В.Н. Серов, Г.Т. Сухих,
И.И. Баранов, А.В. Пырегов,
В.Л. Тютюнник, Р.Г. Шмаков

БИБЛИОТЕКА ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА

АКУШЕРСТВО
ГИНЕКОЛОГИЯ

Неотложные состояния в акушерстве



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

В.Н. Серов, Г.Т. Сухих,
И.И. Баранов, А.В. Пырегов,
В.Л. Тютюнник, Р.Г. Шмаков

БИБЛИОТЕКА ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА

АКУШЕРСТВО
ГИНЕКОЛОГИЯ

Неотложные состояния в акушерстве

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2011

УДК 618.2-039.74(035.3)
ББК 57.16я81
Н52

Российское общество акушеров-гинекологов

Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России

Авторский коллектив:
В.Н. Серов, академик РАМН, проф., д-р мед. наук, президент РОАГ, главный научный сотрудник ФГУ «НЦ АГиП им.В.И. Кулакова»;
Г.Т. Сухих, академик РАМН, проф., д-р мед. наук, директор ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова»;
И.И. Баранов, проф., д-р мед. наук, зав. отделом ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова»;
А.В. Пырегов, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова»;
В.Л. Тютюнник, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова»;
Р.Г. Шмаков, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова».

Н52 **Неотложные состояния в акушерстве:** руководство для врачей / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов, А.В. Пырегов, В.Л. Тютюнник, Р.Г. Шмаков. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 784 с.: ил. (Библиотека врача-специалиста).

ISBN 978-5-9704-2001-0

Руководство посвящено одной из основных и актуальных проблем практического акушерства и перинатологии — неотложным состояниям в акушерской практике и связанной с ними антенатальной охране плода. Представлены данные об актуальных вопросах современного акушерства, о физиологических изменениях в организме женщины во время беременности. Описаны методы диагностики в акушерстве, физиология и патология гемостаза во время беременности, плацентарная недостаточность и патологии околоплодной среды. Подробно рассмотрены экстрагенитальная патология и ее влияние на течение беременности, особенности анестезии в акушерстве. Отдельные главы посвящены преэклампсии (эклампсии) — интенсивной терапии, роли кесарева сечения в перинатальном акушерстве, кровотечениям во время беременности, в родах и послеродовом периоде, эмболическим осложнениям и гнойно-септическим заболеваниям в акушерстве.

Предназначено для акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, неонатологов, врачей общей практики и семейных врачей, преподавателей кафедр акушерства и гинекологии, терапии и семейной медицины, организаторов службы охраны материнства и детства, аспирантов, ординаторов, интернов, студентов медицинских вузов.

УДК 618.2-039.74(035.3)
ББК 57.16я81

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Коллектив авторов, 2010
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2011
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2011

ISBN 978-5-9704-2001-0

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений 7
Предисловие 15

РАЗДЕЛ 1. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОГО АКУШЕРСТВА 19
Глава 1. Профилактика материнской смертности 20
Глава 2. Профилактика перинатальной смертности 32
Глава 3. Синдром системного воспалительного ответа, тромбофилии и их взаимосвязь с акушерской патологией 40

РАЗДЕЛ 2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ В АКУШЕРСТВЕ 59
Глава 4. Изменения в организме беременной — «норма беременности» 60
Глава 5. Инструментальные методы диагностики в акушерстве 102
Неинвазивные методы диагностики 102
Ультразвуковое исследование 102
Допплерометрия кровотока в системе мать—плацента—плод . . . 114
Кардиотокография 122
Определение биофизического профиля плода 128
Инструментальные инвазивные методы диагностики 130
Амниоскопия 130
Биопсия ворсин хориона 130
Амниоцентез 133
Кордоцентез 135

РАЗДЕЛ 3. ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ 139
Глава 6. Основные механизмы гемостаза 140
Глава 7. Адаптация гемостаза 168
Глава 8. Дизадаптация системы гемостаза 178
Глава 9. Срыв адаптации (дезадаптация) системы гемостаза 187
Глава 10. Тромбофилии в акушерстве 192
Наследственные тромбофилии 194
Глава 11. Геморрагические заболевания в акушерстве 216
Тромбоцитопении 217

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура 218
Тромбоцитопатии 231

РАЗДЕЛ 4. ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ ОКОЛОПЛОДНОЙ СРЕДЫ 237
Глава 12. Плацентарная недостаточность: классификация, этиология, патогенез 238
Глава 13. Диагностика, клиническая картина, лечение, профилактика плацентарной недостаточности 248
Глава 14. Патология околоплодных вод 269

РАЗДЕЛ 5. ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ 279
Глава 15. Заболевания органов мочевыделительной системы 280
Беременность на фоне заболеваний почек 282
Глава 16. Острый живот 293
Глава 17. Заболевания органов пищеварения 303
Заболевания печени 303
Заболевания печени, связанные с беременностью 304
Заболевания печени, встречающиеся вне беременности 306
Наследственные гипербилирубинемии 309
Болезни желчного пузыря 310
Заболевания поджелудочной железы 311
Заболевания желудка и кишечника 314
Кишечные инфекции 315
Отдельные бактериальные инфекции 315
Протозойные инфекции 318
Гельминтозы 319
Хронические воспалительные заболевания кишечника ... 320
Глава 18. Онкогематологические заболевания 321
Лимфома Ходжкина 323
Лейкозы 341
Хронические лейкозы 341
Острые лейкозы 355
Глава 19. Заболевания соединительной ткани 363
Дифференцированные дисплазии соединительной ткани 367
Синдром Марфана 367
Тактика ведения пациентов с синдромом Марфана 370
Синдром Элерса–Данло 372

Несовершенный остеогенез 377
Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. . . 379
Дисплазия соединительной ткани и беременность. 382

РАЗДЕЛ 6. ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИИ В АКУШЕРСТВЕ 387
Глава 20. Изменения в организме беременной с позиции анестезиолога-реаниматолога. Анестезия и плод 388
Глава 21. Обезболивание самопроизвольных родов 402
Глава 22. Анестезиологическое обеспечение операции кесарева сечения 411
Глава 23. Принципы инфузионно-трансфузионной терапии 420

РАЗДЕЛ 7. ПРЕЭКЛАМПСИЯ/ЭКЛАМПСИЯ: ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ 423
Глава 24. Эпидемиология, классификация, критерии тяжести . . . 424
Глава 25. Патогенез. Диагностика 431
Диагностика и лабораторные критерии 440
HELLP-синдром 443
Глава 26. Прогнозирование и профилактика 451
Глава 27. Ведение пациенток с преэклампсией. 455
Оценка состояния плода 453
Оценка состояния матери 453
Глава 28. Лечение. 458
Глава 29. Ведение пациенток с HELLP-синдромом 477
Глава 30. Родоразрешение 480
Глава 31. Тактика ведения пациенток после родоразрешения 482
Глава 32. Анестезиологическое обеспечение 485

РАЗДЕЛ 8. РОЛЬ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ АКУШЕРСТВЕ 503
Глава 33. История абдоминального родоразрешения. Частота, показания, противопоказания и условия выполнения кесарева сечения 504
Глава 34. Методика операции кесарева сечения 521
Глава 35. Ведение послеоперационного периода. Профилактика гнойно-септических осложнений. 527

РАЗДЕЛ 9. КРОВОТЕЧЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, В РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ 535
Глава 36. Структура, факторы риска, классификация 536

Глава 37. Диагностика. Способы определения кровопотери 540
Глава 38. Геморрагический шок 551
Глава 39. Патофизиологические изменения при острой кровопотере 553
Глава 40. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови 567
Глава 41. Принципы лечения. Акушерская тактика. Интенсивная терапия 574
Глава 42. Инфузионно-трансфузионная терапия акушерской кровопотери 585
Глава 43. Программы аутотрансфузии в акушерстве 602
Глава 44. Перспективы использования рекомбинантного активированного фактора VII 614
Глава 45. Анестезиологическое пособие при геморрагическом шоке 617
Глава 46. Лечебная тактика при акушерских кровотечениях 626
Глава 47. Профилактика и лечение кровотечений у женщин с дефектами системы гемостаза 641

РАЗДЕЛ 10. ЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ 649
Глава 48. Эмболия околоплодными водами 650
Глава 49. Тромботические осложнения и тромбоэмболия легочной артерии 660

РАЗДЕЛ 11. ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В АКУШЕРСТВЕ 679
Глава 50. Послеродовой мастит 684
Глава 51. Послеродовой эндометрит 690
Глава 52. Послеродовой тромбофлебит 701
Глава 53. Перитонит 711
Глава 54. Синдром системного воспалительного ответа 722
Глава 55. Сепсис. Хониосепсис 731
Глава 56. Септический шок 742
Глава 57. Синдром токсического шока 752
Глава 58. Полиорганная недостаточность 762

Список литературы 773

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ–блокада — атриовентрикулярная блокада
АВР — активированное время рекальцификации
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АД диаст. — диастолическое АД
АД сист. — систолическое АД
АДФ — аденозиндифосфат
АЖ — амниотическая жидкость
АКАГ — Американская коллегия акушеров и гинекологов
АКК — аортокавальная компрессия
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМГФ — α_2-микроглобулин фертильности
АМФ — аденозинмонофосфат
АНС — автономная нервная система
АП — акушерский перитонит
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АРД — аномалии родовой деятельности
АС — акушерский сепсис
АСТ — аспарагинаминотрансфераза
АТ — антибактериальная терапия
АТР — антитромбин
АТФ — аденозинтрифосфат
АФП — α-фетопротеин
АФА — антифосфолипидные антитела
АФС — антифосфолипидный синдром
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БАВ — биологически активные вещества
в/в — внутривенно
ВА — волчаночный антикоагулянт
ВВЭ — венозная воздушная эмболия
ВДМ — высота стояния дна матки
ВИВЛ — вспомогательная ИВЛ
ВНС — вегетативная нервная система
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПГ — вирус простого герпеса
ВПР — врожденные пороки развития

ВРС — вариабельность ритма сердца
ВСК — время свертывания крови
ВЧ — высокочастотная
ВЭ — воздушная эмболия
ГБ — гипертензия беременных
ГГЦ — гипергомоцистеинемия
ГГТ — гамма глютамин трансфераза
ГБП — гемолитическая болезнь плода
ГВЗ — гнойно-воспалительные заболевания
ГМ — гиалиновые мембраны
Гн-РГ — гонадотропин-рилизинг гормон
ГТ — гестационная тромбоцитопения
ГТП — глютаминтранспептидаза
ГЭК — гидроксиэтилированный крахмал
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДГЭАС — дегидроэпиандростерона сульфат
ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров
ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии
ДЛА — давление в легочной артерии
ДРД — дискоординация родовой деятельности
ДСТ — дисплазия соединительной ткани
ДФГ — дифосфоглицерат
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗВУР — задержка внутриутробного развития
ЗРП — задержка развития плода
ЗЧЯ — задняя черепная ямка
ИАП — ингибитор активатора плазминогена
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкин
ИППП — инфекции, передаваемые половым путем
ИР — индекс резистентности
ИСС — индекс сосудистого сопротивления
ИТП — иммунная тромбоцитопеническая пурпура
ИТТ — инфузионно-трансфузионная терапия
ИФН — интерферон
К — клонидин
К4, К5 — IV и V тоны Короткова
КМ — костный мозг
КОД — коллоидно-онкотическое давление

КОС — кислотно-основное состояние
КС — кесарево сечение
КСФ — колониестимулирующий фактор
КСЭА — комбинированная спинально-эпидуральная аналгезия/анестезия
КТ — компьютерная томография
КТГ — кардиотокография
КТР — копчико-теменной размер
КТФ — кислородно-транспортная функция
КФК — креатинфосфокиназа
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛПС — липополисахариды
ЛС — лекарственные средства
ЛТ — лучевая терапия
ЛХ — лимфома Ходжкина
м/а — местный анестетик
МАК — минимальная альвеолярная концентрация
МВП — межворсинчатое пространство
МЖ — модифицированный желатин
МКБ — мочекаменная болезнь
МКБ 10-го — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МКК — малый круг кровообращения
ММС — моноцитарно-макрофагальная система
МНО — международное нормализованное отношение
МОД — минутный объем дыхания
МОИГ — Международное общество по изучению гипертензии
МПК — маточно-плацентарный кровоток
МРТ — магнитно-резонансная томография
МС — материнская смертность
МСМ — молекулы средней массы
МТ — масса тела
МТГФР — метилентетрагидрофолатредуктаза
МЩК — мембраны щеточной каймы
НА — наркотические анальгетики
НВТ — нейровегетативное торможение
НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани
НМГ — низкомолекулярный гепарин
НХЛ — неходжкинская лимфома

ОА — общая анестезия
ОАС — обший адаптационный синдром
ОВ — околоплодные воды
ОДН — острая дыхательная недостаточность
ОЖГБ — острый жировой гепатоз беременных
ОЛ — острый лейкоз
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ — острый миелобластный лейкоз
ОНК — Объединенный национальный комитет
ОП — окружность предплечья
ОПЛ — острое повреждение легких
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
ОФО — острая фаза ответа
ОЦК — объем циркулирующей крови
ОЦП — объем циркулирующей плазмы
ОЦЭ — объем циркулирующих эритроцитов
П — перитонит
ПА — плазмаферез
ПАМГ — плацентоспецифический α-1-микроглобулин
ПВ — протромбиновое время
ПГ — простагландины
ПДКВ — положительное давление в конце выдоха
ПДТ — продукты деструкции тканей
ПДФ — продукты деградации фибрина
ПИ — пульсационный индекс
ПИ — протромбиновый индекс
ПИТ — палата интенсивной терапии
ПК — плодовый кровоток
ПЛ — плацентарный лактоген
ПМ — послеродовой мастит
ПН — плацентарная недостаточность
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
ПОН — полиорганная недостаточность
ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПСП — показатель состояния плода
ПХТ — полихимиотерапия
ПЦР — полимеразная цепная реакция

ПЩФ — плацентарная щелочная фосфатаза
ПЭ — послеродовой эндометрит
ПЭ — преэклампсия
ПЯЛ — полиморфно-ядерные лейкоциты
РА — регионарная анестезия
РАСК — регуляция агрегатного состояния крови
РБ — регионарная блокада
РДС — респираторный дистресс-синдром
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
РКМФ — растворимые комплексы мономеров фибрина
РОАГ — Российское общество акушеров-гинекологов
СА — спинальная анестезия
САД — среднее артериальное давление
СВ — сердечный выброс
СВР — системная воспалительная реакция
СДО — систоло-диастолическое отношение
СЗП — свежезамороженная плазма
СИ — сердечный индекс
СИРП — синдром ишемии-реперфузии плаценты
СКВ — системная красная волчанка
СМ — сублейкемический миелоз
СМА — средняя мозговая артерия
СМФ — система мононуклеарных фагоцитов
СЛР — сердечно-легочная реанимация
СОЛП — синдром острого легочного повреждения
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПОН — синдром полиорганной недостаточности
СПП — синдром потери плода
СР — своевременные роды
СРД — слабость родовой деятельности
ССВО — синдром системного воспалительного ответа
ССВР — синдром системной воспалительной реакции
ССС — сердечно-сосудистая система
СТ — синцитиотрофобласт
СТШ — синдром токсического шока
СШ — септический шок
СЭФР — сосудисто-эндотелиальный фактор роста
Т4 — тироксин
Тат — комплекс тромбин-антитромбин
ТБГ — трофобластический β-гликопротеин

ТВ — тромбиновое время
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТЗ — трийодтиронин
ТК — транексамовая кислота
ТКД — транскраниальный допплер
ТОПЛ — трансфузионное острое повреждение легких
ТПЭ — тяжелая преэклампсия
ТСТШ — токсин синдрома токсического шока
ТТГ — тиреотропный гормон
ТФ — тканевый фактор
ТЭЛА — тромбэмболия легочной артерии
УЗИ — ультразвуковое исследование
УИ — ударный индекс
УЭА — упреждающая эпидуральная аналгезия
ФНО — фактор некроза опухоли
ФПК — фетоплацентарный комплекс
ФРП — фактор роста плаценты
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
ХЛЛ — хронический лимфолейкоз
ХМЛ — хронический миелолейкоз
ХМПЗ — хронические миелопролиферативные заболевания
ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких
ХОЗЛ — хронические обструктивные заболевания легких
ЦВД — центральное венозное давление
ЦГД — центральная гемодинамика
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЧД — частота дыхания
ЧРД — чрезмерная родовая деятельность
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЩФ — щелочная фосфатаза
Э — эклампсия
ЭА — эпидуральная аналгезия/анестезия
ЭКГ — электрокардиография
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
ЭОВ — эмболия околоплодными водами

ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия
ЭхоКГ — эхокардиография
ЭЭГ — электроэнцефалография
α-ГБДГ — альфа-гидрооксибутиратдегидрогеназа
ASA — Американская ассоциация анестезиологов
CO2 — углекислый газ
Da — дальтон
DO2 — доставка кислорода
DS — степень замещения
$EtCO_2$ — содержание углекислого газа в конце выдоха
EtN_2 — содержание азота в конце выдоха
FiO_2 — содержание кислорода в подаваемой смеси
GST — глютатион С-трансфераза
Hb — гемоглобин
He — гелий
HELLP — гемолиз, повышение печеночных ферментов, тромбоцитопения
HF — быстрые волны спектра
HLA — человеческий лейкоцитарный антиген
Ht — гемотокрит
Il — интерлейкин
kDa — килоДальтон
LF — медленные волны спектра
LMA — ларингеальная маска
MM — средняя молекулярная масса
MS — молекулярное замещение
NEC — некротизирующий энтероколит
NMDA — N-метил-D-аспартат
NO — оксид азота
N_2O — закись азота
O_2 — кислород
PAI — ингибитор активатора плазминогена
PaO_2 — парциальное напряжение кислорода
pCO_2 — парциальное напряжение углекислого газа
PGI_2 — простациклин
PLT — тромбоциты
pO_2 — парциальное напряжение кислорода
Ps — пульс

RCOG — Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
SP — стандартное квадратичное отклонение
SpO_2 — сатурация кислорода
TAFI — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза
TNF — тумор некротизирующий фактор
TF — тканевой фактор
Торг — миллиметр ртутного столба
WPW — Вольф–Паркинсон–Вайт

ПРЕДИСЛОВИЕ

Акушерство начала XXI в. значительно отличается от акушерства 50-х годов XX в. В настоящее время доминирует перинатальное акушерство, что во многом обусловлено социальными причинами. Поздние браки, малодетная семья, снижение рождаемости — характерные черты европейской популяции. В нашей стране наряду с вышеназванными особенностями приходится учитывать еще и последствия абортов, высокий травматизм в родах, глобальные социальные преобразования. Данные проблемы отразились на демографической ситуации в РФ, обусловили сокращение численности российского народа. В связи с этим акушерство и гинекология претерпевают серьезные преобразования. Происходит переход от классического акушерства, когда основной заботой врачей было здоровье матери, к перинатальному акушерству, задача которого обеспечить здоровье не только матери, но и новорожденному.

Можно привести несколько примеров. В 70-е годы XX в. частота кесарева сечения составляла 1,5–1,7%, тогда как в начале XXI в. удельный вес оперативного родоразрешения доходит до 21% и продолжает увеличиваться. В последние 10–15 лет женщины с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, несмотря на высокий риск, стремятся выносить беременность и стать матерями. Интенсивно разрабатываются новые технологии, позволяющие уменьшить негативное влияние экстрагенитальной патологии на течение беременности и родов. Преимплантационная и пренатальная диагностика снижает риск рождения больного ребенка. С помощью различных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение, консервация эмбрионов, методика оплодотворения одним сперматозоидом, суррогатное материнство) стало возможным наступление беременности казалось бы в безнадежных ситуациях.

Еще относительно недавно не стояла задача сохранения репродуктивной функции у женщин с онкологическими заболеваниями. В настоящее время разработаны и продолжают совершенствоваться методы сохранения репродукции у онкологических больных.

Принципиально изменилось отношение к выхаживанию глубоконедоношенных новорожденных, была показана возможность сохранения жизни детей, родившихся с массой 500–600 г. Накопились знания по диагностике и лечению привычного невынашивания беременности,

плацентарной недостаточности, задержки роста плода и другим проблемам.

Основными задачами современного практического акушерства и перинатологии стали создание оптимальных условий для осуществления женщиной функции материнства, сохранение ее здоровья и обеспечение рождения здорового потомства. Многое изменилось и в неотложном акушерстве. Получили практическое развитие такие понятия, как «синдром системного воспалительного ответа», «тромбофилия». Стали шире применяться новые методы и современные технологии диагностики, профилактики и лечения.

В связи с накопленным за последние десятилетия клиническим опытом сотрудниками ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» (директор — академик РАМН Г.Т. Сухих), созданием и применением современных методов и средств диагностики, профилактики и лечения беременных, рожениц и родильниц с неотложными состояниями, возникла необходимость обобщения этих данных для рационального их использования в акушерской практике и перинатальной медицине.

В настоящем руководстве отражена динамика материнской и перинатальной смертности. Снижение материнской смертности произошло вследствие улучшения медицинской помощи. В последние 10–15 лет ни социальные условия, ни здоровье беременных не улучшились, следовательно, улучшилась медицинская помощь в результате участия специалистов по интенсивной терапии, анестезиологии, трансфузиологии в интенсивной терапии акушерских осложнений. Более широкое участие специалистов в медицинской помощи беременным обусловлено демографической ситуацией в стране и необходимостью использования интенсивных технологий.

Расширение показаний к родоразрешению путем операции кесарева сечения привело к снижению перинатальной смертности. Однако только путем операции кесарева сечения невозможно дальнейшее снижение перинатальной смертности. Неотъемлемой частью перинатального акушерства является современная неонатальная служба, позволяющая выхаживать глубоко недоношенных новорожденных, корригировать пороки развития сразу после рождения, лечить детей с врожденной инфекцией и др.

Для завершения гестационного процесса рождением здорового ребенка необходимо знать причины и механизмы развития нарушений, приводящих к осложненному течению беременности, патологическим изменениям плаценты, внутриутробному страданию плода,

а также владеть методами их профилактики и лечения. Только индивидуальный подход к каждой отдельной женщине может обеспечить правильную подготовку и планирование беременности, а также успешное течение периода беременности, родов и пуэрперия.

В руководстве представлены разделы по «норме беременных», т.е. по изменениям ряда органов и систем, происходящим во время беременности. К ним относятся волемические изменения, появление инсулинорезистентности, «разведение» показателей крови и др. Особое внимание обращено на изменения гемостаза во время беременности, показана взаимосвязь тромбофилии и воспаления.

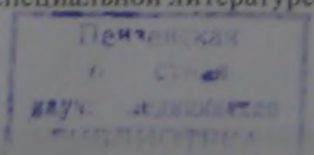
Ряд разделов по изменениям в организме беременной, фетоплацентарном комплексе, диагностике в акушерстве позволяют специалисту по интенсивной терапии понять особенности беременности и оказывать лечебную помощь с учетом интересов и матери и плода.

