.
202. Goldstein D.J., Corbin L.A., Sundell K.L. Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn//Obstet. Gynecol.— 1998.— V.89.— P. 713—718.
203. Greene M.F., Benacerraf B.R. Prenatal diagnosis in diabetic gravidas: utility of ultrasound and maternal serum alpha-fetoprotein screening//Obstet. Gynecol.— 1991.— V.77.— P. 520—524.
204. Griesshammer M., Heimpl H., Pearson T.C. Essential thrombocythemia and pregnancy//Leukemia Lymphoma.— 1996.— V.22.— P. 57—63.
205. Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: Executive Summary//Circulation.— 1998.— V.98.— P. 1949—1984.
206. Gupta J.K., Hofmeyr G.J. Position for women during second stage of labour (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.
207. Hadden D.R., Alexander A., McCance D.R., Traub A.I.— Northern Ireland diabetes group; Ulster obstetrical society. Obstetric and diabetic care for pregnancy in diabetic women: 10 years outcome analysis 1985—1995//Diabetic Med. J.— 2001.— V.18.— P. 546—553.
208. Hanssens M., Keirse M.J., Vankelecom F., van Assche F.A. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy//Obstet. Gynecol.— 1991.— V.78.— P. 128—135.

209. Headley J., Northstone K., Simmons H. et al. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children//Eur. J. Clin. Pharmacol.— 2004.— V.60.— P. 335–361.
210. Heart disease in pregnancy/Ed. by C.M.Oakley.— London, 1996.— 464 p.
211. Heppard M.C.S., Garite T.J. Acute Obstetrics: Practical Guide.— Mosby, 2002.— 380 p.
212. Hellmuth E., Damm P., Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies//Diabetic Med. J. — 2000.— V.17.— P. 507–511.
213. Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Walker A.M., Mitchell A.A. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects//New Engl. J. Med.— 2000.— V.343.— P. 1608–1614.
214. Hoffman C. Asthma in pregnancy//CMAJ.— 1999.— V.30.— P. 161.
215. Hofmeyr G.J., Gulmezoglu A.M. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
216. Hofmeyr G.J., Kulier R. Hands/knees posture in late pregnancy or labour for fetal malposition (lateral or posterior) (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
217. Holmes V.A., Joung I.S., Maresh M.J.A. et al. On behalf of the DAPIT Study Group. The diabetes and pre-eclampsia intervention trial.— Int. J. Gynecol. Obstet.— 2004.— V.87.— P. 66–71.
218. Hon S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease//Am. J. Kidney Dis.— 1999.— V.33.— P. 235–252.
219. Hunt C.M., Carson K.L., Sharara A.I. Hepatitis C in pregnancy//Obstet. Gynecol.— 1997.— V.89, №5 (Suppl.11).— P. 883–890.
220. Huter J. Medikamente während der Schwangerschaft//Padiat. Prax.— 1981.— Bd.24, №4.— S. 587–593.
221. Hutton E., Mozurkewich E. Extra-amniotic prostaglandin for induction of labour (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
222. Irl C., Hasford J. Assessing the safety of drugs in pregnancy. The role of prospective cohort studies//Drug Saf.— 2000.— V.22.— P. 169–177.
223. Jick S.S. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole//Pharmacother.— 1999.— V.19.— P. 221–222.
224. Jin-no Y., Kamiya Y., Okada M. et al. Pregnant woman with transient diabetes insipidus resistant to 1-desamino-8-d-arginine vasopressin//Endocrine J.— 1998.— V.45.— P. 693–696.
225. Jones D.C. Pregnancy complicated by chronic renal disease//Clin. Perinatol.— 1997.— V.24, №2.— P. 483–496.
226. Jong M.Ch. Pregnancy and Urolithiasis//Med. J.— 2002.— V.3, №7; online version.