В разделе акушерских кровотечений показана роль кровесберегающих технологий (аутоплазмодонорство, реинфузия аутокрови, гемодилюция), современных технологий предупреждения акушерских кровотечений, интенсивной терапии, акушерской тактики, инфузионно-трансфузионной терапии.

178128

Подробно рассмотрены особенности кесарева сечения — обезболивание, профилактика кровотечения и инфекции. Обращено внимание на перитонит после кесарева сечения, его клинические формы, особенности консервативной и хирургической тактики. В разделе послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний даны рекомендации по лечению антибиотиками, антисептиками, эфферентными методами. Показана роль интенсивной терапии при преэклампсии, HELLP-синдроме, гепатозе.

В руководстве подробно рассмотрена роль тромбофилии и нарушений гемостаза в акушерской патологии и неотложных состояниях: при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, тромбоэмболии легочной артерии, синдроме потери плода. Описаны такие неотложные состояния, как амниотическая и воздушная эмболия, осложнения наркоза. В разделе, где приведены данные об экстрагенитальных заболеваниях, особое внимание обращено на хирургическую патологию: аппендицит, панкреатит, кишечную непроходимость во время беременности. Более подробно представлены онкогематологические заболевания и аутоиммунная тромбоцитопения, так как акушерские вопросы этих патологий недостаточно освещены в специальной литературе.



Руководство по неотложным состояниям в акушерстве подготовлено специалистами, имеющими большой клинический опыт и обобщившими результаты научных исследований во всех представленных разделах. Достаточно полно показаны изменения, свойственные беременности; отражены особенности мониторинга за развивающимся плодом. Руководство поможет специалистам, оказывающим помощь при неотложных состояниях, учитывать специфику перинатального акушерства.

В книге представлены данные отечественной и зарубежной литературы последних лет, результаты собственных наблюдений и исследований на базе различных подразделений ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова». Авторы выражают особую благодарность всему коллективу центра, включая научных сотрудников, врачей, акушерок и санитарок, без ежедневной помощи которых они не смогли бы получить хорошие клинические результаты.

За внимание и помощь в исследованиях авторы выражают глубокую благодарность руководителям и сотрудникам всех отделений и лабораторий ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», в которых на современном научно-методологическом уровне были обеспечены необходимые условия для проведения настоящих исследований.

Авторы надеются, что данная книга будет полезна в повседневной работе практическим врачам акушерам-гинекологам, анестезиологам-реаниматологам, терапевтам, неонатологам, врачам общей практики и семейным врачам, преподавателям кафедр акушерства и гинекологии, терапии и семейной медицины, организаторам службы охраны материнства и детства, аспирантам, ординаторам, интернам, студентам медицинских вузов, поможет добиться снижения материнской, перинатальной, ранней детской заболеваемости и смертности. Авторы будут также весьма признательны за все замечания и пожелания, отнесутся к ним с вниманием и примут их с благодарностью.

РАЗДЕЛ 1

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОГО АКУШЕРСТВА

Глава 1

Профилактика материнской смертности

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), материнская смертность (МС) — смерть женщины во время беременности, родов и в течение 42 дней после окончания беременности независимо от причин, связанных с протеканием беременности или с ее ведением, не связанных с несчастными случаями.

Принято рассчитывать материнскую смертность в абсолютных числах смертей беременных, рожениц или родильниц на 100 000 родов живыми новорожденными.

Материнскую смертность классифицируют по трем группам.

- I. Смерти, непосредственно связанные с акушерскими причинами, т.е. вследствие акушерских осложнений беременности, родов, послеродового периода, а также в результате неправильной лечебной тактики.
- II. Смерти, косвенно связанные с акушерской причиной, в результате существовавшей ранее болезни, но прямым образом не связанной с беременностью или другими акушерскими причинами, но проявления которой усугубились вследствие беременности.
- III. Случайные смерти, не связанные с беременностью, родами, послеродовым периодом или ее осложнениями и лечением.

Показатель МС позволяет оценить все потери от абортов, внематочной беременности, акушерской и экстрагенитальной патологии в течение всей беременности и послеродового периода. МС находится в прямой зависимости от материальных и социальных факторов. Так, в развивающихся странах доля родов составляет 86% числа родов во всем мире, а МС — 99% всех материнских смертей в мире. Ежегодно в мире умирают около 550 тыс. женщин в связи с беременностью и родами.

В разных частях света МС резко колеблется: в Северной Америке она составляет 12–14, в Европе 16–18, в странах Латинской Америки и Карибского бассейна 200–250, в Азии (за исключением Японии) 400–500, Океании (за исключением Австралии и Новой Зеландии) — 600. В большинстве экономически развитых стран показатель МС ниже 10. Наиболее низкая МС в странах, где высокий уровень экономики сочетается с решением социальных проблем, высоким качеством медицинской помощи, санитарной культурой населения. К таким странам относятся Канада, Швеция, Бельгия, Исландия, Дания, Швейцария, Израиль (показатель МС в пределах 2–3). В Европе (Франция, Германия, Великобритания, Италия, Испания, Финляндия) этот показатель составляет 4–8.

Следует отметить, что значительное улучшение показателя материнской смертности во всех экономически развитых странах началось с 30-х годов прошлого столетия (в то время показатель МС был равен около 500). Помимо экономических, социальных и гигиенических факторов, основную роль в его падении почти в 100 раз сыграли успехи в профилактике и терапии инфекционных заболеваний, в разработке методов интенсивной терапии и анестезиологии-реаниматологии. Также были созданы перинатальные центры, существенно улучшилась дородовая диагностика. В ряде стран этому способствовало развитие семейной медицины, одной из важнейших задач которой является улучшение дородового наблюдения беременных. Важное значение имело также совершенствование служб крови: возможность ее фракционирования и использования компонентов для трансфузии.

В развивающихся странах МС очень высока и достигает в некоторых регионах 1500–1700 на 100 000 живорожденных (центральноафриканские страны, Южная Азия). Низкий социально-экономический уровень жизни населения сочетается с отсутствием квалифицированной медицинской помощи в сельской местности. За исключением центральных городов, беременные и роженицы не могут получить врачебную помощь.

К главным медицинским факторам, определяющим высокую МС в развивающихся странах, относят частые беременности с короткими интервалами, плохие гигиенические условия родов, абортов, отсутствие адекватной дородовой диагностики, плохое медицинское просвещение населения, недостаток медикаментов, высокую общую заболеваемость населения, плохое питание, культурную отсталость и др.

В развивающихся странах в структуре МС доминируют сепсис, акушерские кровотечения, послеабортные осложнения, преэклампсия. В большинстве высокоразвитых стран структура МС схожа, главными ее причинами являются эмболические осложнения (эмболия легочной артерии, эмболия околоплодными водами), гипертензивные расстройства у беременных, внематочная беременность. На долю же кровотечений и сепсиса приходится 5–10% общей МС.

В России МС за последние годы существенно снизилась с 58,1 в 1995 г. до 20,5 в 2008 г., однако остается высокой, с неблагоприятной структурой. Большое количество осложнений абортов, высока смертность от акушерских кровотечений, сепсиса, преэклампсии. Несмотря на незначительный вес МС в структуре общей смертности населения — 0,015% (данные Росстата, 2005 г.), этот показатель интегрированный и отражает состояние акушерско-гинекологической помощи в системе здравоохранения и в стране целом, а также социального благополучия общества. МС зависит от социального и материального состояния общества, здоровья беременных, уровня медицинской помощи.

Важной составляющей для снижения материнской и перинатальной смертности служит развитие сети учреждений высокой степени риска, в том числе перинатальных центров, оснащенных современным оборудованием и позволяющих решать задачи сохранения жизни и здоровья беременным группы высокого риска, выхаживания недоношенных и больных новорожденных.

Чрезвычайно значимой государственной мерой является выделение дополнительных инвестиций в службу родовспоможения в рамках приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения.

Динамика МС показана в табл. 1-1–1-4.

Таблица 1-1. Материнская смертность в Российской Федерации и федеральных округах в 2007–2008 гг. — абсолютное число и показатель на 100 тыс. родившихся живыми (данные МЗ и СР РФ)

Регион	2007 г.			2008 г.			Динамика показателя в 2008 г. к уровню 2007 г., %
	Всего умерло	Доля от общего числа умерших, %	Показатель*	Всего умерло	Доля от общего числа умерших, %	Показатель*	
РФ	389	100,0	24,2	387	100,0	22,6	–6,6
ЦФО	82	21,1	22,8	75	19,4	19,5	–14,5
С-ЗФО	24	6,2	17,4	33	8,5	22,8	+31,0
ЮФО	74	19,0	25,0	76	19,6	23,9	–4,4
ПФО	79	20,3	23,5	85	22,0	23,9	+1,7
УФО	30	7,7	19,8	37	9,6	22,8	+15,2
СФО	72	18,5	28,9	56	14,5	20,9	–27,7
ДФО	28	7,2	35,0	25	6,4	30,6	–12,6

* На 100 000 родившихся живыми.

Таблица 1-2. Материнская смертность в Российской Федерации и федеральных округах (данные Росстата)

Регион	Год							
	2005		2006		2007		2008	
	Абс. число	На 100 000 родившихся живыми	Абс. число	На 100 000 родившихся живыми	Абс. число	На 100 000 родившихся живыми	Абс. число	На 100 000 родившихся живыми
РФ	370	25,4	350	23,6	354	22,0	354	20,7
ЦФО	79	23,9	77	22,9	73	20,3	62	16,1
С-ЗФО	26	20,5	22	17,1	20	14,5	32	22,1
ЮФО	47	17,9	55	20,6	57	23,8	64	20,1
ПФО	69	22,9	73	23,8	80	23,8	83	23,3
УФО	42	30,9	42	30,1	26	17,2	35	21,6
СФО	79	35,2	60	26,4	70	28,1	55	20,6
ДФО	28	37,0	21	27,9	28	35,0	23	28,1

Структура МС в 2008 г. представлена в табл. 1-3.

Таблица 1-3. Основные причины материнской смерти в 2008 г. (с учетом умерших вне стационара)

Основные причины смерти	Внематочная беременность	После прерывания беременности в сроке до 28 нед (после аборта)	Беременные в сроке до 28 нед	Беременные в сроке с 28 нед, роженицы и родильницы	Всего	
					Абс. число	%
Умерли от всех причин, в том числе:	18	75	25	269	387	100
кровотечение	16	13	1	54	84	21,7
отеки, протеинурия, гипертензивные расстройства		3	1	44	48	12,4
септические осложнения		29		24	53	13,7
осложнения анестезии	2	2		22	26	6,7
эмболия околоплодными водами		1		32	33	8,5
тромбоэмболия легочной артерии		1	1	16	18	4,7
воздушная эмболия		1			1	0,3
разрыв матки		1		11	12	3,1
прочие акушерские причины		2		5	7	1,8
непрямые причины акушерской смерти (экстрагенитальные заболевания)		22	22	61	105	27,1

Структура МС 2004–2008 гг. представлена в табл. 1-4.

Таблица 1-4. Структура материнской смертности в Российской Федерации в 2004–2008 гг. (с учетом умерших вне стационара), по данным МЗ и СР РФ

	Год									
	2004 г.		2005 г.		2006 г.		2007 г.		2008 г.	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Умерло всего, в том числе:	440	100	404	100	387	100	389	100	387	100
после внематочной беременности	23	5,2	19	4,7	26	6,7	13	3,3	18	4,6
после аборта	99	22,5	101	25,0	76	19,6	73	18,8	75	19,4
во время беременности до 28 нед	18	4,1	30	7,4	26	6,7	24	6,2	25	6,5
во время беременности после 28 нед, родов и в послеродовом периоде	300	68,2	254	62,9	259	66,9	279	71,7	269	69,5

При анализе смертности в различных разделах медицины рассматривают ее предотвратимость. По отношению к МС принято говорить об управляемости. К управляемым причинам относят кровотечение, сепсис, преэклампсию, к трудно управляемым — эмболические осложнения (эмболия околоплодными водами, тромбоэмболия легочной артерии), экстрагенитальные заболевания, анестезиологические осложнения.

Из приведенных данных следует, что в нашей стране пока преобладают управляемые причины МС. При анализе причин МС всегда уделяется большое внимание ошибкам в лечебном процессе. В меньшей степени рассматривают объективные обстоятельства, приводящие к неблагоприятному исходу.

Следует отметить, что беременность и роды — процесс физиологический и неблагоприятный исход возможен лишь при заболеваниях матери или ошибках в лечебной тактике.

Высокий риск МС определяют два фактора: заболевания матери и невозможность адаптироваться к беременности. Беременность сопровождается мобилизацией всех ресурсов женского организма и приводит к манифестации еще не успевших проявиться у молодой женщины заболеваний. Таким примером служат генетические тромбофилии. Дефекты V фактора Лейдена, метилентетрафолатредуктазы и другие многие годы могут не проявляться, но во время беременности они станут причиной тяжелой преэклампсии, акушерского кровотечения или

задержки развития плода вплоть до его гибели. В случае невыявления генетических дефектов причины осложнений будут трактоваться неверно, а анализ медицинской помощи окажется ошибочным.

Становится очевидным основной вывод: беременные нуждаются в углубленном обследовании. Несмотря на молодой возраст, у части женщин могут быть скрытые дефекты. Особенно важно обращать внимание на выявление генетически обусловленной и приобретенной тромбофилии — нарушений гемостаза, имеющих прямое отношение к целому ряду акушерских осложнений: преэклампсии, отслойке нормально расположенной плаценты, предлежанию плаценты, плацентарной недостаточности, задержке развития плода, синдрому потери плода, ДВС-синдрому, синдрому эндотелиальной дисфункции.

Необходимо исключить скрыто протекающие экстрагенитальные заболевания: гломерулонефрит, пиелонефрит, сахарный диабет, гипертоническую болезнь, заболевания соединительной ткани и др. Диагностика тяжело протекающих экстрагенитальных заболеваний не представляет трудностей. Однако не всегда женщины готовы согласиться с запретом беременности. Примером могут быть декомпенсированные пороки сердца, тяжелые заболевания печени, легких, почек, соединительной ткани, эндокринной системы. В то же время даже при тяжелой экстрагенитальной патологии могут быть получены хорошие результаты, если беременная будет находиться под наблюдением врачей и получать необходимую медицинскую помощь.

Профилактика МС зависит от нескольких лечебно-организационных моментов.

- Дородовой диагностики для выявления беременных с тяжелыми формами экстрагенитальной патологии, тромбофилией (наследственной или приобретенной), нарушениями адаптации к беременности (гипо- или изокоагуляция перед родами, выраженная гиповолемия, тромбоцитопения и лимфопения), лечения выявленных нарушений и разработки акушерской тактики.
- Этапности в оказании медицинской помощи, заключающейся в обследовании и лечении женщин с высоким риском МС в региональных перинатальных центрах.
- Обеспечения родоразрешения женщин с риском МС в перинатальных центрах или акушерских отделениях многопрофильных больниц.

Следует особо подчеркнуть, что снижение МС возможно лишь при высокой квалификации врачей акушеров-гинекологов и хорошей материальной базе акушерских стационаров. Дальнейшее снижение

МС — государственная задача, поэтому крайне важно выделить управляемые (предотвратимые) причины материнских потерь.

Возможность предотвращения смерти можно рассматривать под двумя углами зрения: исходя из реальных условий, существующих в данном лечебном учреждении в конкретное время, и исходя из стандартов оказания медицинской помощи. В настоящее время доказана смерть 10% матерей в мире вследствие медицинских ошибок. В некоторых странах ведется учет врачебных ошибок. Так, в США каждый год в результате врачебных ошибок умирают 100 000 человек, в Великобритании несколько меньше — 70 000. В России такой учет не ведется.

Углубленный анализ материнской смертности позволяет разработать систему лечебно-профилактических мер, в том числе организационных и управленческих, по профилактике и снижению МС.

На основании научных исследований определены критерии предотвратимости случаев МС.

К числу предотвратимых летальных исходов относят такие случаи МС, когда смертельного исхода можно было избежать при условии своевременной диагностики возникшей патологии, адекватного лечения, выбора рациональной тактики родоразрешения и т.д. От способности акушера-гинеколога распознать, принять решение зависит в основном исход беременности и родов.

К числу непредотвратимых летальных исходов относят случаи смерти, обусловленные такими объективными причинами, как внезапно и остро возникающие ситуации, причину которых почти невозможно предвидеть и устранить (разрыв аневризмы сосуда, инфаркт миокарда, эмболия околоплодными водами, тромбоэмболия и т.п.), а также экстрагенитальные заболевания, при которых беременность и роды противопоказаны.

Также к числу непредотвратимых относят случаи, обусловленные рядом объективных и организационных трудностей, таких как территориальная отдаленность родовспомогательного учреждения от населенного пункта, поздняя госпитализация женщины, отсутствие бригад по лечению больных, находящихся в терминальном состоянии, отсутствие круглосуточного дежурства акушера-гинеколога, недостаточная обеспеченность родовспомогательного учреждения санитарным транспортом, средствами коммуникации.

Смерть считают условно предотвратимой при отсутствии в родовспомогательном учреждении врача акушера-гинеколога, владеющего техникой акушерских операций, отказе больной и ее родственников от хирургической помощи.

Российские врачи в числе первых стали анализировать свои ошибки посредством клинико-анатомических конференций. Разработан регламент таких конференций. Чаще всего обсуждается расхождение клинического и патолого-анатомического диагнозов. Очень важно, чтобы обсуждение не носило характер осуждения лечащего врача. Никто не должен единолично решать вопрос о правильности диагноза.

Не следует связывать показатель МС лишь с дефектами работы учреждений родовспоможения. Большое значение имеет масса факторов — экономических, культурных, социально-гигиенических, медико-организационных. Немалую роль играет низкий уровень понимания у населения необходимости заботиться о собственном здоровье и о здоровье будущего ребенка (курение, алкоголизм, наркотики), необходимости лечения и профилактики инфекционных заболеваний, экстрагенитальной патологии.

Оснащение медицинских учреждений современной лечебно-диагностической аппаратурой и средствами интенсивной терапии приводит не только к невиданным ранее значительным возможностям диагностики и лечения, но и к определенной вероятности нежелательных последствий врачебных действий. Развитие и усовершенствование эндоскопии и наркозной аппаратуры, постоянное обновление , расширение ассортимента анальгетиков и фармакологических средств породили новые нозологические формы, которые относят к ятрогениям (греч. jatros — врач и genesis — происхождение). Показано, что «ятрогения» — понятие динамическое. Каждый новый метод диагностики или лечения неизбежно приводит к определенному проценту осложнений. В акушерско-гинекологической практике часто встречаются хирургические ятрогении, к ним относят неоправданно широкие операции, случайные повреждения органов, расширение показаний к операциям, после которых могут развиться «вторые болезни» — спаечная болезнь, нарушения углеводного обмена и т.д. Длительная катетеризация крупных венозных стволов, полостей правового сердца и др. способствует развитию многих осложнений.

Чреваты тяжелыми осложнениями вмешательства, обусловленные аналгезией и анестезией, реанимационными мероприятиями. Самые частые анестезиологические осложнения, являющиеся причинами МС, — осложнения, связанные с трудной и неудачной интубацией трахеи, регургитацией и аспирацией желудочного содержимого, к которым у беременных предрасполагают экстренность анестезии, длительная задержка пищи в желудке из-за сниженной его моторики, повышение желудочной секреции, повышенное внутрибрюшное давление.

Каждый случай ятрогении несет в себе зачатки конфликта, с которым необходимо разбираться на врачебно-контрольной и клинико-анатомической конференциях, где принимается заключение о качестве лечения, тактических дефектах и мерах административного их предупреждения. Значительное число случаев материнской смерти происходит из-за отступления от стандартов оказания медико-санитарной помощи, и поэтому могут быть предотвращены.

ВОЗ предлагает новый подход по изучению МС, заключающийся не только в подсчете количества смертных случаев, а в выяснении обстоятельств смерти:

- женщина не осознала необходимость в получении помощи;
- отсутствуют структуры, оказывающие помощь или они недоступны;
- оказываемая женщине помощь является неадекватной или фактически вредной.

На основании анализа летальных исходов матерей можно определить качество оказания медицинской помощи, к общепринятым характеристикам относят следующие показатели: профилактическая направленность, доступность, результативность, эффективность, непрерывность, безопасность, удобство, удовлетворенность пациента.

Концепция непрерывного повышения качества основана на том, что для достижения желаемого результата необходимо сосредоточить усилия не на выявлении и наказании виновных, а на качестве управления производственным процессом, а также на выявлении отклонений в процессе производства и анализе причин их возникновения. Все это позволяет управлять конечным результатом, снижать неблагоприятные исходы и повышать степень удовлетворенности пациентов.

Необходимо создать компьютеризированную систему персонифицированного мониторинга течения, ведения и исхода беременности и родов на всех уровнях оказания медицинской помощи, организовать территориальные консультативно-диагностические центры и выездные специализированные бригады на базе перинатальных центров или крупных областных учреждений родовспоможения, разработать трехуровневую систему оказания акушерско-гинекологической помощи, паспортизацию и лицензирование акушерских учреждений с четким определением целей и пределов компетенции каждого из уровней предложенной системы с обеспечением преемственности в их деятельности.

В основе большинства акушерских осложнений (преэклампсия, отслойка плаценты) лежит хронический ДВС-синдром, тромбофилические

и коагулопатические нарушения, поэтому необходимо создать лаборатории гемостазиологии и иммунологии для выявления генетических нарушений и наследственных тромбофилий.

Для профилактики гнойно-септических осложнений в акушерстве необходимо внедрение в практику ранних маркеров диагностики бактериальной, вирусной инфекции, определение противовоспалительных цитокинов, прокальцитонина, ранних маркеров синдрома системного воспалительного ответа.

В целях профилактики абортов необходимо более рациональное использование современных методов контрацепции, закупка их за счет средств бюджета, родовых сертификатов для социально незащищенных групп населения, внедрение методик безопасного аборта.

В структуре причин МС среди предотвратимых случаев ведущие ранговые места занимают акушерские кровотечения, аборт, осложнения анестезии, для снижения летальных исходов в этой группе женщин необходима разработка протоколов оказания неотложной помощи при основных видах акушерской патологии с учетом мирового опыта и принципов доказательной медицины. Для выполнения указанных протоколов необходимо обеспечить материально-техническую базу родовспомогательных учреждений (диагностическая и лечебная аппаратура, одноразовые расходные материалы, современный шовный материал и дезинфектанты). В перинатальных центрах и крупных роддомах следует внедрить современные технологии: аутодонорство, реинфузию аутоэритроцитов, УЗИ, современные лекарственные средства (новосевен♠, транексам♠, сурфактант♠, гидроксиэтилированные крахмалы, иммуноглобулины). В перинатальных центрах и областных родовспомогательных стационарах необходимо организовать отделения экстракорпоральных методов лечения.