227. Jungers P., Chauveau D., Choukroun G. et al. Pregnancy in women with impaired renal function//Clin. Nephrol.— 1997.— V.47, №5.— P. 281–288.
228. Kadir R.A., Economides D.L., Braithwaite J. et al. The obstetric evidence of carriers of haemophilia//Br. J. Obstet. Gynaecol.— 1997.— V.104.— P. 803–816.
229. Kaemerer H., Niesert S., Daniel W.G. et al. Schwangerschaft und Angeborene Herzfehler//Z. Kardiol.— 1994.— Bd.83, №3.— S. 204–208.
230. Kainz A., Hazabacz I., Cowlrick I.S. et al. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus//Transplantation.— 2000.— V.70.— P. 1718–1721.
231. Kallen B., Rydhstrom H., Aberg A. Congenital malformation after the use of inhaled budesonide in early pregnancy//Obstet. Gynecol.— 1999.— V.93.— P. 392–395.
232. Kearney M. Drug treatment for women//J. Gynecol.— 1997.— V.26, №4.— P.— 459–469.
233. Kelly A.J., Kavanagh J., Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2α</sub>) for induction of labour at term (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
234. Kitzmiller J.L., Gavin L.A., Gin G.D. et al. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies//JAMA.— 1991.— V.265.— P. 731–736.
235. Kjos S.L., Henry O.A, Montoro M. et al. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labour and expectant management//Am. J. Obstet. Gynecol.— 1993.— V.169.— P. 611–615.
236. Knox A.J. Respiratory diseases in pregnancy//Thorax.— 2001.— V.56.— P. 324.
237. Koren G., Pastuszak A., Ito S. Drugs in pregnancy//N. Engl. J. Med.— 1998.— V.338.— P. 1128–1137.
238. Krauer B., Krauer F., Hytten T. Drug prescribing in Pregnancy/Ed. by F.Ling.— London: Churchill Livingstone, 1984.— 188 p.
239. Kremery S., Hromec J., Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy//Int. J. Antimicrob. Agents.— 2001.— V.17, №4.— P. 279–282.
240. Lacroix I., Damase-Michele C., Lapeyre-Mestre M., Montastrue J.L. Prescription of drugs during pregnancy in France//Lancet.— 2000.— V.356.— P. 1735–1736.
241. Landon M.B., Langer O., Gabbe S.G. et al. Fetal surveillance in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus//Am. J. Obstet. Gynecol.— 1992.— V.167.— P. 617–621.
242. Lang R.M., Borow K.M. Heart disease/Medical Disorders During Pregnancy/Ed. by W.M.Barren, M.D.Lindheimer.— St. Louis: Mosby Year Book, 1991.— 184 p.

243. Langer O., Conway D.L., Berkus M.D. et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus//*New Engl. J. Med.*— 2000.— V.343.— P. 1134–1138.
244. Larsen H., Nielsen G.L., Sorensen H.T. et al. A follow-up study of birth outcome in users of pivampicillin during pregnancy//*Acta Obstet. Gynecol. Scand.*— 2000.— V.70.— P. 379–383.
245. Lee S.H., Chen S.A., Wu T.T. et al. Effects of pregnancy on first onset and symptoms of paroxysmal supraventricular tachycardia//*Am. J. Cardiol.*— 1995.— V.76, №10.— P. 675–678.
246. Letsky E.A., Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal//*Br. J. Haematol.*— 1996.— V.95.— P. 21–26.
247. Lip G.G.H., Beevers M., Churchill D. et al. Effects of atenolol on birth weight//*Am. J. Cardiol.*— 1997.— V.79, №10.— P. 1436–1438.
248. Lipscomb K.J., Smith J.C., Clarke B. et al. Outcome of pregnancy in women with Marfan's syndrome//*Br. J. Obstet. Gynaecol.*— 1997.— V.104.— P. 201–206.
249. Maekawa K., Ohnishi H., Hirase T. et al. Acute myocardial infarction during pregnancy caused by coronary artery spasm//*J. Intern. Med.*— 1994.— V.35, №5.— P. 489–492.
250. Magee L.A., Eiran E., Bull S.B. et al. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials//*Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*— 2000.— V.88.— P. 15–26.
251. Magee L.A., Downar E.S., Sermer M. et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone//*Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1995.— V.172.— P. 1307–1311.
252. Magee L.A., Schick B., Donnenfeld A.E. et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study//*Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1996.— V.174.— P. 823–828.
253. Magee L.A., Ornstein M.P., von Dadelszen P. Fort-nightly review: management of hypertension in pregnancy//*BMJ.*— 1999.— V.318.— P. 1332–1336.
254. Magee L.A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review)//*The Cochrane Library.*— 2004.— Issue 1, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
255. Malm H., Martikainen J., Klaukka T. et al. Prescription drugs during pregnancy and lactation: a Finnish register-based study//*Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2003.— V.59.— P. 127–133.
256. Malm H., Martikainen J., Klaukka T., Neuvonenand P. Prescription of Hazardous Drugs During Pregnancy//*Drug Saf.*— 2004.— V.27, №12.— P. 899–908.



257. Manka W., Solowiow R., Okrzeja D. Assessment of infant development during an 18-month followup after treatment of infections in pregnant women cefuroxime-axetil//Drug Saf.— 2000.— V.22.— P. 83–88.
258. McCaffrey F.M., Sherman F.S. Pregnancy and congenital heart disease: the Magee Women's Hospital//J. Matern. Fetal Med.— 1995.— V.4.— P. 152–159.
259. McIvor R.A. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty during pregnancy//Cardiol.—1991.— V.32, №1.— P. 1–3.
260. McLean A.B. Urinary tract infection in pregnancy//Int. J. Antimicrob. Agents.— 2001.— V.17, №4.— P. 237–277.
261. Medved V., Islamova E., Solonets N., Podolsky V. Trimetazidine in the treatment of chronic fetal hypoxia in pregnant women with congenital heart diseases//XVI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics: Book of Abstracts.— Washington, 2000.— P. 71.
262. Medved V., Solonets N. Contractile myocardial capacity and fetal hypoxia in women with atrial septal defect//Eur. J. Obstet. Gynecol.— 2000.— V.91 (Suppl.) — P. S45.
263. Mendelson M.A. Congenital cardiac disease and pregnancy//Clin. Perinatol.— 1997.— V.24, №2.— P. 467–482.
264. Millar L.K., Cox S.M. Urinary tract infections complicating pregnancy//Infect. Dis. Clin. North Am.— 1997.— V.11.— P. 13–26.
265. Milman N. Anemia in pregnancy//J. Gynaecol. Obstet.— 1999.— V.78.— P. 299–301.
266. Mounier-Vehier C., Eguine O., Valat-Rigot A.S. et al. Hypertensive syndromes in pregnancy/Physiopathology, definition and fetomaternal complications//Presse Med.— 1999.— №16.— P. 880–885.
267. Myatt L., Miodovnik M. Prediction of preeclampsia//Semin. Perinatol.— 1999.— №1.— P. 45–57.
268. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy//Am. J. Obstet. Gynecol.— 1990.— V.163.— P. 1689–1712.
269. Nebyl T. Pharmacologic Agents in Pregnancy – Medical Drugs with Adverse Fetal Effects//Отдельные материалы 12-го конгресса Европейской ассоциации акушеров-гинекологов (Копенгаген, Дания, май 1997 г.).— К., 1998.— С. 7.
270. Neerhof M.G. Pregnancy in the chronically hypertensive patient// Clin. Perinatol.— 1997.— V.24, №2.— P. 391–406.
271. Neilson J.P. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
272. Neilson J.P. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy

- (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.– Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
273. Olesen C., Hald Steffensen F., Nielsen G.L. et al. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women//*Eur. J. Clin. Pharmacol.*– 1999.– V.55.– P. 139–144.
274. Olesen C., Sondergaard C., Thrane N. et al. Do pregnant women report use of dispensed medications?//*Epidemiol.*– 2001.– V.12.– P. 497–501.
275. Orvoma E., Hiilesmaa V., Poussa M. et al. Pregnancy and delivery in patients operated by the Harrington method for idiopathic scoliosis//*Eur. Spine J.*– 1997.– V.6. – P. 304–307.
276. O’Sullivan J. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus//*Diabetes.*– 1991.– V.40 (Suppl.2).– P. 197–201.
277. Otto M.A., Kabukcu M., Ovunc K. et al. Percutaneous valvuloplasty for severe mitral stenosis in pregnancy//*Angiol.*– 1997.– V.48, №5.– P. 463–467.
278. Pastuszak A.L., Schuler L., Speck-Martins C.E. Use of misoprostol during pregnancy and Mobius’ syndrome in infants//*New Engl. J. Med.*– 1998.– V.338.– P. 1881–1885.
279. Pasui K., McFarland K.F. Management of diabetes in pregnancy//*Am. Fam. Phys.*– 1997.– V.55, №8.– P. 2731–2738.
280. Patterson T.F., Andriole V.T. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era//*Infect. Dis. Clin. North Am.*– 1997.– V.11.– P. 593–608.
281. Pattison N., McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment//*Cochrane database of systematic reviews, issue 4, 2000.*– Oxford: Update Software.
282. Pennell P.B. The importance of monotherapy during pregnancy//*Neurol.*– 2003.– V.60 (Suppl.4).– P. 31–38.
283. Penney G.C., Mair G., Pearson D.W. Scottish diabetes in pregnancy group. Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study.– *Br. J. Obstet. Gynecol.*– 2003.– V. 110.– P. 315–318.
284. Perloff J.K. Pregnancy and cardiovascular disease//*Heart disease/Ed.* by E.Braunwald.– Philadelphia: Saunders, 1988.– P. 349–384.
285. Persson B. Prevention of fetal malformation with antioxidants in diabetic pregnancy.– *Pediatr. Res.*– 2001.– V.49.– P. 742–743.
286. Peyron F., Wallon M., Liou C., Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.– Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
287. Philip J., Podrid M.D. Management of arrhythmias in pregnancy//*UpToDate\_11.3, 2003; online version.*