Инфузионно-трансфузионную терапию при акушерских кровотечениях следует начинать с введения раствора гидрооксиэтилированного крахмала из расчета 10–15 мл в сутки на 1 кг массы тела. В случае возникновения массивного (коагулопатического) кровотечения необходима трансфузия СЗП из расчета не менее 20–30 мл на 1 кг массы тела с обязательным введением ингибиторов фибринолиза (транексам♠). Трансфузию эритроцитарной массы производят при показателях гемоглобина ниже 70 г/л, гематокрита ниже 25%. В случае неэффективности указанной терапии прибегают к хирургическим методам лечения: лигированию сосудистых пучков, подчревных артерий и экстирпации матки.

Для снижения и профилактики МС необходима реализация комплекса мер по укреплению акушерской службы на всех уровнях.

- Повышение квалификации медицинского персонала родовспомогательных учреждений на базе региональных перинатальных центров.
- Создание учебного центра, специалисты которого обеспечивают повышение квалификации врачей региона.
- Определение числа специалистов и профиль их подготовки в федеральных специализированных учреждениях главными специалистами регионов.
- Проведение циклов обучения врачей смежных специальностей, работающих в родовспомогательных учреждениях (терапевты, кардиологи, анестезиологи, сосудистые хирурги и др.).
- Укрепление анестезиологической службы, обеспечение развития реанимации и интенсивной терапии в родовспомогательных учреждениях.
- Выделение базы для повышения квалификации анестезиологов-реаниматологов, работающих в родовспомогательных учреждениях.
- Разработка информационных порталов, разработка и внедрение различных информационных материалов (листовки, буклеты) для повышения качества санитарно-гигиенического просвещения различных групп населения.

Глава 2

Профилактика перинатальной смертности

В современных условиях акушерство становится перинатальным. В условиях низкой рождаемости особенно актуально снижение перинатальной заболеваемости и смертности на фоне снижения материнской смертности (табл. 2-1).

Таблица 2-1. Перинатальная смертность и составляющие ее компоненты (мертворождаемость и ранняя неонатальная смертность) в Российской Федерации

Показатель	Год			
	2005	2006	2007	2008
Перинатальная смертность (на 1000 родившихся живыми и мертвыми)	10,17	9,57	9,07	8,3
Мертворождаемость (на 1000 родившихся живыми и мертвыми)	5,68	5,33	5,32	5,0
Ранняя неонатальная смертность (на 1000 родившихся живыми)	4,49	4,24	3,75	3,3

Из таблицы видно, что ранняя неонатальная смертность значительно снизилась, в то время как мертворождаемость не имеет тенденции к снижению. Динамика заболеваемости и смертности представлена в табл. 2-2.

Таблица 2-2. Динамика заболеваемости и смертности новорожденных в акушерских стационарах (на 1000 родившихся живыми)

Регион	Заболеваемость				Смертность			
	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.
РФ	406,8	397,8	388,5	373,1	3,8	3,6	3,3	2,9
ЦФО	389,5	375,4	375,4	354,8	3,5	3,2	2,7	2,6
С-ЗФО	377,1	311,9	306,9	294,1	3,4	2,5	2,1	1,8
ЮФО	385,5	375,6	368,7	356,9	5,1	5,1	5,3	4,6
ПФО	429,5	424,7	405,5	393,2	3,7	3,5	2,9	2,6
УФО	400,0	399,5	391,0	373,1	2,9	2,4	2,2	2,2
СФО	480,3	502,0	460,4	441,2	4,0	3,4	3,3	2,7
ДФО	420,8	382,3	361,7	351,8	4,4	4,2	4,2	3,6

Нельзя не отметить, что в снижении неонатальной смертности значительную роль играет совершенствование медицинской помощи, особенно внедрение реанимационных мероприятий и интенсивных технологий выхаживания новорожденных. Причины смертности новорожденных представлены в табл. 2-3.

Таблица 2-3. Причины смертности новорожденных (на 1000 родившихся живыми)

Регион	Общая смертность		Синдром респираторных расстройств		Внутричерепная родовая травма		Врожденные аномалии		Сепсис	
	2005 г.	2008 г.	2005 г.	2008 г.	2005 г.	2008 г.	2005 г.	2008 г.	2005 г.	2008 г.
РФ	3,0	2,9	1,3	1,1	0,2	0,04	0,8	0,6	0,05	0,05
ЦФО	3,7	2,6	1,4	0,8	0,12	0,04	0,7	0,7	0,07	0,06
С-ЗФО	3,4	1,8	1,4	0,6	0,4	0,03	1,0	0,4	0,03	0,04
ЮФО	5,1	4,6	1,7	1,7	0,2	0,04	1,1	0,8	0,05	0,07
ПФО	3,7	2,6	1,7	1,1	0,14	0,04	0,7	0,5	0,04	0,05
УФО	2,9	2,2	1,1	0,9	0,2	0,03	0,6	0,4	0,07	0,04
СФО	4,0	2,7	1,5	1,0	0,2	0,05	0,8	0,5	0,05	0,05
ДФО	4,5	3,6	2,1	1,5	0,2	0,04	0,8	1,0	0,04	0,02

Причины мертворождаемости в большей степени зависят от социальных факторов: здоровья беременных, соблюдения необходимого режима питания, производственных вредностей, экологической нагрузки, навыков здорового образа жизни.

Причины мертворождаемости недостаточно изучены. Появившееся в последние 10–15 лет понятие синдрома потери плода заставляет по-новому рассматривать причины иммунопатологии и внутриутробной инфекции и искать более эффективные меры профилактики.

Перинатальная смертность за последние 20–25 лет существенно уменьшилась и составляет 8,3%. Основные причины показаны в табл. 2-4.

Таблица 2-4. Заболевания или состояния ребенка (плода), обусловившие причину перинатальной смерти

Показатель	Перинатальная смертность	Ранняя неонатальная смертность	Мертворождаемость
	2007 г.	2007 г.	2007 г.
Родовая травма	15,75	13,17	2,68
Внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах	486,12	45,21	444,79
Дыхательное расстройство новорожденного (дистресс)	56,96	56,21	1,06
Врожденная пневмония	36,57	33,48	3,3
Неонатальный аспирационный синдром	34,04	32,42	1,81
Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода	42,44	33,79	8,91
В том числе бактериальный сепсис	6,12	5,4	0,75
Геморрагические и гематологические нарушения у новорожденного	36,26	31,18	5,20
Переходящие эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ, специфические для новорожденного	54,06	46,02	8,35
Врожденные аномалии (пороки)	107,18	70,86	37,00
Травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин		5,09	
Причина смерти не установлена	31,51	8,88	22,86
Всего	**906,82**	**376,80**	**536,41**

Снижение перинатальной смертности обусловлено совершенствованием неонатальной помощи; мертворождаемость снизилась незначительно.

Основные причины мертворождаемости — асфиксия, инфекция, врожденные аномалии. Особого внимания заслуживает асфиксия, которая может возникать вследствие различных причин. По-видимому, недостаточное изучение этиологических факторов асфиксии плода — одна из причин, сдерживающих профилактику мертворождаемости.

В последние годы получило оформление понятие «синдром потери плода», включающее в себя привычное невынашивание, внутриутробную и интранатальную смерть плода, постнатальную смерть новорожденного. Синдром потери плода чаще возникает вследствие иммунопатологии в процессе беременности, обусловленной активацией латентной инфекции, хронической инфекцией мочевыводящих путей, урогенитальной инфекцией.

Во время беременности, протекающей как компенсированный оксидативный стресс, в результате ряда причин (инфекция, врожденная и приобретенная патология, в частности тромбофилия, экстрагенитальные заболевания, дефицит витаминов, неблагоприятные экологические факторы и др.) нарушается адаптация иммунных преобразований, свойственных беременности, и образуется повышенное количество антител к ДНК, фосфолипидам, аннексину, хоригонину, инсулину и др.

Антитела выполняют не регулирующую функцию, а действуют как эмбриотоксические факторы. В результате повреждения эндотелия, нарушения гемостаза и микроциркуляции возникают плацентарная недостаточность, синдром задержки развития и внутриутробная гибель плода.

В последние годы активно изучают неблагоприятные последствия врожденной и приобретенной тромбофилии как причины синдрома потери плода, а также преэклампсии, плацентарной недостаточности, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и др.

Инфекционное поражение плода обусловливает не менее 4% мертворождений. Внутриутробная инфекция проявляется нарушениями в иммунной системе матери и плода, преобладанием провоспалительных цитокинов, развитием синдрома системного воспаления у плода. Диагностика внутриутробной инфекции, особенно дифференциальная, на основании иммунологических исследований трудна по ряду причин. Практически все беременные инфицированы герпесом, цитомегаловирусом, папилломавирусной инфекцией, хламидиями и другими вирусами и микробами.

Беременность сопровождается существенной перестройкой гомеостаза по типу оксидативного стресса, т.е. начальной стадии системного воспаления (возникает вне зависимости от наличия инфекционного компонента). Воспалительный и иммунный процессы какое-то время действуют синергично, и лишь через некоторое время происходит преобладание иммунного или воспалительного компонента. При внутриутробной инфекции повышены провоспалительные цитокины, диагностируют лимфопению, тромбоцитопению. Для иммунопатологии характерны повышенное количество эмбриотропных антител и нарушение гемостаза.

В настоящее время иммунопатология беременности и внутриутробная инфекция изучены недостаточно, особенно их взаимное влияние и взаимодействие. Внутриутробную инфекцию и иммунопатологию объединяет универсальная защитная реакция — синдром системного воспалительного ответа. Согласно отечественным исследованиям, при внутриутробной инфекции необходимо динамическое наблюдение и мониторинг цитокинов. Стойкое повышение провоспалительных цитокинов в крови беременной, амниотической жидкости и крови плода характерно для внутриутробной инфекции.

Лечение внутриутробной инфекции и иммунопатологии во многом одинаково. Применение иммуноглобулинов, препаратов интерферона, низкомолекулярных гепаринов, блокаторов ИЛ-1 эффективно как при инфекции, так и при иммунопатологии.

Динамическое наблюдение за состоянием плода с помощью ультразвуковых методов, магниторезонансной диагностики, биохимических исследований, кардиотахографии, амнио- и кордоцентеза позволяет выявлять плацентарную недостаточность, синдром задержки развития плода. В некоторых случаях обнаруживают признаки внутриутробной инфекции: маловодие, гепатоспленомегалия, кистозные изменения головного мозга плода, признаки внутриутробной пневмонии.

При наличии урогенитальной инфекции (пиелонефрит, кольпит, дисбактериоз), других очагов хронического воспалительного процесса (кариес, холецистит) показана соответствующая терапия. Лечение во время беременности по понятным причинам ограничено. В последние годы разрабатываются новые подходы профилактики осложнений беременности — предгравидарная терапия, периконцепционная профилактика, пренатальная диагностика, лечение плода.

Предгравидарное лечение в первую очередь проводят с целью деконтаминации и санации при наличии хронического инфекцион-

ного процесса. Условно-патогенная флора может активизироваться при снижении противоинфекционного иммунитета. В то же время повышенная инфекционная контаминация ведет к снижению естественной защиты. Уменьшение микробной нагрузки способствует улучшению иммунной защиты.

Периконцепционная профилактика направлена на снижение риска рождения больных детей. Ее проводят при наличии риска в семье по врожденным порокам развития плода (например: возраст родителей, хроническая соматическая патология у одного из супругов, работа с производственными вредностями), привычном невынашивании, мертворождении, рождении детей с малой массой тела, гипотрофией. Периконцепционная профилактика включает:

- медико-генетическое консультирование;
- диагностику носительства вирусной и бактериальной инфекции;
- дието- и витаминотерапию, прием фолиевой кислоты (до 4 мг в сутки);
- исключение профессиональных вредностей;
- лечение экстрагенитальных заболеваний.

Проведение подобной профилактики эффективно за 3 мес до зачатия и в ранние сроки развития эмбриона и плода. Периконцепционная профилактика направлена на обеспечение оптимальных условий для созревания зародышевых клеток, их оплодотворения и образования зиготы, ее имплантации и раннего развития плода.

С наступлением беременности, вне зависимости от периконцепционной профилактики, необходимо полноценное питание. Получить достаточное количество витаминов и микроэлементов можно с помощью сбалансированных наборов поливитаминов, препаратов йода и железа. Витамины и микроэлементы следует рассматривать не как лекарства, а как пищевые продукты.

По мере оптимизации медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным будет увеличиваться относительное количество врожденной и наследственной патологии как причины перинатальной заболеваемости и смертности. Пренатальная диагностика — наиболее эффективное средство выявления наследственной патологии. На основании полученных данных вероятный прогноз о возможном поражении плода переходит в окончательный диагноз. Диагностика аномалий плода позволяет решить вопрос о прерывании беременности и без лишних опасений решиться на последующую беременность и рождение здорового ребенка.

К основным методам пренатальной диагностики относят УЗИ, определение α-фетопротеина, эстриола, хорионического гонадотропина, 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови матери в 11–14 и 18–20 нед беременности, амниоцентез в I и II триместрах беременности, биопсию хориона и плаценты, получение крови из кожи плода.

Ряд врожденных пороков развития плода можно диагностировать с помощью УЗИ. В 10–14 нед беременности выявляют следующие пороки развития: анэнцефалию, лимфангиомы шеи, омфалоцеле, гастрошизис, неразделившиеся плоды, ахондрогенез, аморфный плод при многоплодной беременности. В эти же сроки беременности оценивают толщину воротникового пространства (3 мм и более — важный маркер хромосомной патологии у плода). В 20–22 нед с помощью УЗИ диагностируют максимальное количество пороков развития плода различной природы. Во II триместре оценивают наличие эхогенных маркеров хромосомных болезней: мало- и многоводие, водянка плода, внутриутробная задержка развития, кистозные гигромы шеи, вентрикуломегалия, гиперэхогенный кишечник, утолщение шейной складки и др. Третье УЗИ в 32–34 нед проводят с целью обнаружения врожденных пороков развития плода с поздним проявлением (микроцефалия, атрезия кишечника, экстрофия мочевого пузыря, различные сочетания пороков) и функциональной оценки состояния плода.

На основании данных скрининга сывороточных маркеров (хорионический гонадотропин, α-фетопротеин, неконъюгированный эстриол, 17-гидроксипрогестерон и некоторые другие) формируют группу риска и дают рекомендации для инвазивной диагностики. Определение ХГЧ может быть использовано для ранней диагностики беременности, состояния развития плода, выявления эктопической беременности. Уровень α-фетопротеина свидетельствует о наличии грубых пороков развития нервной трубки, желудочно-кишечного тракта и почек плода. α-Фетопротеин — неспецифический маркер состояния плода и акушерской патологии. Определение его уровня во второй половине беременности в комплексе с плацентарными гормонами позволяет оценить функциональное состояние фетоплацентарной системы. Содержание эстриола в крови матери коррелирует с активностью надпочечников плода. С помощью определения уровня 17-гидроксипрогестерона можно своевременно диагностировать врожденную гиперплазию коры надпочечников и начать терапию данного заболевания пренатально. Для повышения точности в расчетах риска по синдрому Дауна и синдрому Эдвардса и открытых поро-

ков ЦНС может быть использована автоматизированная программа, базирующаяся на данных исследования трех сывороточных маркеров (хориогонина, α-фетопротеина, эстриола).

Поиск маркеров для оценки состояния плода активно продолжается. В ближайшее время в практику войдут новые методы определения роста и развития плода. Предгравидарная подготовка, периконцепционная профилактика, пренатальная диагностика, лечение некоторых аномалий плода, максимально быстрая коррекция пороков развития сразу после рождения — вот неполный перечень современных методов, снижающих перинатальную заболеваемость и смертность.

Глава 3

Синдром системного воспалительного ответа, тромбофилии и их взаимосвязь с акушерской патологией

Понятие синдрома системного воспалительного ответа оформилось в 1992 г. Еще И.И. Мечников указывал на воспаление, особенно на его сосудистый компонент, как на универсальную защитную реакцию. В то же время И.И. Мечников писал не только о защитном эффекте воспалительного синдрома, но и о его повреждающем влиянии на органы и системы больного.

В настоящее время показано, что синдром системного воспалительного ответа возникает при всех экстремальных состояниях (политравма, тяжелые инфекции, краш-синдром, тяжелая гипертония, панкреатит, обширные операции и др.). Детали синдрома системной воспалительной реакции стали более понятны после открытия цитокинов и выявления их функции. На сегодняшний день известны этапы развития синдрома системного

воспалительного ответа возможной бактериальной транслокации, полиорганной недостаточности. Изучено влияние синдрома системного воспалительного ответа на гемостаз, развитие тромбофилического состояния. Однако проявления синдрома системного воспалительного ответа применительны к различным медицинским направлениям и нуждаются в дальнейшем изучении.

В лечебной тактике пока не получили отражение в достаточной мере патофизиологические изменения, происходящие при синдроме системного воспалительного ответа. Показано повышенное выделение фактора некроза опухолей (ФНО) при акушерском сепсисе и перитоните после кесарева сечения и определена его динамика в зависимости от клинического течения патологического процесса. Также обнаружено повышение эндотоксина и цитокинов при преэклампсии и акушерских кровотечениях. Содержание эндотоксина в крови пропорционально тяжести преэклампсии и проявлениям полиорганной недостаточности.

Определение ФНО как одного из провоспалительных цитокинов показало, что его содержание изменяется параллельно эндотоксину. Подобные закономерности были обнаружены и при массивных акушерских кровотечениях, особенно при синдроме полиорганной недостаточности. Эндотоксин, цитокины, гистамин и другие метаболические медиаторы приводят к полиорганной недостаточности. Последняя во многом связана с выработкой цитокинов, эндотоксина и других медиаторов.

Существенные результаты были получены при включении в комплексную терапию плазмафереза. Дискретный плазмаферез применялся в зависимости от степени полиорганной недостаточности в режиме плазмообмена и от особенностей нарушений гемостаза. Плазма заменялась препаратами гидроксиэтилированного крахмала и донорской плазмой в соотношении 1:1. При остром или подостром ДВС соотношение изменялось в сторону увеличения введения свежезамороженной плазмы. Использование плазмафереза в сочетании с хирургическим лечением, антибиотиками и инфузионной терапией у больных акушерским сепсисом, в том числе септическим абортом, позволило значительно снизить летальность.

Убедительные результаты получены у родильниц с массивными акушерскими кровотечениями. Эфферентные методы (плазмаферез, гемо- и плазмосорбция) в сочетании с хирургическими методами лечения предупреждают развитие выраженной полиорганной недостаточности и снижают летальность. При применении плазмафереза

в сочетании с препаратами гидроксиэтилированного крахмала у беременных с тяжелой преэклампсией получен хороший лечебный эффект, что позволяет пролонгировать беременность у 76% больных на 2–3-й нед.

На современном этапе можно выделить четыре основных этиологических фактора, вовлеченных в развитие преэклампсии: плацентарная ишемия, оксидативный стресс, иммунологическая дизадаптация и генетическая предрасположенность. При преэклампсии чаще всего имеет место сочетание этих факторов, что в конечном итоге приводит к повреждению и нарушению функций эндотелия, развитию системного воспалительного ответа. В эндотелиоцитах происходит активация перекисного окисления липидов и фосфолипаз с образованием токсичных радикалов. Одновременно с активацией перекисного окисления липидов имеет место снижение антиоксидантной активности сыворотки, развивается дефицит полиненасыщенных жирных кислот. При наличии метаболических нарушений, особенно дислипидемии, гипергомоцистеинемии, дефицита антиоксидантной защиты снижение плацентарной перфузии может привести к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции и преэклампсии.

Повреждение эндотелия является частью системной воспалительной реакции, о чем свидетельствует активация моноцитов, гранулоцитов и лейкоцитов, компонентов комплемента, системы свертывания крови, избыточная экспрессия молекул адгезии, повышенный выброс в кровоток провоспалительных цитокинов.

Превышение концентрации цитокинов как наиболее ранних маркеров синдрома системного воспалительного ответа определяется при физиологической беременности I триместра. Уже при неосложненной беременности возникают признаки синдрома системного воспалительного ответа. В то же время отсутствие изменений содержания эндотелиоцитов, ФНО и белков острой фазы в крови указывает на сохранение эндотелиальной функции и остановке процесса на начальной фазе.

При преэклампсии по мере прогрессирования беременности достоверно увеличивается в периферической крови количество свободных эндотелиоцитов, провоспалительных цитокинов, а во II и особенно в III триместре — концентрация белков острой фазы воспаления. По мере возрастания тяжести преэклампсии концентрация цитокинов увеличивалась в 5–7 раз.

Соответственно, в начале синдрома системного воспалительного ответа основу составляет активация цитокинами макрофагов, тромбоцитов и гормона роста. Развитие реакции регулируется взаимодействием

цитокинов и их антагонистов. При небольшой агрессивности инициирующего агента (легкие степени преэклампсии, физиологическая беременность) активность цитокинов уравновешивается их антагонистами и процесс останавливается.

При преобладании активности цитокинов (тяжелая преэклампсия) процесс прогрессирует, в кровотоке возрастает содержание «острофазных» белков и цитокинов. При тяжелой преэклампсии возникают изменения в эндотелиоцитах (вакуолизация протоплазмы и маргинация хроматина ядра).

При тяжелых степенях преэклампсии синдром системного воспалительного ответа может перейти в III стадию с генерализацией медиаторных реакций и возникновением полиорганной недостаточности.

На всех этапах синдрома системного воспалительного ответа прослеживается изменение гемостаза, на II и III стадии развивается подострый ДВС-синдром.

Изучение синдрома системного воспалительного ответа в акушерстве и гинекологии еще только начинается. Однако на основании полученных фактов можно прогнозировать развитие тяжелой преэклампсии, тромбофилических состояний и провести профилактическое лечение.

Представления о синдроме системного воспалительного ответа позволяют рекомендовать существенные дополнения в лечении больных с наиболее тяжелыми осложнениями в акушерстве. Эфферентные методы лечения, сорбционная терапия, иммунокоррекция, применяемые в зависимости от стадии процесса, несомненно, будут способствовать совершенствованию лечения.

В то же время знания о синдроме системного воспалительного ответа позволяют понять роль очага инфекции как инициатора повторных эпизодов цитокинового каскада, значение антибактериальной терапии на фоне «продвинутого» ССВО, роли ингибиторов избыточного количества цитокинов, применения антиэндотоксиновой сыворотки при сепсисе и др.

Синдром системного воспалительного ответа — универсальная защитная общебиологическая реакция. Нередко после экстремального воздействия синдром системного воспалительного ответа приобретает автономное патологическое течение, когда возбудители инфекции, иммунные стрессоры, массивная кровопотеря приобретают общие черты, ведущие к полиорганной недостаточности и тяжелому состоянию. Знание закономерностей развития позволяет совершенствовать лечебную тактику.

Не менее актуальная проблема в акушерстве — гематогенные тромбофилии — состояния, для которых характерно развитие рецидивирующих тромбозов кровеносных сосудов (преимущественно вен) разной локализации вследствие нарушений состава и свойств крови.