288. Pryde P.G., Sedman A.B., Nugent C.E., Barr M., Jr. Angiotensin-converting enzyme quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS)//*Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*— 1996.— V.69.— P. 83–89.
289. Raine-Fenning N., Kilby M. Obstetric cholestasis//*Fetal. Matern. Med. Rev.*— 1997.— V.9.— P. 1–17.
290. Rey E., LeLorier J., Burgess E. et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy//*CMAJ.*— 1997.— V.157.— P. 1245–1254.
291. Riikonen S., Savonius H., Gylling H. et al. Oral guar gum, a gel-forming dietary fiber, relieves pruritus in intrahepatic cholestasis of pregnancy//*Acta Obstet. Gynecol. Scand.*— 2000.— V.79.— P. 260–264.
292. Riley S.D. Pneumonia complicating pregnancy//*Inf. Dis. Clin. North. Am.*— 1997.— V.11, №1.— P. 119–133.
293. Roberts D., Neilson J.P., Weindling A.M. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome (Cochrane Review)//*The Cochrane Library, Issue 2, 2004.*— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
294. Roberts J.A. Management of pyelonephritis and upper urinary tract infections//*Urol. Clin. North Am.*— 1999.— V.26.— P. 753–763.
295. Roberts J.M., Hubel C.A. Is oxidative stress the link in the two-stage model of preeclampsia.— *Lancet.*— 1999.— V.354.— P. 788–789.
296. Rosa F. Databases in the assessment of the effects of drugs during pregnancy//*J. Allergy Clin. Immunol.*— 1999.— V.103.— S. 360–361.
297. Roth A., Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy//*Ann. Intern. Med.*— 1996.— V.125.— P. 751–757.
298. Rubsamen M., Puschel K. Todesursachen bei Schwangeren Frauen — Unter besonderer Berücksichtigung des Suizids//*Z. Geburtshilfe Neonatol.*— 1997.— Bd.201, №1.— S. 26–29.
299. Russell A.S., Johnston C., Chew C., Maksymovych W. Evidence for reduce Th1 function in normal pregnancy: A hypotheses for the remission of rheumatoid arthritis//*J. Rheumatol.*— 1997.— V.24, №6.— P. 1045–1050.
300. Sadler L., McCowan L., White H. et al. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves//*Br. J. Obstet. Gynaecol.*— 2000.— V.107.— P. 245–253.
301. Sajian R.D., Berman D., Sach B. et al. Percutaneous ballon mitral valvuloplasty in pregnant woman with mitral stenosis//*Cathet. Cardiovasc. Diagn.*— 1998.— V.15, №2.— P. 103–108.
302. Schatz M. Asthma and pregnancy//*Immunol. Allergy Clin. North. Am.*— 1996.— V.16.— P. 893.

303. Schirm E., Meijer W.M., Tobi H. et al. Drug use by pregnant women and comparable non-pregnant women in the Netherlands with reference to the Australian classification system//*Eur. J. Obstet. Gynecol.*— 2004.— V.114.— P. 182–188.
304. Schumacher B., Belfort M.A., Card R.J. Successful treatment of acute myocardial infarction during pregnancy with tissue plasminogen activator//*Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1997.— V.176.— P. 716–719.
305. Shepard T.A. *Catalog of Teratogenic Agents.*— Baltimore: John Hopkins University Press, 1992.
306. Shores J., Berger K.R., Murphy E.A. et al. Progression of aortic dilation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome//*N. Engl. J. Med.*— 1994.— V.330.— P. 1335–1341.
307. Shotan A., Ostrzega E., Mehra A. et al. Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness and syncope//*Am. J. Cardiol.*— 1997.— V.79.— P. 1061–1064.
308. Sibai B.M. Treatment of hypertension in pregnant women//*N. Engl. J. Med.*— 1996.— V. 335.— P. 257–265.
309. Silberman S., Fink D., Berko R.S. et al. Coronary artery bypass surgery during pregnancy//*Eur. J. Cardiothorac. Surg.*— 1996.— V.10.— P. 925–926.
310. Silver R.M., Branch D.W. Autoimmune disease in pregnancy: Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome//*Clin. Perinatol.*— 1997.— V.24, №2.— P. 291–320.
311. Siu S.C., Sermer M., Harrison D.A. et al. Risk and Predictors for Pregnancy-Related Complications in Women with Heart Disease//*Circulation.*— 1997.— V.96, №9.— P. 2789–2794.
312. Skomsvoll J.E., Ostensen M., Irgens L.M. et al. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease in Norway//*Acta Obstet. Gynecol. Scand.*— 2000.— V.79.— P. 490–495.
313. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Cochrane Review)//*The Cochrane Library, Issue 2, 2003.* Oxford: Update Software.
314. Smedstad K.G., Cramb R., Morison D.H. et al. Pulmonary hypertension and pregnancy: a series of eight cases//*Can. J. Anaesth.*— 1994.— V.41.— P. 502–512.
315. Spring P.J., Spies J.M. Myasthenia gravis: options and timing of immunomodulatory treatment//*Bio Drugs.*— 2001.— V.15.— P. 173–183.
316. Staff A.C., Halvorsen B., Ranheim T., Henriksen T. Elevated level of free 8-iso-prostaglandin  $F_{2\alpha}$  in the decidua basalis of women with preeclampsia.— *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1999.— V.181.— P. 1211–1215.
317. Tabacova S., Vega A., McCloskey C., Kimmel C.A. Enalapril exposure during pregnancy: adverse developmental outcomes reported to FDA//*Teratol.*— 2000.— V.61.— P. 520.