Большое число исследований показали существование врожденных, предрасполагающих к тромбозу факторов. Тромбоз развивается в результате взаимодействия между генетическими и негенетическими факторами риска. Наиболее важными негенетическими факторами риска являются возраст, беременность, ожирение, малоподвижный образ жизни, курение. Также большое значение в развитии генерализованной микроангиопатии и тромбофилии играет антифосфолипидный синдром (АФС). Сочетание врожденных и приобретенных факторов гиперкоагуляции значительно повышает риск развития осложнений беременности.

Формирование гиперкоагуляционного состояния во время беременности также связано с метаболическими и гормональными изменениями. Умеренная гиперкоагуляция как норма у беременных на фоне врожденной или приобретенной тромбофилии может стать патологической.

Основные факторы риска развития тромбоэмболических осложнений в акушерской практике.

- Антифосфолипидный синдром.
- Генетически обусловленная тромбофилия.
- Эндотоксемия, вирусные инфекции, септические осложнения.
- Системные аутоиммунные заболевания.
- Оперативные вмешательства (кесарево сечение, акушерские щипцы).
- Осложненное течение беременности, родов и послеродового периода, обусловленное заболеваниями, протекающими с синдромом ДВС:
  - ревматическими пороками сердца с сердечной слабостью, искусственными клапанами сердца;
  - артериальной гипертензией;
  - гипертензией беременных (преэклампсия).
- Гнойно-септические заболевания.
- Возраст беременных старше 35 лет, многорожавшие женщины.
- Ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет.
- Длительная госпитализация и иммобилизация.
- Подавление лактации эстрогенами.

Сама по себе беременность является состоянием физиологической гиперкоагуляции и обусловлена следующими причинами.

- Активацией агрегационно-адгезивной активности тромбоцитов.
- Гиперкоагуляцией, связанной с гиперфибриногенемией, повышением уровня VIII фактора и фактора Виллебранда, снижением уровня антитромбина III и протеина S, снижением уровня фибринолиза.

Физиологическая гиперкоагуляция направлена на предотвращение возможной кровопотери во время родов и является одним из важнейших элементов «нормы беременности», однако при этом частота тромбозов во время беременности повышается в 10 раз (0,7–13 на 1000 у беременных против 1 на 10 000 у небеременных женщин детородного возраста).

В III триместре скорость кровотока в венах нижних конечностей уменьшается наполовину, что обусловлено частично механической обструкцией беременной маткой венозного оттока, частично — снижением тонуса венозной стенки из-за гормональных изменений, свойственных беременности. Следовательно, тенденция к стазу крови в сочетании с гиперкоагуляцией создает условия, благоприятствующие повышенному риску тромбообразования.

Во время беременности присутствуют по меньшей мере два элемента из триады Вирхова: повышение свертываемости крови и венозный стаз. Риск тромбозов резко возрастает при появлении третьего элемента триады Вирхова: повреждения сосудистой стенки вследствие инфекционного процесса либо наличия антифосфолипидного синдрома.

Тромбозы микроциркуляторного русла плаценты приводят к следующим последствиям:

- повторным потерям плода, выкидышам или преждевременным родам;
- гипертензии беременных, преэклампсии;
- внутриутробной задержке развития плода, плацентарной недостаточности;
- преждевременной отслойке плаценты.

Учитывая особенности физиологической адаптации системы гемостаза к беременности, абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии клинически проявляются именно во время беременности и, как оказалось, не только в форме тромбозов, но и в форме типичных акушерских осложнений. Генетические формы тромбофилии и антифосфолипидный синдром (антифосфолипидные антитела) заняли главенствующие позиции в акушерской

патологии: это гипертензия беременных (преэклампсия), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром потери плода, неудачи экстракорпорального оплодотворения, невынашивание беременности. При этом в клинической практике возможны сочетания различных форм тромбофилии: как циркуляция антифосфолипидных антител, так и сочетания с одним или несколькими дефектами гемостаза, а также ятрогенными факторами.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-I), тканевого фактора (TF) и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина 1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта. Со своей стороны эмбрион синтезирует активаторы плазминогена и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации.

Клетки трофобласта продуцируют основной инициатор свертывания крови — тканевой фактор независимо от степени дифференцировки трофобласта и ингибиторы свертывания по мере дифференцировки стволовых клеток трофобласта в различные его производные.

На рис. 3-1 показана роль тромбофилии в развитии акушерских и гинекологических осложнений.

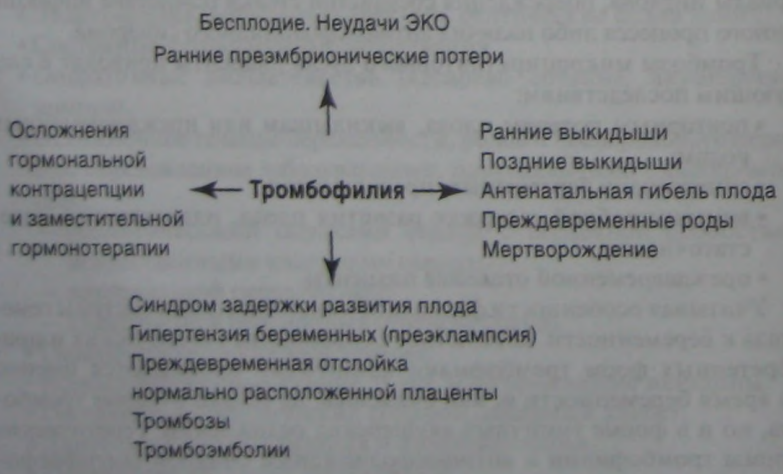


Рис. 3-1. Роль тромбофилии в акушерских и гинекологических осложнениях

Основные генетические аномалии гемостаза открыты и изучены в 70–80-е годы прошлого столетия, их роль в акушерской патологии, сочетание генетических отклонений и приобретенных факторов, влияющих на гемостаз, в частности антифосфолипидных антител, продолжает изучаться. В то же время разработаны эффективные методы профилактики осложненного течения беременности. Предгестационная подготовка, лечение и наблюдение позволяют в большинстве случаев сохранить беременность и получить здорового ребенка.

Частота генетических аномалий колеблется от 5 до 17% в различных этнических группах. Клинические проявления, свидетельствующие о наследственном характере тромбофилии, достаточно характерны. К ним относятся:

- семейный тромботический анамнез, развитие первого тромбоза в возрасте до 40 лет;
- нетипичная локализация тромбоза (в мезентериальных, почечных, портальных или церебральных венах);
- тромбоэмболия легочной артерии;
- тромботические осложнения после травм и операций;
- тромбозы и рецидивирующие тромбофлебиты в ранние сроки беременности;
- массивные тромбозы в неонатальном периоде.

Наиболее часто встречаются три формы наследственных тромбофилий.

Основной формой наследственной тромбофилии является мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Мутация и полиморфизм этого гена начал изучаться в 70-е годы XX столетия, когда был выделен этот фермент. Исследования выявили связь наследственного дефицита этого фермента с нарушениями обмена гомоцистеина. Также было показано, что повышение уровня гомоцистеина является существенным фактором риска развития сосудистых осложнений.

Метилентетрагидрофолатредуктаза — ключевой фермент фолатного цикла — принимает участие в выработке фолиевой кислоты, которая используется во многих биохимических реакциях, в частности превращения гомоцистеина в метионин. Неспособность регенерировать метионин приводит к истощению запаса метионина и выбросу в кровь избытка гомоцистеина.

Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием на клетку. Для защиты клеток от повреждающего действия гомоцистеина существуют специальные механизмы выведения его из клетки в кровь. Поэтому в случае появления избытка гомоцистеина он начинает

накапливаться в крови, и основным местом повреждающего действия становится внутренняя поверхность сосудов. Тромбогенное действие гомоцистеина может быть связано с повреждением клеток эндотелия, снижением релаксирующего фактора и NO, индукцией тканевого фактора свертывания крови, повышением агрегации тромбоцитов, активацией V и VII факторов, торможением активации протеина С. Все это ведет к микротромбообразованию, нарушениям микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе, что приводит к целому ряду акушерских осложнений.

Гипергомоцистеинемия приводит к рождению детей с низкой массой тела и снижению функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного и развития ряда осложнений периода новорожденности. Гипергомоцистеинемия может быть следствием витаминодефицитных состояний и заболеваний, сопровождающихся нарушениями обмена витаминов (алкоголизм, наркомания и др.).

Также гипергомоцистеинемия вследствие повреждающего действия на эндотелий может стать причиной аутоиммунных реакций и в настоящее время рассматривается как одна из причин антифосфолипидного синдрома.

Гипергомоцистеинемия — патологическое состояние, своевременная диагностика которого в подавляющем большинстве случаев позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, в десятки раз снижающее риск осложнений у матери и ребенка.

Мутация гена V фактора свертывания крови характеризуется заменой нуклеотида гуанина на аденин в позиции 1691. Это приводит к замене аминокислоты аргинина на аминокислоту глутамина в позиции 506 в боковой цепи, являющейся продуктом этого гена. Поэтому может обозначаться как G 1691A (гуанин на аргинин) или Arg 506 Gln (аргинин на глютамин).

Лейденская мутация достаточно широко распространена в популяции. Гетерозиготными носителями является 3–5% европейского населения. Случаи гомозиготного носительства встречаются крайне редко.

Реакция превращения протромбина в тромбин катализируется активированным Va-фактором вместе с активированным Xa-фактором. Тромбин в свою очередь способствует превращению фибриногена в фибрин с образованием фибринового сгустка. Активированный протеин С является одним из главных физиологических антикоагулянтов, препятствующих тромбообразованию в неповрежденных сосудах, в меньшей степени влияя на тромб, формирующийся в месте кровотечения.

В обычном состоянии у носителей лейденской мутации может не быть тромбозов, последние развиваются при наличии дополнительных факторов риска — беременности, мутации генов метилентетрогидрофолатредуктазы и протромбина, наличии антифосфолипидных антител.

Лейденская мутация повышает вероятность развития целого ряда осложнений беременности — невынашивания беременности (риск повышается в 3 раза), задержки развития плода, гипертензии беременных (преэклампсия), фетоплацентарной недостаточности. При лейденовской мутации у беременных значительно чаще наблюдаются тромбозы в плаценте, что и становится причиной вышеперечисленных осложнений.

Профилактикой развития осложнений при лейденской мутации является назначение малых доз аспирина еще в процессе предгравидарной подготовки и подкожные инъекции малых доз препаратов гепарина (нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины) во время беременности. Такое лечение безопасно для плода и позволяет резко снизить шансы неблагоприятного исхода беременности.

Протромбин — это II фактор свертывания крови, он активируется протромбиназным комплексом, переходя в свою активную форму — тромбин, который является катализатором реакции перехода фибриногена в фибрин и образования тромба. Мутация гена протромбина G 20210A характеризуется заменой нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в позиции 20210 в 11-й хромосоме.

Мутация была открыта лейденской группой исследователей тромбофилии в 1996 г. Никаких химических изменений самого протромбина при наличии данной мутации не возникает, однако обнаруживается повышенное количество нормального протромбина, что связывают с увеличением его стабильности. Уровень протромбина может быть в 1,5–2 раза выше, чем в норме.

Гетерозиготными носителями гена являются 1–3% представителей европейской расы.

Гомозиготный вариант мутации — очень редкая находка. Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу. Это означает, что тромбофилия возникает даже у гетерозиготного носителя измененного гена. У гетерозиготных носителей мутации в гене протромбина риск развития тромбозов увеличивается от 2 до 7 раз.

Наличие мутации протромбина — фактор риска невынашивания беременности, фето-плацентарной недостаточности, внутриутробной

гибели плода, задержки развития плода, гипертензии беременности (преэклампсия), отслойки плаценты.

Профилактика и лечение сходны с лечением лейденской мутации. До беременности, в фертильном цикле и во время беременности применяются небольшие дозы аспирина и гепарина (особенно низкомолекулярный гепарин).

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) — клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся поражением сосудов в результате образования аутоантител к фосфолипидам собственных мембран эндотелия.

АФС — спектр иммунных нарушений, связанных с наличием в кровотоке антител к базальным мембранам эндотелия сосудов (кардиолипину, фосфадитилсерину и др.), а также к связанным с этими фосфолипидами гликопротеинам (β-2-гликопротеину 1, аннексину V или протромбину, С5-фракции комплемента), приводящим к системным нарушениям микроциркуляции и развитию окклюзионных нарушений сосудов.

Впервые АФС описан у больных системной красной волчанкой, в настоящее время его широко изучают ученые различных медицинских специальностей в связи с многообразием клинической симптоматики, длительным персистирующим течением, необходимостью своевременной диагностики и возможностью коррекции возникающих нарушений.

В популяции АФС встречается у 5–7%. У женщин с привычным невынашиванием беременности частота АФС составляет от 30 до 42%. У женщин АФС диагностируют у 3–5 раз чаще, чем у мужчин. Исследования антигенов системы HLA показали, что у больных с АФС чаще встречаются отклонения в системе гистосовместимости, что свидетельствует о возможной генетической предрасположенности к заболеванию.

В литературе описаны семейные случаи АФС. Возможно существование двух форм заболевания: спорадической и семейной.

О вторичном АФС принято говорить при наличии аутоиммунных заболеваний и состояний, онкологических и инфекционных заболеваний.

Многообразный спектр антител к фосфолипидам и связанным с ними гликопротеином называется волчаночным антикоагулянтом (ВА) или антифосфолипидными антителами (АФА).

Антитела к фосфолипидам могут продуцироваться под влиянием эндогенных и экзогенных стимулов. Антитела, образующиеся под воздействием экзогенных стимулов (часто инфекционных агентов), не свидетельствуют о стойком иммунологическом нарушении. При повторном исследовании через 6–8 нед ВА в венозной крови обнаруживают у 65,7%.

Образование антител под воздействием эндогенных стимулов связано с нарушением эндотелиального гемостаза, их концентрация в сыворотке высокая, персистирующая.

В настоящее время установлено, что волчаночный антикоагулянт подавляет защитные кофакторы эндотелия: протеин С, протеин S, тромбомодулин. Волчаночный антикоагулянт угнетает синтез мощного вазодилятатора и антикоагулянта — простациклина в эндотелиальных клетках, нарушая равновесие в системе простациклин–тромбоксан. Все это приводит к развитию тромбоза.

Механизм патогенного действия АФС во время беременности следующий.

- Нарушение процесса имплантации в раннюю (аваскулярную) стадию.
- Изменение адгезивных характеристик предимплантационного эмбриона.
- Нарушение слияния синцития.
- Снижение глубины инвазии трофобласта.

Для постановки диагноза антифосфолипидного синдрома имеют значение потери плода в сроке более 10 нед беременности (8 нед эмбрионального развития), когда практически нивелируется влияние возможных исходных нарушений в генетической программе развития, а также гормональных нарушений в репродуктивной системе женщины и патогенетическая роль антифосфолипидных антител (АФА) становится очевидной.

Остается до конца не решенным вопрос: нуждаются ли в лечении или только в контроле женщины, у которых АФА выявлены без отягощающего анамнеза и без нарушений при данной беременности? Согласно статистическим данным, риск потери плода при наличии АФА может достигать 28% (в общей популяции 7%), поэтому рекомендовано активное ведение такой беременности. В последнее время появилось большое число доказательств, что антифосфолипидные антитела служат ключевым звеном в патогенезе тромботических и акушерских осложнений.

В акушерско-гинекологической практике наличие антифосфолипидного синдрома ассоциировано с разнообразной акушерской патологией, обусловленной венозными и артериальными тромбозами микроциркуляторного русла фетоплацентарного комплекса: бесплодием, невынашиванием беременности, преждевременными родами, синдромом потери плода, гипертензией беременных, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

Диагностика антифосфолипидного синдрома основана на клинических и лабораторных показателях.

В анамнезе указания на артериальные и венозные тромбозы, преходящие нарушения мозгового кровообращения, тяжелые формы гипертензии беременных (преэклампсия, эклампсия), неудачи экстракорпорального оплодотворения, бесплодие.

Особого внимания заслуживает синдром потери плода:

- один или более самопроизвольных выкидышей на сроке беременности 10 нед или более;
- неонатальная смерть морфологически нормального новорожденного;
- мертворождение;
- три или более выкидыша на преэмбриональной или ранней эмбриональной стадиях.

Во время беременности клинические проявления артериального или венозного тромбоза, преходящих нарушений мозгового кровообращения, развитие тяжелой гипертензии беременных в ранние сроки.

Лабораторная диагностика включает определение антифосфолипидных антител радиоиммунологическими и иммуноферментными методами, АФА IgG и (или) IgM-изотопов в крови, представленных в средних или высоких уровнях в двух случаях или более. Характерны тромбоцитопения, выраженная гиперкоагуляция, резко положительные паракоагуляционные тесты, тромбинемия.

К маркерам тромбинемии относят повышенное содержание в плазме фибринопептида А, повышение растворимых фибрин-мономерных комплексов, повышение в плазме фрагментов протромбина, повышение в плазме комплексов тромбин–антитромбин, повышение в плазме количества D-димеров.

Ряд авторов выделяют катастрофический антифосфолипидный синдром, характеризующийся внезапно возникающей и быстро развивающейся полиорганной недостаточностью чаще всего на провоцирующие факторы (инфекционные заболевания или оперативные вмешательства).

Катастрофический АФС проявляется у беременных или родильниц острым респираторным дистресс-синдромом, нарушением мозгового и коронарного кровообращения, ступором, дезориентацией. Возможно развитие почечной и надпочечниковой недостаточности. Без своевременно проведенного лечения летальность достигает 60%.

Принципы лечения тромбофилии показаны в разделе 10.

Со времени разработки и признания фагоцитарной теории воспаления И.И. Мечниковым стало развиваться представление о воспалении как защитной реакции организма. В зависимости от степени патогенного воздействия защитная воспалительная реакция может способствовать выздоровлению или развитию синдрома системной воспалительной реакции с поражением отдельных органов и систем и в ряде случаев — полиорганной недостаточности.

По представлениям последних лет воспаление всегда сопровождается нарушениями гемостаза вначале местно, а при системном воспалении возникает синдром внутрисосудистой активации крови. Синдром системного воспалительного ответа нарушает функциональное состояние всей микрососудистой сети организма. С позиции синдрома системного воспалительного ответа рассматриваются изменения гомеостаза в послеоперационном периоде, при шоке разной этиологии, сепсисе, панкреанекрозе, краш-синдроме, при ряде заболеваний — пиелонефрите, панкреатите, инфаркте миокарда, тяжелой гипертонической болезни. Развитие системной патологии (метаболический синдром, аутоиммунные заболевания соединительной ткани, атеросклероз и др.) также связаны с системным воспалением. Процесс может прогрессировать, но может останавливаться и подвергаться обратному развитию в ответ на антивоспалительные факторы, вырабатывающиеся в организме и в результате терапии.

В последние годы появились понятия «синдром компенсаторного воспалительного ответа» и «синдром смешанного антагонистического ответа».

С позиции общей патологии воспаление — ключевой общепатологический и одновременно адаптационно-приспособительный биологический процесс, обусловленный реакцией защитных механизмов организма. Основные составляющие воспалительной реакции включают экссудативно-сосудистые изменения как барьер от чужеродных антигенов и токсичных продуктов, миграция в сторону повреждения лейкоцитов антител, уничтожение антигенов и токсинов, регенерация поврежденных тканей. В зависимости от характера повреждающего фактора и состояния иммунной системы макроорганизма

воспалительный процесс на первом этапе является локальным, но может переходить в общую воспалительную реакцию.

В основе воспаления лежат молекулярно-клеточные программные механизмы, морфофункциональная перестройка эндотелиоцитов посткапиллярных венул и коагуляция в них крови, активация комплемента, кининогенез, вазодилатация артериол, дегрануляция мастоцитов, адгезия и трансэндотелиальная миграция в посткапиллярные венулы лейкоцитов, последующая их активация с развитием феномена оксидантного стресса и протеиназного взрыва. Основой для этой взаимообразной активации служат цитокины, эндотоксин, гистамин, продукты активации гемостаза, свободные радикалы и многие другие информационные посредники.

Для развития воспалительного процесса важен не столько сам факт повреждения, сколько отношение к нему иммунной системы и воспалительных механизмов в целом.

Основными участниками развития воспалительной реакции являются патологически активированные лейкоциты, системы комплемента и гемостаза, макрофаги микрососудов и эндотелий посткапиллярных венул.

Несостоятельность буферных систем (контрвоспалительных гормонов, некоторых острофазных белков, иммунного ответа) на фоне тяжелых повреждающих факторов способствует тотальному включению воспалительного потенциала. Возникает выраженная коагулопатия, ДВС-синдром. Постепенно или быстро нарастают микроциркуляторные расстройства, способствующие вторичной системной альтерации, формированию синдрома полиорганной недостаточности.

Включаются все провоспалительные механизмы целостного организма:

- выраженная цитокинемия за счет макрофагов, эндотелиоцитов и тромбоцитов, коагулопатия по типу ДВС-синдрома;
- оксидативный стресс (активация микросомального окисления в эндотелиоцитах, макрофагах, тромбоцитах, лейкоцитах и других клетках);
- метаболический и газовый ацидоз;
- гиповолемия вследствие действия NO и других вазодилататоров;
- эндотоксикоз из-за поступления эндотоксина из кишечника вследствие нарушения барьерной функции кишечника и печени;

- отравление собственными токсинами (эксайтотоксинами, эндотоксином, гистамином и др.). Развивается краш-подобный синдром. Метаболический стресс — синдром с гипоальбуминемией и модификацией молекул альбумина;
- сладж-синдром, внутрисосудистый гемолиз;
- в финале развития системного воспаления органная, а затем и полиорганная недостаточность (ПОН).

Синдром системного воспалительного ответа в ходе развития проходит ряд стадий. В ответ на патогенный фактор активизируются мононуклеары и эндотелиальные клетки с локальной, а затем системной продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-8). Последние, накапливаясь в крови, активируют макрофаги, тромбоциты, эндотелиоциты. Продукция медиаторов увеличивается, в том числе ИЛ-6 и белков острой фазы. Если регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов доминируют, нарушается функция эндотелия капилляров и посткапиллярных венул, нарушается микроциркуляция, возникает ДВС-синдром, развивается полиорганная дисфункция и синдром полиорганной недостаточности.

В процессе развития воспаления происходят повреждения и восстановление эндотелия капилляров и посткапиллярных венул, отмечается активный ангиогенез в перифокальной зоне воспаления. Контролируют эти процессы, наряду с другими ростовыми факторами, также и тромбоцитарные цитокины.

Тромбоциты выступают в качестве опорного звена системы гемостаз–антигемостаз. Без их активного участия не обходится ни один тип развития местной или системной воспалительной реакции. Как стало понятным в последние 10–15 лет, универсальным триггером воспаления является скоординированная активация системы гемостаза и эндотелиоцитов II типа. При этом эндотелиоциты посткапиллярных венул и система гемостаза вовлекаются в воспалительный процесс практически одновременно. Активированные эндотелиоциты очень быстро начинают экспрессировать на своей поверхности основной триггерный активатор гемостаза — тканевой фактор (Ф.III, он же мембранный маркер CD142), а активация этой системы неизбежно вовлекает в процесс воспаления другие клетки. Маркер CD142 определяется на гиперактивированных моноцитах и сосудистых микрофагах ретикулоэндотелиальной системы. Нередко спутниками воспаления и его непосредственными участниками являются патогенные микроорганизмы. Особая роль принадлежит липополисахаридному

комплексу (ЛПС) грамотрицательных бактерий. ЛПС-эндотоксин является структурным компонентом клеточной оболочки грамотрицательных бактерий.

Прямое действие ЛПС на тромбоциты позволяет эндотоксину быстро активировать систему гемостаза, инициировать развитие ДВС-синдрома и других проявлений системного воспаления.

Наличие высокой концентрации иммунных комплексов, образующихся в очаге воспаления, — дополнительный фактор для развития генерализованного внутрисосудистого воспаления, включая и такое его проявление, как развитие явного или скрытого ДВС-синдрома. Антитела, связывающие и блокирующие отдельные белковые факторы системы гемостаза, появляются в условиях наследственной предрасположенности на фоне системных аутоиммунных заболеваний. Обычно эти аутоантитела относятся к IgG, реже к IgM. Типичные молекулы-мишени для этих антител — факторы VIII, IX, V, XIII, III. Действие аутоиммунных антител может быть направлено и на связывание растворимых фосфолипидов. Волчаночный антикоагулянт способен связывать фосфолипид PF3 или его тканевые аналоги. В ряде случаев аутоантитела способны прямо или косвенно атаковать поверхностные структуры тромбоцитов, вызывая их активацию или тромбоцитолизис, как при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре.

Иммунные Т-лимфоциты могут повреждать или гиперактивировать свои клетки-мишени, способствуя выходу из них тканевого фактора и других коагулотропных факторов. При патологии беременности (невынашивание, плацентарная недостаточность, преэклампсия и др.) Т-лимфоциты секретируют широкий спектр провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, провоцируя повреждение эндотелиоцитов капилляров и посткапиллярных венул и вследствие этого нарушение гемодинамики в плацентарном комплексе.

Некоторые протеиназы активированных нейтрофилов отличаются выраженным провоспалительным эффектом. Выделено более 50 флогогенных факторов, среди которых катионные белки, различные свободные радикалы, кислые и нейтральные гидролазы. Среди гидролаз наибольшей повреждающей активностью обладают протеиназы, действие которых на систему факторов гемостаза носит многоплановый характер.

Одно из наиболее патогенетически значимых проявлений системного внутрисосудистого воспаления — это развитие ДВС-синдрома. Острый ДВС-синдром — наиболее яркое проявление системного воспаления. Непосредственной причиной его развития является выраженное

поступление в кровоток различных прокоагуляционных факторов, провоцирующих агрегацию и адгезию тромбоцитов, а также активацию, а затем кризисное истощение ключевых компонентов системы коагулянт–антикоагулянт. Эти патогенетические сдвиги в свою очередь обусловливают развитие тромбинемии и одновременно геморрагических осложнений: петехиальной сыпи, микрокровоизлияний в различные внутренние органы.

Фактор системного воспаления, тромбинемия резко усиливают расстройство микроциркуляции и на развитие острого ДВС-синдрома быстро наслаиваются признаки полиорганной недостаточности. Быстро нарастают явления ацидоза, интоксикации, метаболического дисбаланса, изменения параметров гомеостаза.

В некоторых случаях ДВС может предварять и запускать процесс системного внутрисосудистого воспаления. К таким примерам можно отнести развитие ДВС-синдрома при внезапном гемолизе (системная активация внутрисосудистого пути гемостаза), поступлении в кровоток большого количества содержащих тканевой фактор околоплодных вод. Подобная картина наблюдается при катастрофическом антифосфолипидном синдроме. Таким образом, развитие острого ДВС-синдрома — одно из наиболее грозных осложнений системного воспаления, вероятность летального исхода при нем составляет не менее 50%.

В динамике развития острого ДВС-синдрома выделяют четыре стадии. Гиперкоагуляционная стадия характеризуется последовательным усилением агрегации и адгезии тромбоцитов и развитием умеренной тромбоцитопении. В переходную стадию, как правило протекающую кратковременно, нарастает тромбоцитопения. Стадия гипокоагуляции обусловлена прогрессирующим истощением антикоагулянтов и коагулянтов вплоть до несвертываемости крови. Восстановительная стадия наблюдается при отсутствии летального исхода.

Ключевыми параметрами для диагностики острого ДВС-синдрома являются: определение количества тромбоцитов, так как степень тромбоцитопении отражает уровень ДВС; выявление повышенной концентрации циркулирующих фибрин-мономерных комплексов с помощью паракоагуляционных тестов — этанолового, протаминсульфатного, ортофенантролинового, которые отражают уровень тромбинемии; определение низкомолекулярных ПДФ или Д-димеров, характеризующих степень фибриногенеза; количественное определение в крови тромбоцитарного фактора PF4, отражающего степень активации тромбоцитов. К важным лабораторным признакам можно

отнести резкое снижение уровня ключевых первичных антикоагулянтов: антитромбина III и протеина С.

Острый ДВС-синдром имеет яркую клиническую симптоматику в виде множественных геморрагий, геморрагической сыпи, нарастающей полиорганной недостаточности, нарушений гемодинамики, дыхания, ЦНС, сердечной деятельности, олигурии.

Подострый ДВС-синдром может протекать несколько дней, гиперкоагуляционная фаза скоротечна, переходная фаза более растянута, нередко подострая форма ДВС-синдрома переходит в острую.

При латентном ДВС-синдроме отсутствуют клинические признаки тромбогеморрагического состояния и четкие лабораторные тесты. В этих случаях особую ценность приобретает оценка динамики изменения в крови ключевых провоспалительных цитокинов, растворимых форм контактных рецепторов эндотелиоцитов и других признаков внутрисосудистого воспаления.

Хронический ДВС-синдром обычно возникает при длительно текущих деструктивных заболеваниях (аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, туберкулез, сахарный диабет тяжелого течения, прогрессирующий атеросклероз, тяжелая гипертоническая болезнь и др.).

Современная гемостазиология особенно важна для акушерской практики. Расстройства системы гемостаза — постоянные спутники практически любой акушерской патологии и во многом определяют течение и исход беременности.

Важно отметить, что при физиологическом течении беременности изменения в системе гемостаза следует рассматривать как преморбидный фон развития тромбогеморрагических осложнений. Изменения системы гемостаза имеют первостепенное значение для диагностики и лечения различных видов кровотечений, тромбоэмболии, тромбофилических состояний и ДВС, особенно развивающихся при критических состояниях. В акушерской патологии велика роль тромбофилии вследствие генетических аномалий факторов гемостаза и приобретенной тромбофилии при АСФ.

Предгравидарное обследование, пренатальная диагностика и терапия дают возможность существенно снизить число тяжелых акушерских осложнений: массивных кровотечений, материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, венозных тромбозов, синдрома потери плода и др. Знание акушерской гемостазиологии и лабораторные возможности диагностики состояния гемостаза — необходимые условия современного акушерства.

РАЗДЕЛ 2

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ В АКУШЕРСТВЕ

Глава 4

Изменения в организме беременной – «норма беременности»

С наступлением беременности происходит становление новой функциональной системы мать–плод. Ее изучение позволило с новых позиций оценить все многообразие изменений, происходящих в организме матери и плода при физиологически протекающей беременности.

Изменения в организме женщины во время беременности генетически запрограммированы и носят адаптационный характер. Они затрагивают все системы организма и необходимы для поддержания жизнедеятельности плода, в частности обеспечения питательными веществами и кислородом, выведения продуктов обмена, и его защиты, в том числе за счет увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК). Степень выраженности изменений зависит от гестационного возраста, количества плодов, индивидуальных резервных возможностей матери.

В различные периоды внутриутробного развития при воздействии многочисленных сигналов плода на соответствующие органы и системы организма матери изменяется их деятельность. Следовательно, под названием «функциональная система мать–плод» понимают совокупность двух самостоятельных организмов, объединенных

общей целью обеспечения правильного, физиологического развития плода.

Как известно, основным звеном, связывающим организмы матери и плода, служит плацента. Однако этот орган, имеющий как материнское, так и плодовое происхождение, нельзя рассматривать как самостоятельную функциональную систему. На определенной стадии развития и мать, и плод могут существовать независимо от плаценты, но плацента не может существовать вне системы мать–плод. Данную систему в литературе также принято называть «фетоплацентарная система», «фетоплацентарный комплекс» или «система мать–плацента–плод» (термины равнозначны).

Ниже будут изложены физиологические изменения во время беременности в различных системах женского организма.

В результате нормального функционирования гипоталамуса, гипофиза и яичников происходит развитие яйцеклетки, и женская половая система готовится к оплодотворению. С первых дней беременности и до 10 нед развитие беременности поддерживают в основном гормоны, секретируемыми яичниками. Желтое тело продуцирует половые гормоны (прогестерон и эстрогены), которым принадлежит огромная роль в имплантации и дальнейшем развитии беременности. Стимуляцию желтого тела вызывает хорионический гонадотропин. После 12–14 нед беременности желтое тело подвергается инволюции и его функцию целиком берет на себя плацента. В данный период (I триместр беременности) происходит наиболее интенсивный рост плаценты и плода.

Обеспечение питания, роста и развития плода начинается с образования в яичнике желтого тела беременности. Желтое тело обеспечивает торможение фолликулогенеза, процессы имплантации, эмбриогенеза и органогенеза, сохранение беременности в I триместре.

Секреция хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) тканями плодного яйца препятствует регрессии желтого тела и индуцирует повышение выработки прогестерона, эстрогенов, релаксина. Прогестерон блокирует выработку гонадотропинов, обеспечивает секреторные превращения эндометрия, способствует снижению тонуса матки (в ранние сроки беременности совместно с релаксином).

Желтое тело активно функционирует и обеспечивает развитие беременности первые 10–12 нед, затем происходит постепенная его регрессия, а к 16-й неделе беременности гормональная функция полностью переходит к фетоплацентарному комплексу.

Содержание прогестерона в первые недели беременности составляет 10–30 нг/мл. На 5–6-й неделе беременности концентрация прогестерона несколько снижается, с 7 нед его уровень вновь возрастает. Вследствие повышения содержания прогестерона происходит расширение сосудов матки, снижение активности нервно-мышечного аппарата и ее рост в ранние сроки беременности.

Условием для роста и развития плода служит увеличение матки и изменение ее конфигурации. Основной механизм заключается в повышении растяжимости и эластичности тела и перешейка матки за счет гиперплазии и гипертрофии мышечных волокон, роста образованных из стволовых клеток новых миоцитов, увеличения количества соединительной ткани и эластических волокон. В более поздние сроки увеличение матки происходит в результате растяжения ее стенок плодом, околоплодными водами (ОВ), плацентой.

На протяжении I триместра беременности матка теряет грушевидную форму и становится к 12 нед сферической, ее перешеек гипертрофируется и удлиняется в 3 раза по сравнению с исходным размером. Под влиянием эстрогенов происходит гиперплазия мышечных клеток, прогестерон вызывает гипертрофию мышечных волокон (наиболее выражена начиная со II триместра). Матка быстро растет в длину, приобретая аксиальное и вертикальное положение, и выбухает вперед, повторяя рост плода.

Перешеек активно раскрывается выше соединительнотканного кольца, залегающего в шейке матки. Канал перешейка постепенно входит в полость матки, а сам перешеек становится частью нижнего маточного сегмента. Стенки матки достигают наибольшей толщины к концу первой половины беременности (3–4 см), затем утончаются. К концу беременности толщина стенки составляет 5–10 мм.

Длина матки к концу беременности достигает 37–38 см, поперечный размер — 25–26 см. Емкость полости матки возрастает с 4 мл до 4 л, масса матки в конце беременности (без плодного яйца) составляет 1000–1500 г, каждое мышечное волокно удлиняется в 10–12 раз и утолщается в 4–5 раз.

Происходят следующие изменения:

- удлинение и утолщение маточных связок (особенно круглых и крестцово-маточных);
- изменение топографии маточных труб (перемещение вниз вдоль боковых поверхностей матки) и яичников (из малого таза переходят в брюшную полость);
- ограничение подвижности диафрагмы;

- изменение положения сердца в грудной клетке;
- смещение желудка, петель кишечника, печени;
- перемещение центра тяжести и изменение осанки («гордая походка» беременных).

Функциональное состояние матки во время беременности обеспечивает адекватное кровоснабжение растущего плода в период беременности. В формировании единой системы контроля функции миоцитов, процессов ангиогенеза, образования нервных элементов в мышце матки участвуют следующие приспособительные механизмы:

- повышение концентрации релаксина;
- повышение активности α- и β-адренорецепторов на поверхности миоцитов под влиянием плацентарных эстрогенов и прогестерона;
- поддержание оптимальных концентраций эстрогенов и прогестерона в периферической крови, определяющих чувствительность миоцитов к окситоцину;
- гипертрофия и увеличение числа нервных элементов в матке;
- повышение уровня циркулирующего адреналина;
- денервация перешейка путем снижения стимулирующего эффекта норадреналина на нервные окончания;
- накопление в миометрии серотонина, катехоламинов и других биологически активных веществ.

Тонус матки в первые месяцы беременности снижен. Повышение возбудимости мышечных волокон может происходить под влиянием повышения концентрации эстрогенов, а также вследствие изменения соотношения эстрогенов и прогестерона. В более поздние сроки беременности сократительная активность матки опосредована или инициирована окситоцином, продуцируемым задней долей гипофиза, и простагландинами (ПГ). Накопление и действие окситоцина напрямую зависят от содержания в плаценте эстрогенов и серотонина, блокирующих окситоциназу (цистинаминопептидазу). Этот фермент беременности синтезирует трофобласт, он инактивирует окситоцин в крови беременной.

Сократительная активность матки растет по мере увеличения срока беременности и достигает максимума к концу III триместра. Нерегулярные слабые сокращения матки, способствующие кровообращению в системе межворсинчатых пространств, происходят на протяжении всей беременности. Сократительная активность возрастает и после 36 нед вызывает раскрытие шейки матки.

Образование околоплодных вод (ОВ) — создание специфической биофизической среды для обеспечения роста и развития плода, его механической защиты, постоянства температуры и гомеостаза плода, поддержания внутриматочного давления. Амнион, развивающийся из краев эмбрионального диска, образует «мешок» вокруг плода и защитный слой для пуповины. Пространство между амнионом и хорионом облитерируется, и мембраны срастаются. ОВ накапливаются в мешке, состоящем из амниона, хориона и децидуальной оболочки. В начале беременности амниотическая жидкость (АЖ) образуется из материнской плазмы, позже — в результате жизнедеятельности плода (экссудация через кожу, выделение мочи и жидкости из легких).

По мере роста плода объем ОВ прогрессивно возрастает и достигает максимума на 34–36 нед беременности, затем постепенно уменьшается. После 20 нед количество и состав ОВ преимущественно зависит от функциональной активности мочевыделительной системы плода.

В 12 нед беременности объем ОВ составляет 50 мл, к 16 нед он удваивается, к 37–38 нед в среднем составляет 1000–1500 мл. К концу гестационного периода количество вод может уменьшиться до 800 мл.

Околоплодная среда позволяет плоду воспринимать звуковые волны, совершать дыхательные движения, свободно перемещаться, а также нивелирует ощущение матерью шевелений.

Повышение кровоснабжения половых органов приводит к адекватной подаче пластического субстрата и энергии для роста и развития плода, а также анатомо-функциональным изменениям в тканях.

На протяжении всей беременности начиная с 10 нед под влиянием эстрогенов и прогестерона происходит расширение и удлинение артериальной и венозной сосудистой сети тела и шейки матки, а также влагалища.

Общий маточный кровоток возрастает с 50 мл/мин на 10-й неделе до 185 мл/мин на 28-й неделе и достигает максимума (500–700 мл/мин) к сроку родов, в результате происходит утолщение и гиперемия маточных труб, отечность шейки матки и наружных половых органов, цианоз слизистых оболочек шейки матки, влагалища и вульвы.

Формирование маточно-плацентарного комплекса — создание целого органа для обеспечения потребностей плода и контроля над деятельностью всех систем материнского организма за счет развития сосудистой сети ворсин хориона, становления плодово-плацентарного кровотока, формирования основных структур плаценты.

Накануне инвазии трофобласта эндотелиальные клетки, выстилающие артериолы, интенсивно стратифицируются, почти закупоривая

просвет сосуда. Безворсинчатый трофобласт проникает в просвет спиральных артериол и на 12-й неделе беременности полностью колонизирует систему базальной децидуальной оболочки. Между 16-й и 20-й неделями происходит следующая волна инвазии трофобласта. Последний достигает спиральных артериол в сегментах миометрия и замещает эндотелий и стенку сосудов. С прогрессированием беременности трофобласт исчезает из просвета сосудов, мышечные эластические компоненты стенки артериол замещает фибриноид, фиброзная и аморфная ткань с включением модифицированных клеток миометрия, дегенерировавших мышечных клеток и элементами трофобласта. Спиральные артерии вследствие описанных выше изменений превращаются в 100–150 широких воронкообразных растянутых маточно-плацентарных артерий, сообщающихся с хориальным пространством. В результате деструкции гладкой мускулатуры спиральные артерии становятся нечувствительными к циркулирующим материнским хемоактивным агентам (адреналин, норадреналин, ангиотензин II), соответственно, снижается периферическое сосудистое сопротивление в плацентарном сосудистом ложе и повышается маточный кровоток.

С 3-й недели беременности спиральные артериолы растут в направлении внутриматочного пространства, становясь все более извитыми. На 6-й неделе происходит вскрытие спиральных артерий эндометрия и излитие материнской крови в межворсинчатое пространство (МВП), на 8-й неделе — образование плодной части плаценты. Период плацентации заканчивается в 12–14 нед. В середине беременности рост спиральных артериол прекращается, извитые сосуды распрямляются в связи с увеличением размера матки. Одновременно уменьшается количество артериол, сообщающихся с межворсинчатым пространством. На поздних сроках беременности оставшиеся артериолы выпрямляются и становятся маточно-плацентарными артериями. Степень их выраженности индивидуальна. По литературным данным, к моменту родоразрешения плацента, матка и связанные с ней кровеносные сосуды могут содержать до 1/6 части общего объема циркулирующей крови матери.

Формирование эндокринной системы мать–плацента–плод приводит к секреции плацентарных гормонов и протеинов, следовательно, к системным изменениям в организме беременной.

Секреция хорионического гонадотропина (ХГЧ) предотвращает регрессию и стимулирует функцию желтого тела, инициирует анатомо-физиологические изменения, свойственные беременности. ХГЧ участвует в стимуляции половых желез и надпочечников плода, обеспечении половой дифференцировки плода мужского пола.

Данный гормон на стадии бластоцисты секретируется оплодотворенной яйцеклеткой, затем плодным яйцом, позднее — синцитиотрофобластом плаценты.

ХГЧ определяется в плазме крови матери через 8–9 дней после овуляции (соответствует времени пенетрации бластоцисты в строму эндометрия). При нормальной беременности концентрация гормона в плазме удваивается каждые 2 дня, достигая пика на 8–10-й неделе (80 000–100 000 МЕ/л). Затем содержание снижается (к 18–20-й неделе примерно вполовину) и остается на этом уровне до конца беременности. Следует отметить, что степень выраженности уровня ХГЧ индивидуальна и зависит от количества плодов, активности трофобласта, наличия плацентарной недостаточности и др. Высокий уровень данного гормона предотвращает инволюцию желтого тела, контролирует секрецию эстрогенов и прогестерона в I триместре.

Перестройка материнского метаболизма углеводов и жиров для обеспечений адекватного обеспечения плода глюкозой и другими питательными веществами находится под контролем секретируемого синцитиотрофобластом плаценты плацентарного лактогена (ПЛ). Плацентарный лактоген — полипептидный гормон, обладающий лактотропной, соматотропной и лютеотропной активностью. Его синтез стимулируют инсулин и цАМФ, ингибируют глюкоза, простагландины F2α и E_2, 90% гормона поступает в кровь беременной, 10% — в амниотическую жидкость.

ПЛ определяется в трофобласте на 3-й неделе, в сыворотке материнской крови — на 4-й неделе после овуляции. Содержание гормона в процессе беременности постоянно возрастает, достигая максимального уровня к 36–37-й неделе беременности, далее его содержание стабилизируется до 39-й недели и падает с 40–41-й недели. Продукция ПЛ не имеет суточного ритма. После родов ПЛ быстро исчезает из крови женщины. Через 20 мин после родов его концентрация снижается на 50%, к концу 1-х суток он выводится из организма родильницы полностью.

Концентрация ПЛ в плазме крови пропорциональна функционирующей массе плаценты. После 36-й недели средняя концентрация гормона достигает 6–8 мкг/мл (выше, чем у любого другого пептидного гормона). К моменту родов ПЛ составляет 7–10% всех пептидов, секретируемых плацентарными рибосомами.

ПЛ вызывает:

- мобилизацию свободных жирных кислот из материнской крови в качестве источника энергии или отложение их в виде триглицеридов в жировой ткани;

- подавление глюконеогенеза и периферического усвоения внутриклеточной глюкозы и инсулина и развитие гиперинсулинизма;
- поддержание постоянной концентрации глюкозы в крови матери;
- повышение содержания аминокислот и кетонов, их поглощение плацентой и транспортировка плоду.

Также ПЛ определяет прибавку массы тела, формирование тенденции к гипогликемии натощак с ранних сроков и постпрандиальной гипергликемии со II триместра, повышает риск развития гестационного сахарного диабета.

Помимо ПЛ, в фетоплацентарной системе вырабатывается другой стероидный гормон — α-фетопротеин (АФП). После синтеза в плацентарном комплексе гормоны поступают в амниотическую жидкость, затем в кровь матери, метаболизируются и выводятся почками и кишечником. У каждого гормона фетоплацентарного комплекса собственный биосинтез и метаболизм, что отражает различные функциональные стороны общей системы. Их знание необходимо для правильной интерпретации происходящих процессов и диагностики нарушений функции плаценты и состояния плода.

АФП — гликопротеин, синтезирующийся в желточном мешке и печени плода. В ранние сроки беременности данный гормон как эмбриональный белок составляет около 30% белков плазмы крови плода. Синтез АФП у плода начинается с 6-й недели беременности, достигает максимального уровня в крови плода в 14 нед, затем постепенно снижается. Из организма плода АФП попадает в амниотическую жидкость и кровь беременной.

Динамика концентрации АФП в околоплодной жидкости и крови плода одинакова. Изменение содержания АФП в сыворотке крови матери носит иной характер. В I триместре беременности в кровь проникает меньше АФП, чем в околоплодные воды. По мере увеличения срока беременности и формирования тканей плода проникновение АФП в околоплодные воды снижается, а трансплацентарный переход его в кровь беременной увеличивается. В то же время содержание АФП в крови беременной начинает нарастать с 10-й недели беременности, достигая максимальной концентрации в 32–34 нед, затем содержание его снижается.