318. Tan J., de Swiet M. Cardiac disease in pregnancy. PACE review no. 98/02.— London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1998.
319. Tan J., de Swiet M. Prevalence of heart disease diagnosed de novo in pregnancy in a West London population//Br. J. Obstet. Gynaecol.— 1998.— V.105.— P. 1185—1188.
320. Tan K.H., Sabapathy A. Fetal manipulation for facilitating tests of fetal wellbeing (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
321. The pharmacotherapy of asthma during pregnancy: current recommendations and future research/Ed. by M.Schatz//Suppl. to the J. Allergy. Clin. Immunol.— 1999.— V.103, №2 (Pt 2).— P. S329-S376.
322. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 33th ed./Ed. by D.N.Gilbert, R.C.Muellerling, M.A.Sande.— Hyde Park (VT): Antimicrobial Therapy Inc., 2003.— 150 p.
323. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert Consensus Document on Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy//Eur. Heart J.— 2003.— V.24.— P. 761—781.
324. To W.W., Wong M.W. Kyphoscoliosis complicating pregnancy//Int. J. Gynaecol. Obstet.— 1996.— V.55.— P. 123—128.
325. Tuffnell D.J., West J., Walkinshaw S.A. Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
326. US preventive Services Task Force. Routine iron supplementation during pregnancy.— Review article//JAMA.— 1993.— V.270.— P. 2848—2852.
327. Vazquez J.C., Vilar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
328. Vermillion S.T., Scardo J.A., Newman R.B., Chauhan S.P. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy//Am. J. Obstet. Gynecol.— 1999.— V.181, №4.— P. 858—861.
329. Villar J., Lydon-Rochelle M.T., Gulmezoglu A.M., Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy (Cochrane Review)//The Cochrane Library, Issue 2, 2004.— Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
330. Vitale N., De Feo M., De Santo L.S. et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves//J. Am. Coll. Cardiol.— 1999.— V.33.— P. 1637—1641.

331. Von Dadelszen P., Ornstein M.P., Bull S.B. et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis//Lancet.— 2000.— V.355.— P. 87–92.
332. Walkinshaw S.A. Dietary regulation for gestational diabetes//Cochrane database of systematic reviews, issue 4, 2000.— Oxford: Update Software.
333. Walkinshaw S.A. Very tight versus tight control for diabetes in pregnancy//Cochrane databas of systematic reviews, issue 4, 2000.— Oxford: Update Software.
334. Walsh S.W. Maternal-placental interactions of oxidative stress antioxidants in preeclampsia.— Semin. Reprod. Endocrinol.— 1998.— V.16.— P. 93–104.
335. Webber M.D., Halligan R.E., Schumacher J.A. Acute infarction, intracoronary thrombolysis, and primary PTCA in pregnancy//Cathet. Cardiovasc. Diagn.— 1997.— V.42.— P. 38–43.
336. Webster W.S., Freeman J.A. Prescription drugs and pregnancy//Expert Opin. Pharmacother.— 2003.— V.4.— P. 949–961.
337. Weller T.M.A., Rees N. Antibacterial use in pregnancy//Drug Saf.— 2000.— V.22.— P. 335–338.
338. Wen S.W., Demissie K., Liu S. Adverse outcomes in pregnancies of asthmatic women: results from a Canadian population//Am. Epidemiol.— 2001.— V.11.— P. 7–12.
339. Williams M.S. Pregnancy and Vascular Diseases//Manual of Obstetrics/Ed. by K.R.Niskwander, A.T.Evans.— Little, Brown and Co, 1996.
340. Willis F.R., Findly C.A., Gorrie M.J. et al. Children of renal transplant recipient mothers//J. Pediatr. Child Health.— 2000.— V.36.— P. 230–235.
341. Witlin A.G., Mabie W.C., Sibai B.M. et al. Peripartum cardiomyopathy: a longitudinal echocardiographic study//Am. J. Obstet. Gynecol.— 1997.— V.177.— P. 1129–1132.
342. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institutes. National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication No 00–329. Originally Printed 1990. Revised July 2000, 39 p. ([http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp\\_preg.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp_preg.pdf))
343. Yentis S.M., Steer P.J., Plaat F. Eisenmenger's syndrome in pregnancy: maternal and fetal mortality in the 1990s//Br. J. Obstet. Gynaecol.— 1998.— V.105.— P. 921–922.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Показатель	Нормальные значения <sup>1</sup> (вне беременности)		Изменение при беременности	Время наступления изменения
	в единицах СИ	в других единицах <sup>2</sup>		
<b>Биохимические показатели крови</b>				
Азот мочевины	2,9–8,9 ммоль/л	8–25 мг/дл	↓50%	I триместр, к сроку родов повышается
Альбумин	35–48 г/л	3,5–4,8 г/дл	↓10 г/л	В основном к 20 нед., затем постепенно
Белок (общий)	65–85 г/л	6,5–8,5 г/дл	↓10 г/л	К 20 нед., затем стабильное содержание
Бикарбонат	24–28 ммоль/л	24–28 мэкв/л	↓6–8 мэкв/л	С конца I триместра
Билирубин общий прямой	3,4–22,2 мкмоль/л 0–3,4 мкмоль/л	0,2–1,3 мг/дл 0–0,2 мг/дл	– –	
Газы артериальной крови				
рН	7,35–7,45	7,35–7,45	–	
рO <sub>2</sub>	10,6–14,0 кПа	80–105 мм рт.ст.	↑7 мм рт.ст.	К 12 нед.
рСО <sub>2</sub>	4,7–6,0 кПа	35–45 мм рт.ст.	↓7 мм рт.ст.	К 12 нед.
Гликозилированный гемоглобин	0,044–0,061	4,4–6,1%	–	
Глобулины				
α <sub>1</sub>	1–5 г/л	0,1–0,5 г/дл	↑1 г/л	Постепенный рост
α <sub>2</sub>	3–12 г/л	0,3–1,2 г/дл	↑1 г/л	Постепенный рост
β	7–17 г/л	0,7–1,7 г/дл	↑3 г/л	Постепенный рост
γ	7–17 г/л	0,7–1,7 г/дл	↑1 г/л	Постепенный рост