Основным же гормоном, вырабатываемым плацентой, является эстриол (его еще называют «защитник беременности»). Данный гормон стимулирует развитие кровеносных сосудов и улучшает снабжение плода кислородом и питательными веществами. В меньших количествах плацента синтезирует эстрон и эстрадиол.

Секреция эстрогенов инициирует запуск анатомо-физиологических изменений в организме матери и контроль этих процессов, а также осуществляет обратную связь между организмом матери и плодом.

В ранние сроки беременности эстрогены вырабатываются клетками желтого тела, далее — плацентой. Основным источником эстрогенов во время беременности становится своеобразный содружественно функционируюший комплекс, к которому помимо плаценты относятся надпочечники и печень плода (фетоплацентарная система). Отсутствие в надпочечниках плода 3β-гидроксистероиддегидрогеназы предупреждает конверсию прегненолона в прогестерон и дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС) в андростендион и тестостерон (тем самым плод защищен от вирилизации). Отсутствие 16α-гидроксилазы в надпочечниках и сульфатазы в организме плода в целом препятствует утилизации ДГЭАС. В свою очередь, плацента содержит большие количества сульфатазы и может утилизировать ДГЭАС, конвертируя его в эстриол — основной эстроген, вырабатываемый плацентой.

На ранних сроках беременности эстрогены вырабатывают желтое тело. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) влияет на синтез андростендиона и тестостерона тека-клетками. При этом клетки гранулезы путем ароматизации вырабатывают эстрогены. Функцию желтого тела стимулирует ХГЧ, однако сами эстрогены, способствуя выработке рецепторов к ФСГ на поверхности гранулезы, также влияют на активность желтого тела.

До 6-й недели беременности основной материнский эстроген — эстрадиол. Позже возрастающие количества андрогенов, преимущественно ДГЭАС, продуцируемого корой надпочечников матери и плодом, подвергаются конвертированию плацентой с образованием эстрадиола и эстрона.

В поздние сроки беременности основной материнский эстроген — эстриол, поскольку функции источника эстрогенов берет на себя кора надпочечников плода (фетальная зона). Данная субстанция развивается в ранние сроки беременности и быстро растет под влиянием факторов, родственных адренокортикотропному гормону (АКТГ), продуцируемых плацентой. После 20 нед портальная система гипофиза плода полностью развита, функция надпочечников прогрессивно нарастает под контролем АКТГ и пролактина, вырабатываемых гипофизом плода.

Содержание эстрогенов в сыворотке крови матери постепенно возрастает в течение всей беременности вплоть до ее окончания. Также

прогрессивно растет концентрация транспортного глобулина, обладающего сродством к эстрадиолу. Установлена линейная зависимость между суточной экскрецией эстриола и сроком беременности. Пик секреции эстрогенов фетоплацентарным комплексом приходится на последние 4–6 нед беременности.

Общая продукция стероидов надпочечниками плода к моменту родоразрешения достигает 100–200 мг/сут. Содержание эстриола в крови во время беременности возрастает в 5–10 раз. Подсчитано, что в течение нормальной беременности синтезируется такое количество эстрогенов, которое женщина репродуктивного возраста вне беременности может выработать за 150 лет.

Мочевая экскреция эстрадиола и эстрона возрастает примерно в 100 раз по сравнению с преовуляторным уровнем, экскреция эстриола — в 1000 раз (до 30 мг/сут).

Доказанные эффекты эстрогенов:

- рост миометрия, эндометрия и тканей, развивающихся из структур мюллерова протока;
- рост альвеол и протоков молочных желез;
- стимуляция ангиогенеза в фетоплацентарном комплексе;
- синтез белков и метаболизм холестерина в печени;
- задержка натрия и воды почками;
- полимеризация основного вещества, особенно в коже и тканях шейки матки.

Стимуляция роста матки в I триместре преимущественно обусловлена влиянием эстрадиола, по мере увеличения срока гестации к нему присоединяется действие эстрона. В первой половине беременности влияние данных гормонов уравновешивается прогестероном (торможение гиперплазии мышечных волокон, развитие их гипертрофии, снижение сократительной способности). С включением в систему регуляции плаценты эстриола происходит нейтрализация активности эстрона и эстрадиола и поддержание сократительной способности матки на оптимальном уровне.

Прогестерон инициирует и контролирует анатомо-физиологические изменения в организме беременной, осуществляет обратную связь между ее организмом и плодом, ингибирует стимулирующие эффекты эстрогенов.

До 10 нед беременности основным источником прогестерона является желтое тело. С 6–7 нед значительное количество данного гормона вырабатывает синцитиотрофобласт плаценты, который с 14 нед берет эту функцию на себя. Плацента конвертирует холестерин через

прегненолон в прогестерон, однако его дальнейший метаболизм в андростендион блокирован ввиду отсутствия в плаценте 17α-гидроксилазы. Плацентарный прогестерон действует на миометрий в области плацентарной площадки, минуя общий кровоток. Концентрация гормона в данном участке матки вдвое выше, чем в других отделах.

Около 90% плацентарного прогестерона поступает в материнский кровоток, 10% — в кровоток плода. Тем не менее концентрация прогестерона у плода ввиду небольшого объема крови в 7 раз выше материнской. Синтез прогестерона надпочечниками плода вследствие отсутствия в фетальной зоне 3β-гидроксистероиддегидрогеназы невозможен, поэтому плод использует материнский прогестерон для образования кортизола. В печени плода возможно превращение прогестерона в эстрадиол и эстриол.

Ведущее метаболическое звено, регулирующее скорость синтеза прогестерона, — снабжение плаценты липопротеидами низкой плотности, вырабатываемыми печенью матери.

На протяжении беременности содержание прогестерона в крови постепенно возрастает с 10–30 до 100–300 нг/мл. Кратность повышения прогестерона примерно в 10 раз больше, чем у эстрогенов. Беременность является прогестерондоминирующим состоянием, за исключением последних ее 4–6 нед.

Содержание 17α-гидропрогестерона в плазме (основной источник — яичники матери) быстро возрастает до 9-й недели беременности, плато длится до 32 нед, затем происходит дальнейшее повышение концентрации за счет продукции 17α-гидропрогестерона надпочечниками плода.

Плацента к моменту родов синтезирует до 250 мг прогестерона в сутки. Доказаны следующие эффекты прогестерона:

- индукция секреторных изменений и децидуализация эндометрия;
- изменение характера цервикального секрета (приобретение вязкости, бактерицидных свойств и непроницаемости для сперматозоидов);
- стимуляция роста протоков и долек молочной железы, подавление синтеза ПЛ и лактальбумина;
- расслабление гладкой мускулатуры матки, кровеносных сосудов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочевых путей;
- вазодилатация (в почках и коже);
- натрийуретический эффект (стимуляция выведения с мочой соли и воды);

- гипервентиляция (снижение напряжения углекислого газа путем действия на респираторный центр);
- влияние на терморегуляцию (повышение базальной температуры);
- повышение и возвращение к исходному уровню аппетита и жажды;
- отложение жира.

Снижение или прекращение синтеза прогестерона к концу беременности приводит к следующим изменениям:

- начало маточных сокращений;
- высвобождение ПГ в эндометрии;
- запуск лактации.

Контроль над всеми системами организма матери и плода осуществляют специфичные белки беременности путем паракринной и аутокринной регуляции функций плаценты. К ним относят:

- хорионический тиреотропный гормон (ТТГ);
- хорионический АКТГ;
- β-эндорфин и β-липопротеин;
- гонадотропин-рилизинг гормон (Гн-РГ);
- тиреотропин-рилизинг гормон;
- кортикотропин-рилизинг фактор;
- белки, ассоциированные с беременностью;
- белки беременности;
- белок беременности-1;
- меланоцитостимулирующий гормон;
- окситоцин;
- вазопрессин;
- релаксин;
- пролактин.

Механизмы влияния и воздействия вышеуказанных белков окончательно не изучены. Доказаны эффекты только релаксина и пролактина на материнский организм.

Секреция релаксина необходима для ингибирования маточных сокращений в ранние сроки беременности, в дальнейшем для расслабления и ремоделирования шейки матки, размягчения симфиза.

В ранние сроки гестации релаксин секретируется желтым телом под влиянием ХГЧ, позднее децидуальной оболочкой и цитотрофобластом плаценты. Релаксин определяется в плазме матери через 8–10 дней после овуляции, что соответствует времени пенетрации бластоцисты в строму эндометрия.

Пролактин регулирует водный и электролитный баланс в амниотической жидкости и организме плода, повышает сократимость миометрия, секретируется лактотрофами материнского гипофиза, частично децидуальной оболочкой и миометрием. Пролактин обладает трофическим влиянием на молочные железы, увеличивает абсорбцию кальция путем стимуляции гидроксилирования кальциферола, стимулирует перенос воды и солей через мембраны плода.

Высокие концентрации пролактина обнаруживаются в амниотической жидкости с начала беременности до 20 нед. В плазме матери содержание пролактина прогрессивно возрастает в течение всей беременности (в 7–20 раз), достигая 150 мг/мл, и резко снижается во время родов.

Центральная нервная система регулирует адаптационные процессы в организме матери, формируя доминанту беременности. Эта система матери играет ведущую роль в восприятии многочисленных импульсов, поступающих от плода. Матка содержит большое количество разнообразных нервных рецепторов: сенсорные, хемо-, баро-, механо-, осморецепторы и др. Воздействие на эти рецепторы приводит к изменениям деятельности центральной и вегетативной нервной системы матери, направленным на обеспечение правильного развития будущего ребенка.

Плодное яйцо вызывает раздражение интерорецепторов матки, при этом возникает постоянный источник афферентной импульсации. В I триместре беременности отмечают повышение возбудимости коры головного мозга, что приводит к повышению рефлекторной возбудимости подкорковых центров и спинного мозга.

С момента возникновения беременности в центральную нервную систему (ЦНС) матери начинает поступать возрастающий поток импульсации, что вызывает появление в коре головного мозга местного очага повышенной возбудимости — гестационной доминанты, вокруг которой по физиологическим законам индукции создается поле торможения нервных процессов. Клинически этот процесс проявляется в некотором заторможенном состоянии беременной, преобладании у нее интересов, связанных с рождением и здоровьем будущего ребенка. В то же время другие интересы как бы отходят на второй план. При возникновении различных стрессовых ситуаций (испуг, страх, сильные эмоциональные переживания и др.) в ЦНС беременной наряду с гестационной доминантой могут возникать и другие очаги стойких возбуждений, что в значительной степени ослабляет действие гестационной доминанты и нередко сопровождается патологическим

течением беременности. Исходя из этого, всем беременным необходимо по возможности создать условия психического покоя как на работе, так и в домашних условиях.

Во II триместре беременности возбудимость коры и подкорковых центров практически одинакова, а в III триместре беременности возбудимость коры головного мозга возрастает и остается на достигнутом уровне до 38–39-й недели беременности. За 1–1,5 нед до родов возбудимость коры вновь снижается.

Возбудимость нижележащих отделов ЦНС и рефлекторного аппарата матки понижена, что обеспечивает ее расслабление и нормальное течение беременности. Перед родами возбудимость спинного мозга и нервных элементов матки повышается и создаются благоприятные условия для начала родовой деятельности.

Во время физиологически протекающей беременности изменяется тонус вегетативной нервной системы. У беременных нередко возникают сонливость, плаксивость, повышенная раздражительность, иногда головокружение и другие вегетативные расстройства. Данные нарушения обычно характерны для раннего периода беременности, а затем постепенно исчезают.

Возникновение и развитие беременности сопровождаются изменениями в эндокринной системе матери. Сложность данных изменений связана с тем, что на деятельность желез внутренней секреции матери помимо гормонов, продуцирующихся плацентой, большое влияние оказывают также гормоны плода.

Передняя доля гипофиза увеличивается во время беременности в 2–3 раза, масса аденогипофиза к концу беременности достигает 100 мг. При гистологическом исследовании в передней доле гипофиза обнаруживают крупные ацидофильные клетки, получившие название «клетки беременности». Характер базофильных клеток существенно не изменяется. Полагают, что появление «клеток беременности» обусловлено стимулирующим влиянием половых стероидных гормонов плаценты.

На ранних сроках материнская секреция АКТГ значительно снижена, в дальнейшем она возрастает вместе с уровнем кортизола плазмы, в результате механизм обратной связи восстанавливается. Уровень кортизола в III триместре беременности по сравнению с исходным повышен в 2–3 раза. Вследствие этого отсутствует блокада секреции факторов, сходных с АКТГ, в плаценте, а также есть возможность морфофункционального становления надпочечников плода.

Синтез и секреция гормона роста необходимы для поддержания адекватной функции плаценты, обеспечения пролиферативных процессов в тканях материнского организма. Подавление синтеза соматотропного гормона под влиянием ПЛ преобладает над стимулирующим влиянием эстрогенов в течение всей беременности. После родов секреция соматотропного гормона возвращается к норме и не зависит от лактации.

Вследствие вышесказанного возможны транзиторные клинические проявления, характерные для акромегалии (исчезают после родоразрешения).

Секреция ТТГ поддерживает адекватную функцию щитовидной железы. Основной механизм — обратная связь между ТТГ и тиреоидными гормонами. В ранние сроки беременности синтез ТТГ подавлен в связи с повышением содержания тиреоидных гормонов под стимулирующим влиянием хорионического ТТГ и ХГЧ. В более поздние сроки стимуляция выработки в печени тиреоидсвязывающего глобулина под влиянием эстрогенов способствует потенциальному снижению уровня свободного трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), что приводит к вторичному компенсаторному повышению концентрации ТТГ, вырабатываемого гипофизом матери. Как следствие, возможны усиление васкуляризации и гиперплазия щитовидной железы.

У большинства женщин во время беременности происходит увеличение размеров щитовидной железы за счет гиперплазии. Количество фолликулов увеличивается, содержание коллоида в них возрастает. Эти морфологические изменения отражаются на функции щитовидной железы: повышается концентрация в крови связанных с белками T_3 и T_4. Повышение тироксинсвязывающей способности сывороточных глобулинов, по-видимому, обусловлено влиянием гормонов фетоплацентарной системы.

Увеличение секреции тиреоидных гормонов необходимо для поддержания адекватного уровня основного обмена. Основной механизм действия — обратная связь между концентрацией ТТГ и тиреоидных гормонов. Содержание T_3, T_4 и тироксинсвязывающего глобулина возрастает вдвое, однако содержание свободных фракций тиреоидных гормонов неизменно.

В первой половине беременности происходит активация функции щитовидной железы («физиологический гипертиреоз»). При нормальной беременности тиреоидный клиренс йода возрастает втрое, почечный клиренс йода — вдвое. В то же время абсолютное поглощение йода щитовидной железой неизменно. Как следствие,

возможны транзиторные клинические проявления, характерные для гипертиреоза: повышение основного обмена, теплые конечности, пальмарная эритема, лабильность сердечной деятельности (исчезают после родов).

Функция околощитовидных желез нередко несколько снижена, что сопровождается нарушениями обмена кальция. Это в свою очередь может сопровождаться возникновением у некоторых беременных судорожных явлений в икроножных и других мышцах.

Увеличение секреции кальцитонина предотвращает резорбцию костей и повышение содержания кальция в плазме крови. Выработка кальцитонина под влиянием растущей концентрации эстрогенов возрастает. Содержание материнского паратгормона и ионизированного кальция во время беременности неизменно. В поздние сроки беременности концентрация в плазме 1,25–дигидроксивитамина D возрастает вдвое, что способствует повышению всасывания кальция в кишечнике. В то же время повышено поглощение кальция плацентой под влиянием белка, подобного паратиреоидному гормону, вырабатываемому плодом. В III триместре плод получает от матери 19 г кальция и 10 г фосфора (эквивалентно 260 и 140 мг/сут соответственно). Потребление кальция матерью в поздние сроки физиологической беременности удваивается. Как следствие, возможны боли в костях и суставах, деминерализация зубной эмали при недостаточном поступлении кальция в организм с пищей.

Значительные изменения во время беременности претерпевают надпочечники. Развивается гиперплазия коры надпочечников, возрастает кровоток в них, в результате усиливается продукция глюко- и минералокортикоидов. Во время беременности возрастает не только продукция глюкокортикоидов, но и усиливается синтез специфического глобулина — транскортина. Последний связывает свободный гормон и существенно удлиняет его период полувыведения. Повышенное содержание в сыворотке крови беременной глюкокортикоидов, по-видимому, связано не только с активацией функции коры надпочечников, но и с переходом глюкокортикоидов плода в материнский кровоток. Морфологических изменений в мозговом веществе надпочечников во время беременности не обнаружено.

Повышение секреции кортизола надпочечниками активирует обмен веществ, увеличение содержания холестерина и липопротеидов низкой плотности. Происходит утрата суточного ритма секреции кортизола, повышение содержания общего кортизола в связи со стимуляцией выработки транскортина (во время беременности концентрация

гормона удваивается). Матка и децидуальные оболочки конвертируют неактивный кортизол в активный. Продукция кортизола надпочечниками матери устойчиво повышена с 12 нед беременности вплоть до родов. Концентрация кортизола в миометрии возрастает в 9 раз, тогда как в плазме крови в 3 раза. Как следствие, возможно нарушение толерантности к углеводам, отложение жира, образование растяжек (стрий) на коже.

Повышение уровня минералокортикоидов необходимо для создания физиологической гиперволемии, противодействия натрийуретическому эффекту прогестерона. Уровни ренина, ангиотензиногена, ангиотензина и альдостерона при нормальной беременности повышены пропорционально концентрации эстрогенов, что стимулируется ограничением потребления соли. Секреция альдостерона надпочечниками растет с 15 нед. Уровень альдостерона в III триместре достигает 1 мг/сут. В результате возникает задержка жидкости, увеличение ОЦК.

Сердечно-сосудистая система

Во время беременности происходят значительные изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы матери. Эти изменения позволяют обеспечить необходимую для плода интенсивность доставки кислорода и разнообразных питательных веществ и удаления продуктов метаболизма.

Беременность приводит к существенным изменениям сердечно-сосудистой системы матери. Данные изменения имеют клиническое значение не только у беременных с предшествующими заболеваниями сердца из-за повышающейся нагрузки, но зачастую и у здоровых женщин. Функциональные изменения следует учитывать, так как они могут приводить к органическим заболеваниям сердца. С функциональной точки зрения женщины с нормальным сердцем хорошо устойчивы к повышающимся сердечным нагрузкам, так же как и большинство больных с органическими заболеваниями сердца. Однако у некоторых больных с органической патологией гемодинамические изменения, свойственные беременности, вызывают развитие осложнений, которых возможно не было бы без беременности.

Нет сомнений, что во время беременности сердечно-сосудистая система функционирует с повышенной нагрузкой. Это обусловлено усилением обмена веществ, увеличением объема циркулирующей крови, развитием маточно-плацентарного круга кровообращения, прогрессирующим нарастанием массы тела беременной и рядом

других факторов. По мере увеличения размеров матки ограничивается подвижность диафрагмы, повышается внутрибрюшное давление, изменяется положение сердца в грудной клетке (располагается более горизонтально), а у некоторых женщин нередко возникает выраженный функциональный систолический шум на верхушке сердца.

Среди многочисленных изменений сердечно-сосудистой системы при физиологически протекающей беременности в первую очередь следует отметить увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК). Данный показатель возрастает уже в I триместре беременности и постоянно растет в дальнейшем, достигая максимума к 36-й неделе. Прирост ОЦК составляет 30–50% исходного уровня (до беременности).

Увеличение ОЦК необходимо для физиологической гиперволемии, поддержания оптимальных условий микроциркуляции в плаценте (формирование «третьего» круга кровообращения) и жизненно важных органах матери (сердце, головной мозг, печень, почки) на фоне увеличения количества форменных элементов крови и роста коагуляционного потенциала, подготовки к кровопотере при родоразрешении.

Вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы под воздействием плацентарных эстрогенов и прогестерона увеличивается реабсорбция натрия и воды в дистальных извитых канальцах почек, задержка жидкости в сосудистом русле, объем циркулирующей плазмы.

Процесс протекает интенсивно в течение I и II триместров, достигает максимума к 29–36 нед. ОЦК возрастает на 40% (3500–5000 мл), объем циркулирующей плазмы к концу беременности — на 35–47%, существенно опережая рост объема циркулируюших эритроцитов (18–25%). Общее содержание воды в организме увеличивается на 7–9 л. При многоплодной беременности ОЦК в среднем на 500 мл выше, чем при одноплодной. Как следствие, происходит увеличение минутного объема сердца, частоты сердечных сокращений (ЧСС), центрального венозного давления (ЦВД), давления в венах нижних конечностей, снижение вязкости крови.

Наиболее значительный гемодинамический сдвиг во время беременности — увеличение сердечного выброса с целью компенсации хронической перегрузки сердца объемом, поддержания оптимального кровоснабжения плода и материнских тканей, подготовки к родовым схваткам.

Основной механизм заключается в увеличении ударного объема, повышении ЧСС, увеличении объема полостей сердца, гипертрофии левого желудочка при сохранении нормальной толщины стенки

желудочка. Компенсаторные процессы находятся под контролем эстрогена (оказывает на миокард действие, подобное сердечным гликозидам).

Увеличение сердечного выброса начинается на 4–8-й неделе и достигает максимума к 28–32-й неделе. В ранние сроки происходит за счет ударного объема, с 20–24-й недели — за счет повышения ЧСС в большей степени. Как следствие, возникает физиологическая тахикардия, хроническая перегрузка объемом, увеличение размеров сердца.

Во время беременности возникает физиологическая тахикардия. Частота сердечных сокращений достигает максимума в III триместре беременности, когда этот показатель на 15–20 в минуту превышает исходные данные. В норме частота сердечных сокращений у женщин в поздние сроки беременности составляет 80–95 в минуту.

Изменение уровня артериального давления необходимо для обеспечения адекватного ангиогенеза и поддержания оптимального кровообращения в организме плода, матке, плаценте, органах и тканях матери на протяжении периода гестации.

Происходит снижение общего периферического сосудистого сопротивления путем уменьшения чувствительности периферических сосудов к сосудосуживающему действию ангиотензина II под воздействием плацентарных эстрогенов и прогестерона, поддержание кровотока в сосудах плаценты перфузионным путем.

С I триместра происходит снижение диастолического артериального давления (АД), во II триместре — незначительное снижение АД, в III триместре АД возвращается к исходному уровню.

Систолическое и диастолическое АД во II триместре беременности снижается на 5–15 мм рт.ст. Самое низкое систолическое АД отмечают на 28-й неделе, затем показатель возрастает и к концу беременности соответствует прегестационному уровню.

При физиологически протекающей беременности систолическое и диастолическое АД снижается во II триместре на 5–15 мм рт.ст. Периферическое сосудистое сопротивление также обычно бывает снижено. Это связано в основном с образованием маточного круга кровообращения, имеющего низкое сосудистое сопротивление, а также с воздействием на сосудистую стенку эстрогенов и прогестерона плаценты. Снижение периферического сосудистого сопротивления вместе со снижением вязкости крови значительно облегчает процессы гемоциркуляции. Венозное давление у здоровых беременных существенно не изменяется.