Глюкоза плазмы натощак	3,3–5,5 ммоль/л	60–100 мг/дл	↓10%	К 24–28 нед.
Железо	10,5–24,2 мкмоль/л	60–135 мкг/дл	↓35%	Постепенно на протяжении всей беременности
Железосвязывающая способность сыворотки	45–63 мкмоль/л	250–350 мкг/дл	↑40–50%	II триместр
Иммуноглобулины				
IgA	0,39–3,58 г/л	39–358 мг/дл	–	Постепенное снижение
IgM	0,33–2,29 г/л	33–229 мг/дл	–	
IgG	6,79–15,37 г/л	679–1537 мг/дл	↓1 г/л	
Калий	3,5–4,5 ммоль/л	3,5–4,5 ммоль/л	↓0,2–0,3 ммоль/л	К 20 нед.
Кальций общий	2,23–2,57 ммоль/л	8,9–10,3 мг/дл	↓10%	Постепенное снижение
свободный	1,13–1,27 ммоль/л	4,5–5,1 мг/дл	↓незначит.	Постепенное снижение
Комплемент общий <sup>3</sup>	не использ.	150–250 CH <sub>50</sub> МЕ/мл	↑25%	Постепенный рост
C3	0,69–1,47 г/л	69–147 мг/дл	↑40–50%	Постепенный рост
C4	0,105–0,305 г/л	10,5–30,5 мг/дл	вероятно ↑	
Креатинин	53–106 мкмоль/л	0,6–1,2 мг/дл	↓26,5 мкмоль/л	В основном, к 20 нед.
Лактат	0,3–1,3 ммоль/л	0,3–1,3 ммоль/л	–	
Магний	0,75–1,2 ммоль/л	1,5–2,4 мэкв/л 1,8–2,9 мг/дл	↓10–20%	К 20 нед., затем стабильный уровень
Медь	11,0–24,3 мкмоль/л	70–155 мкг/дл	↑75%	Постепенный рост