Создается благоприятный режим для образования сосудов в организме плода, сосудистой сети плаценты, формирования сосудов в миометрии, молочных железах, поддержания оптимальной скорости маточно-плацентарного кровотока.

Несмотря на выраженное увеличение ОЦК и сердечного выброса, для физиологически протекающей беременности характерно снижение АД. Поэтому во время беременности снижение общего периферического сосудистого сопротивления должно быть очень выраженным. Механизмы, ответственные за такое резкое изменение, в настоящее время активно изучают. Тонус периферических артерий — результат противоположных влияний сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов. Поскольку получены данные о выраженных изменениях продукции обоих типов веществ, маловероятно, что одной простой унифицирующей гипотезы будет достаточно для объяснения этого необычного физиологического явления.

Как известно, главным фактором риска материнской и перинатальной заболеваемости и смертности является значительное повышение АД. Поэтому точное измерение АД во время беременности имеет решающее значение для оценки адаптационных возможностей беременной. В антенатальном периоде гораздо больше снижается диастолическое артериальное давление, чем систолическое. Соответственно, для раннего срока беременности характерно относительное повышение пульсового давления. Позже диастолическое АД значительно повышается, по крайней мере до того уровня, на котором оно находилось до беременности. Следовательно, точное измерение диастолического АД чрезвычайно важно.

Изменение положения сердца в грудной клетке происходит за счет его смещения беременной маткой начиная со II триместра. С помощью электрокардиографии в динамике во время беременности обнаруживают стойкое отклонение электрической оси сердца влево (отражает смещение сердца в эту сторону). При эхокардиографии находят увеличение массы миокарда и размеров отдельных отделов сердца, при рентгенологическом исследовании — изменения контуров сердца, напоминающие митральную конфигурацию.

Как следствие, у половины здоровых беременных появляется функциональный систолический шум на верхушке сердца (чаще в первой половине беременности) и у 10% функциональный систолический шум на легочной артерии (чаще во второй половине беременности).

Система кроветворения

Увеличение общей массы крови обеспечивает повышенные потребности матери и плода в форменных элементах крови, поддерживает оптимальные условия микроциркуляции в плаценте (формирование «третьего» круга кровообращения) и жизненно важных органах матери (сердце, мозг, печень, почки) на фоне увеличения объема циркулирующей плазмы, что необходимо для подготовки к предстоящей кровопотере при родоразрешении.

Прирост ОЦК происходит в основном за счет увеличения объема циркулирующей плазмы и в меньшей степени за счет объема и количества эритроцитов. Так, объем плазмы возрастает на 35–50% по сравнению с исходным уровнем, а количество эритроцитов только на 12–15%. В результате такой диспропорции в 26–32 нед количество эритроцитов и содержание гемоглобина относительно снижается, несмотря на их абсолютное увеличение. Это приводит к возникновению олигоцитемической гиповолемии и снижению вязкости крови.

Соотношение между приростом объема циркулирующей плазмы и общим объемом эритроцитов, циркулирующих в крови, отражает показатель гематокритного числа (во время беременности колеблется от 30 до 36%).

Среднее содержание гемоглобина падает с 133 г/л вне беременности до 109 г/л на 36-й неделе нормально протекающей беременности. Раньше данное физиологическое изменение принимали за анемию и нередко с профилактической целью назначали внутрь препараты железа. Последние могут вызвать неприятные побочные эффекты, в том числе тошноту и запор. Беременные и так предрасположены к этим нарушениям. С другой стороны, потребность беременной в железе значительно возрастает, и организм компенсирует ее резким увеличением всасывания железа из пищи. Даже в таких условиях у женщин, которые во время беременности не получали дополнительно препараты железа, обнаруживают снижение его запасов в костном мозге, а также прогрессирующее уменьшение среднего объема эритроцита.

Вследствие неравнозначного прироста объема циркулирующей плазмы и количества эритроцитов развивается физиологическая анемия, для которой характерно снижение гематокрита до 30% и снижение уровня гемоглобина. Уменьшение содержания гемоглобина до 110 г/л является нижней границей нормы для беременных. Многие акушеры считают, что даже у тех женщин, которые получают достаточное количество железа с пищей, необходимо периодически

определять уровень гемоглобина и средний объем эритроцита. Они не нуждаются в дополнительном назначении препаратов железа, пока этот показатель не опускается ниже установленных нормальных значений (110 г/л для уровня гемоглобина). Уровень железа у беременных слишком долго был «священным» критерием и показателем здоровья (нездоровья), сейчас активно применяют другие методы оценки запасов железа (концентрация ферритина и железосвязывающая способность сыворотки крови). Необходимо помнить, что дефицит железа широко распространен в некоторых странах и в любой стране есть женщины, которые по личным или культурным соображениям питаются пищей, сравнительно бедной железом. У некоторых женщин, в частности при многоплодной беременности, потребности в железе могут быть больше нормы. В таких случаях препараты железа не следует отменять без веских оснований.

С первых месяцев беременности происходит активация белого ростка крови. В отличие от эритроцитов на фоне увеличения ОЦК во время нормальной беременности возрастает количество лейкоцитов. К концу беременности лейкоцитоз повышается до $8–9\times10^9$/л, в основном за счет значительного увеличения количества нейтрофилов (до 70%). Также повышается скорость оседания эритроцитов до 40–50 мм/ч (СОЭ). Данные изменения еще более выражены в первые дни после родов, когда у совершенно здоровых женщин содержание лейкоцитов может превышать 20×10^9/л. Уровень других лейкоцитов, включая Т- и В-лимфоциты, изменяется незначительно по сравнению с нейтрофилами. Отмечается небольшое снижение числа тромбоцитов с увеличением доли больших, молодых форм.

Показатели анализов крови изменяются по сравнению с анализами небеременных женщин за счет увеличения числа эритроцитов и количества гемоглобина. Такие изменения необходимы для обеспечения повышенной потребности матери и плода в кислороде, частичного участия в обеспечении транспорта эстрогенов, подготовки к предстоящей кровопотере в родах.

Основной механизм — увеличение содержания эритропоэтина под влиянием ПЛ и ингибирующим воздействием эстрогенов, повышение потребления железа и белков.

Увеличение содержания эритропоэтина начинается со II триместра беременности. Прогрессивный рост количества эритроцитов происходит с 10 нед беременности.

К концу беременности объем циркулирующих эритроцитов возрастает на 18–25% и составляет примерно 1650 мл (у небеременных 1400 мл).

В течение беременности изменяются не только количество, но также размер и форма эритроцитов. Объем эритроцитов особенно заметно возрастает во II и III триместрах беременности. Определенная роль в этом процессе принадлежит системной гипоосмолярности и увеличению в эритроцитах концентрации натрия. Возросший объем эритроцитов повышает их агрегацию и изменяет реологические свойства крови в целом. Начиная с ранних сроков беременности повышается вязкость крови. Однако этот процесс нивелируется гиперплазией и соответствующими изменениями гемодинамики. Все эти разнонаправленные процессы приводят к улучшению реологических свойств крови в конце беременности.

При физиологически протекающей беременности средние показатели красной крови:

- эритроциты $3,5–5,0\times10^{12}$/л;
- гемоглобин 110–120 г/л;
- гематокрит 0,30–0,35.

Концентрация сывороточного железа во время беременности снижается до 10,6 мкмоль/л к концу срока гестации. Снижение концентрации железа обусловлено физиологической гиповолемией, а также повышенными потребностями в этом элементе плаценты и плода.

В норме беременность сопровождается также выраженными изменениями в системе свертывания крови, которые можно охарактеризовать как состояние гиперкоагуляции. Значительно увеличивается продукция отдельных факторов свертывания, уменьшается фибринолитическая активность плазмы. Одно из наиболее заметных изменений — выраженное увеличение концентрации фибриногена в плазме крови. Его считают причиной выраженного повышения СОЭ во время беременности, поскольку оно способствует образованию «монетных столбиков» (нестойких агрегатов эритроцитов). Потребность в относительной гиперкоагуляции особенно очевидна во время отделения плаценты. При своевременных родах через плацентарную площадку протекает 500 мл крови в минуту. В отсутствие быстрого и эффективного гемостаза женщина могла бы умереть от потери крови в течение нескольких минут. Сокращение матки служит первой линией защиты, сдавливая сосуды плацентарной площадки. Практически одновременно в области плацентарной площадки начинает откладываться фибрин. Для этой цели расходуется от 5 до 10% всего фибриногена

плазмы. Факторы, препятствующие этому гемостатическому процессу, например недостаточное сокращение матки или неполное отделение плаценты, могут привести к быстрому истощению запасов фибриногена. Однако физиологическая гиперкоагуляция приносит не только пользу. Как и в любом физиологическом явлении, в ней заключен и потенциальный вред при создании определенных условий. Так, во время беременности и в послеродовом периоде возрастает риск тромбоэмболических осложнений, которые остаются основной группой причин материнской смертности во многих развитых странах.

Гиперволемия происходит в основном за счет увеличения объема плазмы крови (на 35–47%), хотя и объем циркулирующих эритроцитов также возрастает (на 11–30%). Во время беременности снижается гематокритное число, соответственно, и вязкость крови. Все эти изменения, несущие выраженный адаптационный характер, обеспечивают поддержание в течение беременности и родов оптимальных условий микроциркуляции (транспорта кислорода) в плаценте и в жизненно важных органах матери (головной мозг, сердце и почки).

На процессы гемодинамики во время беременности большое влияние оказывает новый маточно-плацентарный круг кровообращения. Несмотря на то что кровь матери и плода между собой не смешивается, изменения гемодинамики в матке сразу отражаются на кровообращении в плаценте и в организме плода, и наоборот. В отличие от почек, центральной нервной системы, миокарда и скелетной мускулатуры матка и плацента не способны поддерживать свой кровоток на постоянном уровне при изменениях АД. Сосуды матки и плаценты обладают низким сопротивлением, а кровоток в них регулируется пассивно, в основном за счет колебаний системного АД. В поздние сроки беременности сосуды матки максимально расширены. Механизм нейрогенной регуляции маточного кровотока связан с адренергическими влияниями. Стимуляция α-адренергических рецепторов вызывает сужение сосудов и снижение маточного кровотока. Сокращение объема полости матки (дородовое излитие околоплодных вод, появление схваток) сопровождается снижением маточного кровотока.

Несмотря на существование раздельных кругов кровообращения в матке и плаценте, на пути двух кровотоков находится плацентарная мембрана. Гемодинамика матки теснейшим образом связана с системой кровообращения плода и плаценты. Участие капиллярного русла плаценты в кровообращении плода заключается в ритмичном активном пульсировании капилляров хориона, находящихся в постоянном перистальтическом движении. Данные сосуды с меняющимся

объемом крови вызывают попеременное удлинение и сокращение ворсин и их ветвей. Такое движение ворсин влияет не только на кровообращение плода, но и на циркуляцию материнской крови через межворсинчатое пространство. Поэтому капиллярное русло плаценты совершенно справедливо можно рассматривать как «периферическое сердце» плода. Все эти особенности гемодинамики матки и плаценты принято объединять под названием «маточно-плацентарное кровообращение».

Тромбоциты играют важную роль в системе гемостаза. Значительного изменения их количества при нормальном течении беременности не происходит. Процесс тромбообразования с участием тромбоцитов, с одной стороны, регулируется простациклином, а с другой — тромбоксаном. Простациклин продуцируется в сосудистой стенке, является вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов, тромбоксан — вазоконстриктор, активирует агрегацию тромбоцитов. При нормальном течении беременности существует баланс между простациклином и тромбоксаном.

При нормальном течении беременности начиная с 12–13 нед повышаются уровни ряда факторов свертывания крови (VII, VIII, X) и фибриногена в плазме. Снижается активность ингибиторов свертывания крови, к которым относятся антитромбин III и протеин С.

Фибринолитическая активность плазмы снижается (наименее выражена в родах). В торможении процесса фибринолиза важную роль играет плацента.

Гематологические показатели у беременной невозможно точно оценить при использовании только критериев, применяемых для мужчин и небеременных (табл. 4-1). Для решения гематологических проблем у пациенток, находящихся в критическом состоянии, необходимо иметь данные об изменениях, происходящих при нормальной беременности. Эти изменения наиболее характерны для потенциально опасных состояний беременности: анемии, тромбоэмболии, геморрагии. Во время беременности усиливаются процессы кроветворения. Однако вследствие гиперволемии (объем плазмы возрастает на 35%, а количество эритроцитов на 25%) активация процессов гемопоэза становится незаметной. В результате к концу беременности снижаются содержание гемоглобина, количество эритроцитов и гематокритное число. Активация во время беременности эритропоэтической функции костного мозга связана с повышенной продукцией гормона эритропоэтина, образование которого стимулирует ПЛ.

Таблица 4-1. Изменения гематологических показателей во время беременности

Показатель	Небеременные	Триместр		
		I	II	III
ОЦК, мл/кг	65,7±2,3	74,2±4,3	81,1±4,4	85,0±4,6
Объем плазмы, мл/кг	40,9±1,2	47,1±2,2	50,8±3,0	51,9±2,0
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,2±0,05	4,1±0,07	4,0±0,07	3,8±0,07
Гемоглобин, г/л	130,8±2,6	128,0±2,8	122,0±2,6	120,0±2,3
Гематокритное число, %	35	33	36	36
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	7,4	10,2	10,5	10,4
Нейтрофилы, %	55	66	69	69,6
Базофилы, %	0,5	0,2	0,2	0,1
Эозинофилы, %	2,0	1,7	1,5	1,5
Лимфоциты, %	38,0	27,9	25,2	25,3
Моноциты, %	4,0	3,9	4,0	4,5
СОЭ, мм/ч	22	24	45	52

Изменения показателей системы гемостаза во время беременности представлены в табл. 4-2.

Таблица 4-2. Изменения показателей системы гемостаза во время беременности

Показатель	Небеременные	Триместр		
		I	II	III
Фибриноген, г/л	3,01±0,38	2,98±0,28	3,11±0,31	4,95±0,62
АЧТВ, с	41,5±3,8	39,2±4,1	36,5±2,1	34,1±2,5
АВР, с	65,0±5,0	64,4±6,9	61,4±5,9	51,1±4,8
Протромбиновый индекс, %	86,5±3,4	89,3±4,5	95,4±5,3	108,8±3,3
ПДФ, мкг/мл	До 2,0	До 2,0	До 2,0	5,7±0,9
Антитромбин III, г/л	0,251±0,022	0,222±0,032	0,175±0,013	0,151±0,019
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	295±32	302±14	288±12	250±14

Дыхательная система

Существенные изменения, имеющие выраженный адаптационный характер, происходят во время беременности и с органами дыхания. Наряду с системой кровообращения органы дыхания обеспечивают

непрерывное снабжение плода кислородом, которое во время беременности возрастает более чем на 30–40%.

Дыхательная система обеспечивает повышенную потребность матери и плода в кислороде. Увеличение сердечного выброса касается обеих половин сердца. Следовательно, беременность должна сопровождаться также значительным увеличением легочного кровотока. Существенно увеличивается и дыхательный объем, поэтому легкие функционируют более эффективно для обеспечения интенсивного газообмена. В результате значительно (на 15–20%) снижается величина парциального давления углекислого газа (PCO_2). Незначительно повышается парциальное давление кислорода (PO_2). Такие изменения облегчают перенос газов к плоду и от плода.

Жизненная емкость легких во время беременности не меняется, поэтому в связи с повышенным газообменом и легочной вентиляцией легкие беременной функционируют в режиме гипервентиляции (напряжение кислорода в артериальной крови во время беременности падает до 30–32 мм рт.ст.). Для повышения эффективности удаления углекислого газа происходит изменение pH материнской крови с 7,4 до 7,44 и парциального давления углекислого газа с 38 до 32 мм рт.ст. Благодаря одновременному усилению выведения почками бикарбонатов pH крови остается нормальным.

На поздних сроках в связи со значительным увеличением размеров матки функциональная остаточная емкость легких и общий объем легких уменьшаются, снижается дыхательная экскурсия легких, что вызывает повышение частоты дыхательных движений на 10% и появление одышки даже при незначительной физической нагрузке.

Дыхательный объем к концу беременности возрастает пропорционально росту потребления кислорода на 30–40%, количество выдыхаемого воздуха в минуту на 26%. Остаточный объем снижается до 20%. Минутный объем дыхания повышается с 8,4 л/мин (I триместр) до 11,1 л/мин (III триместр).

Во время беременности повышается содержание 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах матери. Данный анион связывается преимущественно с дезоксигемоглобином и должен, следовательно, способствовать высвобождению кислорода из эритроцита при относительно низком насыщении гемоглобина кислородом (т.е. кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается вправо). В результате повышается усвоение кислорода в тканях. Плод способен максимально использовать данное физиологическое изменение в организме матери. Фетальный гемоглобин отличается от гемоглобина взрослого. Вместо

двух β-цепей он содержит γ-цепи. Связывание 2,3-ДФГ с гемоглобином происходит преимущественно за счет β-цепей, в результате у плода кривая диссоциации оксигемоглобина сдвинута влево по отношению к состоянию матери. Это значительно облегчает перенос кислорода от матери к плоду.

Значительное снижение PCO_2 также имеет важные последствия для постоянства внутренней среды материнского организма. Поскольку двуокись углерода образует угольную кислоту в присутствии воды, она является главным фактором кислотно-основного равновесия. Существует сложная буферная система, которая компенсирует колебания продукции кислоты. Очевидно, выраженное снижение PCO_2 активирует эти механизмы для предотвращения развития потенциально опасного алкалоза. Компенсация такого респираторного алкалоза в типичных случаях включает активацию фермента карбоангидразы, преимущественно в эритроцитах, который превращает угольную кислоту в бикарбонат, высвобождая таким образом ионы водорода для восстановления pH. Образовавшийся бикарбонат выводится почками. Почечная экскреция бикарбоната значительно увеличивается, а pH артериальной крови изменяется очень мало. К тому же получены данные, что в эритроцитах матери увеличивается концентрация карбоангидразы, но начальный ли это процесс (непосредственно предрасполагающий к снижению PCO_2) или вторичное приспособление, пока неизвестно.

При увеличении размеров матки органы брюшной полости постепенно смещаются, вертикальный размер грудной клетки уменьшается, что компенсируется увеличением ее окружности и усилением экскурсии диафрагмы. Ограничение экскурсии диафрагмы во время беременности несколько затрудняет вентиляцию легких и приводит к некоторому учащению дыхания (на 10%) и постепенному увеличению к концу беременности дыхательного объема легких (на 30–40%). В результате минутный объем дыхания возрастает с 8 л/мин в начале беременности до 11 л/мин в конце ее.

Увеличение дыхательного объема легких происходит за счет снижения резервного объема, при этом жизненная емкость легких остается неизменной и даже несколько возрастает. Во время беременности увеличивается работа дыхательных мышц, сопротивление дыхательных путей к концу беременности становится меньше. Все эти изменения функции дыхания обеспечивают создание оптимальных условий газообмена между организмами матери и плода.

Выраженные изменения происходят в механизмах вентиляции. Важно помнить о них при ведении женщин с хроническими заболеваниями легких. Одышка — частый симптом во время беременности, который в большинстве случаев не связан с каким-либо патологическим процессом. Возросшая вентиляция во время беременности, по-видимому, обусловлена скорее увеличением дыхательного объема, а не частоты дыхания. Повышенный дыхательный объем способствует увеличению емкости вдоха. Незначительно увеличивается жизненная емкость легких, которая представляет собой общую функциональную емкость легких. В результате уменьшается оставшаяся часть жизненной емкости легких — резервный объем выдоха. Уменьшается также и невентилируемая часть общей емкости легких — остаточный объем, так что довольно значительно уменьшается и сумма этих двух объемов, называемая функциональной остаточной емкостью. Основной причиной этого уменьшения считают изменение анатомии грудной клетки во время беременности (некоторое укорочение и расширение грудной клетки). Такие изменения должны улучшить прохождение воздуха по бронхиальному дереву. Действительно, в большинстве случаев хронические заболевания легких несколько реже обостряются во время беременности по сравнению с другими хроническими нарушениями. Данные изменения не ухудшают такие показатели вентиляции, как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и пиковая объемная скорость. Таким образом, эти тесты можно использовать при ведении беременных с хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой.

Купол диафрагмы за счет роста матки поднимается, происходит увеличение окружности грудной клетки, расширение субстернального угла и усиление экскурсии диафрагмы, что компенсируется уменьшением вертикального размера грудной клетки.

Мочевыделительная система

Во время беременности нагрузка на почки матери значительно возрастает, через них выводятся не только продукты материнского обмена, но и продукты метаболизма плода.

Мочевыделительная система обеспечивает выделение метаболитов, сохранение уровня канальциевой реабсорбции и выделение электролитов с мочой в условиях повышенной нагрузки жидкостью. Также увеличивается почечный кровоток и клубочковая фильтрация, повышается клиренс креатинина, мочевины и мочевой кислоты.

Под влиянием прогестерона возникает дилатация мочевыводящих путей, значительно расширяются почечные лоханки. Мочеточники становятся длиннее (20–30 см). Такой мочеточник не умещается в своем ложе и петлеобразно изгибается. Перегиб чаще всего происходит на границе верхней и средней трети мочеточника. Объем лоханок возрастает с 5–10 до 50–100 мл. В результате такого расширения объем «мертвого пространства» возрастает в 2 раза. Головка плода смещает мочевой пузырь кверху.

В начале беременности чашечно-лоханочная система расширяется в связи с увеличением уровня прогестерона. Расширение может быть значительных размеров, обычно бывает больше выражено справа. Расширение верхних отделов мочевых путей является фактором, способствующим развитию мочевой инфекции и пиелонефрита. У беременных часто моча приобретает устойчивую щелочную реакцию, что не является признаком мочевой инфекции, хотя может способствовать ее развитию.

Почечный кровоток и клубочковая фильтрация в I триместре возрастают на 30–52%, затем постепенно снижаются. Дилатация мочевыводящих путей происходит с 5–6-й недели, достигает максимума в 32 нед и к родам снижается. В основе этих изменений лежат гормональные факторы, в основном продукция прогестерона плацентой. В меньшей степени к ним приводит механическое сдавление мочевыводящих путей беременной маткой. Данные физиологические изменения мочевыводящей системы способствуют развитию инфекции во время беременности (пиелонефрит).

Беременность оказывает выраженное влияние на топографию и функцию смежных с маткой органов. В первую очередь это касается мочевого пузыря и мочеточников. По мере увеличения размеров матки происходит сдавление мочевого пузыря. К концу беременности основание мочевого пузыря перемещается кверху за пределы малого таза. Стенки мочевого пузыря гипертрофируются и находятся в состоянии повышенной гиперемии. Мочеточники гипертрофируются и несколько удлиняются. Иногда наблюдают развитие гидроуретера, чаще справа. Причиной служит ротация беременной матки несколько вправо, при этом сдавливается правый мочеточник и прижимается к безымянной линии.