Показатель	Нормальные значения <sup>1</sup> (вне беременности)		Изменение при беременности	Время наступления изменения
	в единицах СИ	в других единицах <sup>2</sup>		
Мочевая кислота	208–476 мкмоль/л	3,5–8 мг/дл	↓33%	I триместр, к сроку родов повышается
Натрий	135–145 ммоль/л	135–145 ммоль/л	↓2–4 ммоль/л	К 20 нед., затем стабильный уровень
Осмолярность	270–290 ммоль/кг	270–290 мосм/кг	↓10 мосм/кг	К 8 нед., затем стабильный уровень
Триглицериды	1,13–21,47 ммоль/л	10–190 мг/дл	↑11,3 ммоль/л	Прогрессивный рост
Углекислота плазмы	22–32 ммоль/л	22–32 ммоль/л	↓4–5 ммоль/л	К 12 нед., затем стабильное содержание
Ферритин	23–349 пмоль/л	10–155 нг/мл	↓60–75 пмоль/л	II триместр
Фибриноген	1,5–3,6 г/л	150–360 мг/дл	↑0,1–2 г/л	Прогрессивное повышение
Фолаты плазмы	3,9–28,6 нмоль/л	1,7–12,6 нг/мл	↓50%	Постепенное снижение
эритроцитов	272–1370 нмоль/л	120–602 нг/мл	↓12%	Постепенное снижение
Фосфат	0,81–1,45 ммоль/л	2,5–4,5 мг/дл	–	
Хлориды	95–110 ммоль/л	95–110 ммоль/л	–	
Холестерин	3,11–6,18 ммоль/л (обычно < 5,2)	120–239 мг/дл (обычно < 200)	↑1,55–2,35 ммоль/л	Прогрессивный рост, начиная с 13 нед.
Церулоплазмин	0,25–0,35 г/л	25–35 мг/дл	↑75%	Постепенный рост

Ферменты сыворотки крови				
АлАТ	0,12–0,75 мккат/л	7–45 МЕ/л	–	
Амилаза	0,38–1,67 мккат/л	23–100 МЕ/л	↑50–100%	Конец II триместра
АсАТ	0,18–0,78 мккат/л	10–47 МЕ/л	–	
Гамма-ГТП	0,2–0,9 мккат/л	12–54 МЕ/л	–	
Кислая фосфатаза	0–11,6 нкат/л	0–0,7 МЕ/л	возможно↑	
Креатинфосфокиназа	0,33–2,42 мккат/л	20–145 МЕ/л	↓25–30%	8–20 нед., затем возвращается к норме
Лактатдегидрогеназа	1,50–4,67 мккат/л	90–280 МЕ/л	↑незначит.	
Липаза	0,38–3,33 мккат/л	2,3–24 МЕ/дл	↓50%	Постепенное снижение
Щелочная фосфатаза	0,63–2,10 мккат/л	38–126 МЕ/л	↑100–200%	В основном, в III триместре
Гормоны сыворотки крови <sup>4</sup>				
АКТГ (900–1200)	1,3–16,7 пмоль/л (6–76 нг/л)	6–76 нг/л	↑незначит.	
Альдостерон в положении стоя в положении лежа	55–832 пмоль/л 0–444 пмоль/л	2–30 нг/дл 0–16 нг/дл	↑300–800%	Постоянный резкий подъем
Инсулин (натошак)	36–180 пмоль/л	5–25 мМЕ/л	↑небольш.	Во второй половине беременности, в основном в III триместре
Кортизол (плазма, утром)	0,22–0,68 мкмоль/л	8–25 мкг/дл	↑80–100%	Постепенный рост
Паратиреоидный гормон	1,1–7,7 пмоль/л	10–70 нг/мл	↑200–300%	Прогрессивно после 24 нед.

Показатель	Нормальные значения <sup>1</sup> (вне беременности)		Изменение при беременности	Время наступления изменения
	в единицах СИ	в других единицах <sup>2</sup>		
Прогестерон	0,32–4,8 нмоль/л (I фаза цикла) 8,0–89 нмоль/л (II фаза цикла)	0,1–1,5 нг/мл  2,5–28 нг/мл	↑29–149 нмоль/л ↑175–811 нмоль/л	I триместр III триместр
Пролактин	2–20 мкг/л	2–20 нг/мл	↑50–400 нг/мл	Постепенное повышение, максимум к сроку родов
Ренин (активность в плазме)	0,25–0,91 нг/л/с	0,9–3,3 нг/мл/ч	↑100%	В раннем сроке, в дальнейшем стабильный уровень
Соматотропный гормон (натошак)	< 8 мкг/л	< 8 нг/мл	–	
Тиреотропный гормон	1–3 мкг/л	0,5–6,2 мкМЕ/мл	–	
Тироксин общий	15–154 нмоль/л	4–12 мкг/дл	↑5 мкг/дл	Рост с ранних сроков, максимум 20–22 нед.
Тироксинсвязывающий глобулин	13–30 пмоль/л	1,0–2,3 нг/дл	–	
Тироксинсвязывающий глобулин	270–670 нмоль/л	21–52 мкг/дл	↑100–150%	Постепенный рост
Трийодтиронин	1,2–3,1 нмоль/л	80–200 нг/дл	↑50%	Рост с ранних сроков, максимум 20–22 нед.
Хорионический гонадо- тропин (β-субъединица)	0–10 МЕ/л	0–10 мМЕ/мл	↑50–500 МЕ/л ↑500–10000 МЕ/л ↑30000– 100000 МЕ/л	1–2 нед. 3–4 нед. 5–12 нед.

Показатели системы свертывания крови				
АЧТВ	24–36 с.	24–36 с.	–	
Время кровотечения по Дюке	≤ 240 с.	≤ 4 мин.	–	
Время рекальцификации плазмы	60–120 с	1–2 мин	↓незнач.	
Время свертывания крови по Ли-Уайту				
	венозной капиллярной	300–600 с	5–10 мин	–
	начало	30–120 с	30 с – 2 мин	–
конец	180–300 с	3–5 мин		
Продукты деградации фибрина	< 8 мкг/л	< 8 мг/мл	возможно ↑незнач.	
Протромбиновое время	11–14 с.	11–14 с.	–	
Протромбиновый индекс	0,75–1,1	75–110%	–	
Тромбиновое время	23–35 с.	23–35 с.	–	
Факторы свертывания				
	VIII	0,6–1,6	60–160%	100–150%
	X, IX	0,6–1,6	60–160%	↑30%
	VII, XII	0,6–1,6	60–160%	–?
	XI	0,6–1,6	60–160%	незнач. измен.
V	0,6–1,6	60–160%	↓30%	С II триместра Постепенный рост
Фибриноген	1,5–3,6 г/л	150–360 мг/дл	0,1–2 г/л	Постепенное снижение
				Прогрессивное повышение на протяжении всей беременности

Показатель	Нормальные значения <sup>1</sup> (вне беременности)		Изменение при беременности	Время наступления изменения
	в единицах СИ	в других единицах <sup>2</sup>		
Общий анализ крови				
Гематокрит	0,361–0,443	36,1–44,3%	↓5–6%	Максимально к 30–34 нед.
Гемоглобин	121–151 г/л (7,5–9,36 ммоль/л)	12,1–15,1 г/дл	↓15–20 г/л	Максимально к 30–34 нед.
Эритроциты	$3,9–5,0 \cdot 10^{12}/л$	$3,9–5,0 \cdot 10^6/мкл$	↓ $0,8 \cdot 10^{12}/л$	Максимально к 30–34 нед.
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	27–31 пг (1,66–2,0 фмоль)	27–31 пг	–	
Средний объем эритроцита	81–99 мкм <sup>3</sup>	81–99 мкм <sup>3</sup>	–	
Лейкоциты	$3,9–9,8 \cdot 10^9/л$	$3,9–9,8 \cdot 10^3/мкл$	↑ $3,5 \cdot 10^9/л$	Постепенный рост
гранулоциты	$1,9–6,6 \cdot 10^9/л$	$1,9–6,6 \cdot 10^3/мкл$ (48–82%)	↑ $3 \cdot 10^9/л$	Постепенный рост
лимфоциты	$1,2–3,3 \cdot 10^9/л$	$1,2–3,3 \cdot 10^3/мкл$ (8–40%)	↑ $0,3 \cdot 10^9/л$	Постепенный рост
моноциты	$0,2–0,7 \cdot 10^9/л$	$0,2–0,7 \cdot 10^3/мкл$ (2–8%)	–	
эозинофилы	$0–0,4 \cdot 10^9/л$	$0–0,4 \cdot 10^3/мкл$ (0–5%)	–	
Тромбоциты	$150–400 \cdot 10^9/л$	$150–400 \cdot 10^3/мкл$	↓небольш.	
СОЭ	не использ.	5–20 мм/ч	до 40 мм/ч	В основном, к 20 нед., затем незначительно

Биохимические показатели мочи				
Амилаза	0,67–5,0 нкат/мин.	0,04–0,3МЕ/мин.	–	
Белок	< 0,15 г/сут	< 150 мг/сут	↑ < 300 мг/сут	К 20 нед.
Глюкоза	0	0	Следы	Не постоянно
Диастаза	≥ 64 г/ч·л	≥ 64 ед.	–	
Кальций	9,9–53 мкмоль/сут	1,3–7,0 мг/сут	↑ не больш.	
Клиренс креатинина	0,09–0,13 л/мин./1,73 м <sup>2</sup>	90–130 мл/мин./1,73 м <sup>2</sup>	↑ 40–50%	К 16 нед., сохраняется повышенным до 36 нед.
Креатинин	0,8–1,4 г/сут (7,1–12,5 ммоль/сут)	12–25 мг/кг/сут	–	

<sup>1</sup> В графе «Нормальные значения (вне беременности)» для показателей, различающихся у мужчин и женщин, приведены нормальные значения для женщин.

<sup>2</sup> В графе «в других единицах» приведены значения показателей в единицах, традиционно используемых в нашей стране или часто встречающихся в зарубежной литературе.

<sup>3</sup>  $CH_{50}$  – разведение сыворотки, достаточное для лизиса эритроцитов барана.

<sup>4</sup> Приведены цифры, полученные, в основном, иммунными методами. Результаты в различных лабораториях сильно различаются.