У небеременных женщин почечный кровоток составляет 1100 мл/мин, в I триместре беременности он равен 1460 мл/мин, во II триместре — 1150 мл/мин, в III — 1050 мл/мин. За 3 нед до родов происходит снижение кровотока до 850 мл/мин. Клубочковая фильтрация вне

беременности составляет 105 мл/мин, в I триместре беременности — 135 мл/мин, во II триместре — 115 мл/мин, в III — 110 мл/мин, за 3 нед до родов — 90 мл/мин.

Значительно изменяется кровоснабжение почек. Особенность почечного кровотока заключается в его увеличении в I триместре беременности и постепенном уменьшении в дальнейшем. Такое снижение почечного кровотока можно рассматривать как своеобразную приспособительную реакцию, которая дает возможность другим органам в конце беременности получать дополнительное количество крови. Снижение почечного кровотока приводит к активации юкстагломерулярного аппарата почек и гиперсекреции ренина и ангиотензина. Параллельно изменениям кровоснабжения почек меняется и клубочковая фильтрация, которая значительно возрастает в I триместре беременности (на 30–50%), а затем постепенно снижается. Увеличение скорости клубочковой фильтрации не сопровождается повышением канальцевой реабсорбции, поэтому во время беременности в моче могут появляться различные вещества, которые отсутствуют в ней у небеременных женщин. Так, иногда развивается физиологическое присутствие в моче белка (протеинурия) и глюкозы (глюкозурия). Уровень физиологической протеинурии у беременных не превышает 0,3 г/сут. Значения глюкозурии могут достигать высоких цифр без существенных изменений концентрации глюкозы в крови. Клиническое значение имеет тот факт, что в результате увеличения скорости клубочковой фильтрации ускоряется выведение из кровотока целого ряда веществ. Во время нормально протекающей беременности в плазме снижаются концентрации веществ, по содержанию которых обычно оценивают тяжесть заболевания почек, например мочевины и креатинина. При ведении беременности у женщин с заболеваниями почек необходимо ориентироваться только на соответствующие, специальные для беременных, показатели. Во время беременности возрастает также экскреция белка с мочой (особенно микроальбуминурия), что затрудняет интерпретацию нарушенной функции почек.

Из всех веществ, содержащихся в моче, чаще других во время беременности определяли глюкозу. Таким образом акушеры стремились выявить женщин с нарушениями углеводного обмена, которые могут приводить к неблагоприятным последствиям как для матери, так и для ребенка, например сахарный диабет. Однако сейчас доказано, что глюкозурия, редко встречающаяся вне беременности, настолько распространена у беременных, что ее можно считать физиологической.

Глюкозурия существенно меняется время от времени у каждой беременной. Известно, что она не связана с нарушениями углеводного обмена. Возможно отчасти глюкозурия может быть обусловлена повышением скорости клубочковой фильтрации. Раньше считали, что достигается предел механизма реабсорбции в проксимальном отделе канальцев почек и превышение «почечного порога». В настоящее время известно, что это объяснение очень упрощенное, так как реабсорбция глюкозы вторична по отношению к реабсорбции натрия. Вероятно, в этом процессе участвуют многие другие факторы, обеспечивающие постоянство объема жидкости в организме и баланс натрия на новом уровне разведения. Каким бы ни было истинное объяснение, сейчас большинство акушеров уже признают, что определение содержания глюкозы в моче гораздо менее ценно, чем считалось ранее.

Изменения функции почек оказывают выраженное влияние на весь водно-солевой обмен во время беременности. Происходит увеличение общего содержания жидкости в организме, главным образом за счет ее внеклеточной части. В целом к концу беременности количество жидкости в организме беременной может увеличиться на 7 л.

Наиболее существенные изменения происходят со стороны водно-солевого обмена. Вследствие гормональных изменений и прежде всего повышения синтеза минералокортикоидов в коре надпочечников в организме беременной задерживаются натрий и вода. К концу беременности суммарное накопление натрия достигает максимальных значений. Две трети этого количества натрия распределяются в организме плода, а одна треть — в организме матери. Из-за склонности беременных к задержке натрия и воды у них могут развиваться физиологические отеки, особенно после провоцирующих факторов (злоупотребление солью, физическая перегрузка, жаркая погода). Физиологические отеки отличаются от патологических своей нестойкостью. Они легко исчезают после устранения провоцирующего фактора или в состоянии физического покоя, особенно в положении на левом боку. Такое положение оптимально для работы почек и способствует улучшению оттока мочи по мочевым путям. Физиологические отеки развиваются в различные периоды беременности примерно у 80% здоровых женщин и не требуют специального лечения.

При физиологически протекающей беременности концентрация натрия и калия в крови и выделение этих электролитов с мочой находятся в пределах нормы. В конце беременности происходит задержка натрия во внеклеточной жидкости, что повышает ее осмолярность. Однако поскольку содержание натрия в плазме крови беременных

равно таковому у небеременных, осмотическое давление остается без существенных колебаний. Калий, в противоположность натрию, в основном находится внутри клеток. Увеличенное содержание калия способствует пролиферации тканей, что особенно важно для таких органов, как матка.

У некоторых женщин во время неосложненной беременности развивается ортостатическая протеинурия. Это может быть обусловлено сдавлением печенью нижней полой вены и маткой вен почек. Иногда во время беременности возникает глюкозурия.

Минеральный и водный обмен

Улучшение усвоения и накопление микро- и макроэлементов — необходимое условие для роста и развития плода.

В организме беременных происходит задержка и накопление многих неорганических веществ. Возрастает усвоение фосфора, идущего на развитие нервной системы и скелета плода, солей кальция, принимающего участие в построении костной системы. Важный фактор — накопление железа, которое использует не только организм беременной в связи с повышением костномозгового кроветворения, но и плод на построение плаценты. В организме беременной задерживаются и другие неорганические вещества, они переходят к плоду и определяют его нормальный рост и развитие (калий, натрий, магний, хлор, кобальт, медь и др.).

Выраженные изменения претерпевает минеральный обмен. В организме беременной происходит задержка солей кальция и фосфора, которые затем поступают к плоду и расходуются на построение его костей.

Концентрация железа в сыворотке крови беременной по мере развития беременности снижается, составляя 21 мкмоль/л в I триместре, 14,6 мкмоль/л во II триместре и 10,6 мкмоль/л в III триместре. Снижение концентрации железа обусловлено рядом причин: увеличением объема циркулирующей плазмы, возрастающим общим объемом эритроцитов, переходом железа к плоду для синтеза фетального гемоглобина.

В организме матери происходит также задержка калия, натрия, магния, меди. Все эти элементы принимают активное участие в обмене веществ.

Для физиологического течения беременности характерна задержка жидкости в организме. Изменения водного обмена сопровождаются повышением онкотического и осмотического давления в тканях, что

обусловлено задержкой альбуминов и натрия. Создаются условия для накопления жидкости в тканях. Несколько увеличивается объем внутриклеточной жидкости и в основном возрастает объем внеклеточной жидкости, прежде всего ОЦК. Регуляция водного обмена в первую очередь осуществляется за счет воздействия альдостерона, прогестерона и антидиуретического гормона.

Определенные изменения происходят в КОС, их проявлениями служат физиологический метаболический ацидоз и дыхательный алкалоз.

Для обеспечения нормального течения беременности возрастает интенсивность потребления витаминов, которые необходимы для обеспечения обменных процессов в организме матери и плода. Интенсивность использования железа для синтеза гемоглобина зависит от достаточного поступления в организм матери витаминов С, B_1, B_2, B_{12}, РР и фолиевой кислоты. Витамин Е способствует правильному развитию беременности, при его дефиците может произойти самопроизвольное прерывание беременности. Велика также роль во время беременности и других витаминов: А, D, С, РР и пр. Большинство витаминов в той или иной степени переходят через плаценту и используются плодом в процессе его роста и развития. Необходимо подчеркнуть, что витамины не образуются в организме, а поступают извне с пищей. Понятно, насколько велика во время беременности роль снабжения витаминами организмов матери и плода. Нередко в продуктах питания содержится недостаточное количество витаминов, особенно в зимние и весенние месяцы года из-за сезонного дефицита овощей и фруктов. В таких случаях показано назначение поливитаминов в виде лекарственных препаратов.

Пищеварительная система

В результате повышения концентрации прогестерона во время беременности происходит снижение тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов пищеварительной системы, вследствие чего уменьшается снижение скорости прохождения пищи по кишечнику, повышение всасываемости жидкости из толстой кишки.

С развитием беременности повышается расход энергии и пластических материалов, что определяет увеличение потребления пищи и повышение функциональной активности пищеварительной системы. Регуляцию количества поступающей пищи осуществляют два гипоталамических центра — голода и насыщения. У человека на данный процесс влияет ряд специфических социальных и культурных факторов.

Субъективные и объективные желудочно-кишечные расстройства (тошнота, гиперсаливация, вкусовые извращения, запор), встречающиеся у многих беременных в норме, обусловлены изменением секреторных и пищеварительно-двигательных функций и обычно не препятствуют обеспечению адекватного потребностям поступления пищи.

Иногда наблюдают понижение кислотности желудочного сока. Расслабление сфинктера кардии может приводить к появлению сердцебиений и рефлюкс-эзофагита.

Результаты исследования желудочной секреции свидетельствуют о снижении кислотности желудочного сока и об уменьшении содержания в нем пепсина в I и II триместрах беременности. Моторика желудка снижена в результате понижения тонуса мускулатуры всего пищеварительного канала и изменения положения желудка (смещается дном матки вверх).

Во время беременности часто развиваются гиперемия и отек десен (обусловлено биохимическими сдвигами в основном веществе соединительной ткани, связанными с избытком эстрогенов).

Желудок из горизонтальной позиции переходит в вертикальное положение, смещается кверху и кзади. Снижается его тонус, затрудняется продвижение его содержимого в кишечник. Механические факторы ведут к повышению внутрижелудочного давления и смещению угла гастроинтестинального соединения кпереди, что увеличивает вероятность обратного заброса содержимого.

Вследствие гипотонического воздействия прогестерона на гладкую мускулатуру кишечника у беременных нередко возникают запоры. Увеличивается всасывание в кишечнике микроэлементов, воды, питательных веществ.

Изменений строения печени во время беременности не происходит. Однако возникают значительные функциональные изменения. Количество гликогена в печени снижается, что обусловлено интенсивным переносом глюкозы из организма матери к плоду, однако это не приводит к увеличению уровня глюкозы в крови. Изменяется интенсивность липидного обмена, повышается содержание холестерина в крови и его эфиров, что свидетельствует о повышении синтетической функции печени.

Изменяется и белковообразующая функция печени. В начале беременности содержание общего белка в крови беременных находится в пределах нормальных величин, характерных для небеременных женщин. Однако начиная со второй половины беременности концентрация

общего белка в плазме крови несколько снижается. Выраженные сдвиги затрагивают и белковые фракции крови (снижение концентрации альбуминов и повышение уровня глобулинов). По-видимому, это обусловлено повышенным выходом мелкодисперсных альбуминов через стенки капилляров в ткани матери. Активация белкового обмена направлена на обеспечение растущего плода аминокислотами, которые являются источником синтеза его собственных белков.

Беременность предрасполагает к возникновению нарушений со стороны желчного пузыря. Прогестерон оказывает расслабляющее влияние на сфинктер желчного пузыря. При этом создаются предпосылки для нарушения функции желчевыводящих путей, что приводит к снижению оттока желчи из желчного пузыря и ее застою.

Важный показатель функции печени у беременных — ферментный спектр сыворотки крови. Установлено, что в процессе физиологически протекающей беременности происходит увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ШФ), особенно ее термостабильной фракции. Несколько меньшие изменения претерпевают другие ферменты печени.

Во время беременности в печени усиливаются процессы инактивации эстрогенов и других стероидных гормонов, продуцируемых плацентой. Дезинтоксикационная функция печени во время беременности несколько снижена. Пигментный обмен во время беременности существенно не изменяется. Лишь в конце беременности содержание билирубина в сыворотке крови несколько повышается, что указывает на повышение процесса гемолиза в организме беременных. В результате изменяется аппетит, могут появиться жажда, изжога, тошнота и слюнотечение (особенно по утрам в I триместре), склонность к запорам, относительное уменьшение пассажа мочи.

Повышение функции печени необходимо для обезвреживания продуктов жизнедеятельности матери и плода.

Возросшее содержание эстрогенов усиливает синтез печенью ряда веществ, в том числе прокоагулянтов, жирных кислот и предшественников стероидов, повышает активность окислительного пути с участием цитохрома Р450. Среди прокоагулянтов особенно сильно возрастает концентрация фибриногена, факторов VII, VIII, IX и X. Высокие концентрации коагулирующих белков предотвращают интенсивную кровопотерю в родах, однако эти изменения повышают риск тромбофлебита и тромбоэмболии во время беременности и в послеродовом периоде. Повышенная активность цитохрома Р450 существенно изменяет метаболизм лекарственных препаратов.

При физиологическом течении беременности у здоровых женщин функции печени не нарушаются.

В результате изменения белковосинтетической функции печени повышается образование глобулинов-переносчиков. Общая концентрация белков плазмы снижается за счет уменьшения содержания альбуминов. Значительно повышается содержание глобулина, связывающего половые стероиды, тироксинсвязывающего глобулина, транскортина и трансферрина. В то же время при нормально протекающей беременности соотношение альбуминов и глобулинов остается в пределах 1,3–0,8.

При физиологическом течении беременности общая концентрация белков плазмы снижена в среднем с 7 до 6 г%, концентрация альбуминов — с 3,5 до 2,5 г%. Концентрация глобулинов возрастает с 2,75 до 3 г%.

Снижение концентрации плазменных белков приводит к уменьшению онкотического давления плазмы, как следствие, к развитию отеков беременности.

Изменение липидного спектра крови создает условия для бесперебойного синтеза стероидов. Жирные кислоты, холестерин, фосфолипиды и другие липиды идут на формирование тканей плода. Накопление липидов происходит в плаценте, надпочечниках, молочных железах. На фоне усиленной утилизации жирных кислот в печени и развивающейся гиперинсулинемии общее содержание жирорастворимых липидов в плазме крови беременной увеличивается в 1,5 раза и более со значимым повышением содержания триглицеридов и липопротеидов низкой плотности. Общий холестерин плазмы в I триместре беременности постоянен или снижается, к концу беременности линейно возрастает. Содержание свободных жирных кислот в ранние сроки беременности также снижается, в поздние сроки возрастает примерно вдвое.

Интенсивное накопление жировых запасов в материнском организме происходит до 30-й недели беременности, затем этот процесс значительно замедляется. В то же время на фоне значительного увеличения перехода жирных кислот и глюкозы через плаценту к плоду в последние 10 нед беременности прогрессивно накапливаются жировые отложения у плода.

Содержание эфирорастворимых липидов плазмы возрастает с 600 до 1000 мг%, уровень триглицеридов — с 80 до 160 мг%, уровень липопротеидов низкой плотности — с 250 до 350 мг%, общего холестерина — до 250 мг%. Уровень свободных жирных кислот достигает 1250 ммоль/л. Данные изменения приводят к отложению жира и прибавке массы тела.

Обеспечение защиты плода

Половые органы

Изменение свойств цервикальной слизи ведет к механической и иммунологической защите полости матки, плаценты и плода от восходящего инфицирования и контакта с потенциально повреждающими агентами внешней среды.

Под влиянием эстрогенов увеличивается количество цервикальной слизи и изменяются биохимические характеристики секрета под влиянием прогестерона. Цервикальная слизь становится вязкой, тягучей, непрозрачной, заполняет ячеистую структуру эндоцервикса, действуя как механический и иммунологический барьер. В области наружного зева в цервикальной слизи мало бактерий и много лейкоцитов, в средней части шейки — мало лейкоцитов и нет бактерий, верхняя часть шейки стерильна и не содержит лейкоцитов.

Изменения достигают максимума перед родами, когда происходит отхождение слизистой пробки. У 50–80% женщин к моменту родов итеративность цилиндрического эпителия приводит к сдвигу переходной зоны эпителия цервикального канала, симулирующего картину эктропиона.

В результате обнаруживают отрицательный «феномен папоротника», возможны артефакты при взятии анализов для исследования из цервикального канала, особенно методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Сохранение постоянства биоценоза влагалища необходимо для поддержания кислой среды влагалища, снижения бактериальной контаминации при контакте с внешней средой. Происходит выраженная гиперплазия эпителия влагалища под влиянием эстрогенов. Складки влагалища становятся глубже, сосочки расширяются и приобретают вид тонких забитых гвоздей. Разросшиеся эпителиальные клетки быстро отшелушиваются, высвобождая гликоген. Лактобактерии превращают гликоген в молочную кислоту, способствуя подкислению среды (pH 3,5–6). Под влиянием прогестерона среди слущивающихся клеток эпителия появляются ладьевидные клетки с закрученными краями, объединяющиеся в группы.

В течение всего гестационного периода среда во влагалище кислая, благоприятная для роста дрожжевых грибов. По мере прогрессирования беременности количество ладьевидных клеток начинает преобладать над числом поверхностных плоских и базальных клеток. Можно применять лабораторное определение количества ладьевидных

клеток в течение беременности для диагностики угрожающего или привычного аборта, оценки эффективности лечения прогестероном, в конце беременности — для определения степени зрелости плода и предполагаемого срока родов.

Иммунная система

Изменения в иммунной системе матери во время беременности в первую очередь направлены на обеспечение развития антигенно-чужеродного плода, который является аллотрансплантатом для организма матери. Ключевой момент в развитии нормальной беременности — распознавание чужеродных антигенов зародыша, кодируемых генами главного комплекса гистосовместимости.

Угнетение клеточного иммунитета необходимо для предупреждения отторжения плодного яйца. Изменения, происходящие до 16-й недели беременности, направлены на создание благоприятного иммунного фона для имплантации плодного яйца, роста и развития плаценты, а также органогенеза плода. Иммунокомпетентные клетки репродуктивной системы и регионарных лимфатических узлов, реагируя на эмбрион, обеспечивают местный иммунитет матки во время беременности. Одновременно происходит развитие общих, системных иммунных реакций.

Повышение содержания кортизола, эстрогенов, прогестерона, ХГЧ во время беременности способствует развитию физиологической иммуносупрессии посредством угнетения активности Т-клеточного звена. Помимо снижения иммунных реакций женщины, отторжению плодного яйца препятствуют незрелость антигенной системы плода и наличие иммунологического барьера, роль которого выполняет плацента. На поверхности клеток трофобласта отсутствуют молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса, что обусловливает толерантность тканей матери к тканям плода.

При распознавании антигенов плода антиген-распознающие материнские клетки (Т- и В-лимфоциты) сенсибилизируются по отношению к представленным у плода отцовским антигенам. Однако при физиологическом течении беременности в материнском организме этой реакции не происходит, так как параллельно развиваются иммунные механизмы, ограничивающие активность сенсибилизированных клеток и направленные на подавление эффекторного звена иммунитета к отцовским аллоантигенам плода. Клеточным реакциям, направленным на отторжение плода, препятствуют повышение активности супрессорных лимфоцитов и появление «блокирующих» антител.

Растворимые факторы, определяющие феномен сывороточной супрессии иммунного ответа аутологичных лимфоцитов, относятся к блокирующим. При поступлении в кровь они вызывают разные иммуносупрессивные эффекты на различных стадиях развития беременности. Блокирующие антитела не вызывают патологических изменений в плаценте и у плода, так как не попадают к плоду и не циркулируют в его крови. В случае снижения в крови женщины содержания «блокирующих» факторов беременность может прерваться.

Перестройка лимфоидных органов во время беременности сопровождается мобилизацией супрессорных клеток. В крови беременных циркулируют гуморальные «блокирующие» факторы и супрессорные лимфоциты, неспецифически угнетающие распознавание аллогенных клеток. Супрессорные лимфоциты обнаруживаются в сыворотке крови женщин начиная с 5–8-й недели беременности.

Во время беременности изменяется соотношение регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону супрессии: увеличивается количество Т-супрессоров и уменьшается количество Т-хелперов.

У беременных обнаруживают угнетение функциональной активности лимфоцитов. Супрессорная активность лимфоцитов у женщин с физиологическим течением беременности наиболее выражена в I и II триместрах и снижается в III триместре.

Угнетение специфических иммунных реакций у беременной частично компенсируется усилением факторов неспецифической защиты организма. Происходит активация системы фагоцитов, усиление хемилюминесцентного ответа нейтрофилов и моноцитов. Увеличение продукции активных форм кислорода у беременных способствует противоинфекционной защите.

Плацента играет важную роль в обеспечении иммунологической толерантности матери к плоду, выполняя функцию иммунорегуляторного барьера. Плацента продуцирует различные активные вещества (гормоны, лимфокины), которые угнетают антигенраспознающую функцию Т-лимфоцитов и генерацию цитолитических Т-лимфоцитов. Кроме того, в плаценте концентрируются супрессорные клетки и фиксируются аллоиммунные комплексы.

Функционирование плаценты в качестве иммунологического барьера обусловлено локальными иммунорегуляторными реакциями на границе мать–плод в связи с наличием антигенов гистосовместимости.

Материнские HLA-антитела после связывания с антигенами фиксируются на плаценте, таким образом ограничивается их попадание в кровоток плода.

Рецепторы, локализованные в основном на мембранах синцитиотрофобласта, связывают материнские антитела, способствуя их транспорту к плоду и созданию у него пассивного иммунитета. Расположенные в строме плаценты рецепторы при связывании комплексов антиген–антитело защищают плод от опасных иммунных комплексов. Фиксация антител на плаценте ингибирует активность цитотоксических лимфоцитов.

Отсутствие реакций, направленных на отторжение плода, связывают со способностью клеток трофобласта регулировать экспрессию генов I класса и угнетать экспрессию генов II класса комплекса гистосовместимости. Экспрессия антигенов последних представляет опасность для развития беременности.

В трофобласте с самых ранних сроков беременности вырабатывается множество иммунологически активных веществ. Они вызывают в большей степени локальную, чем системную, иммуносупрессию. Функциональная активность иммунокомпетентных клеток, в частности присутствующих в плаценте, обусловлена секрецией ими цитокинов — медиаторов межклеточного взаимодействия, продуцирующихся в ответ на антигенные или митогенные воздействия, и экспрессией на мембранах клеток рецепторов, отвечающих на продуцируемые белки. Уровень секреции интерлейкина-1 (ИЛ), с которого начинается процесс продукции иммунорегуляторных цитокинов, при физиологическом течении беременности изменяется в критические периоды развития плода. Отмечено снижение продукции ИЛ-1 в сроки 7–8 и 12–16 нед беременности и увеличение в сроки 6–8, 18–25 и 38–40 нед.

Важная роль в предотвращении отторжения плода придается иммуносупрессивному белку, который вызывает антипролиферативный эндокринный эффект и вызывает апоптоз клеток, его экспрессирующих. Мембранная форма этого белка включается в процессы апоптоза, а растворимая форма поддерживает иммунную супрессию и толерантность с помощью цитокиноподобной активности.

Один из важнейших медиаторов во время беременности — ИЛ-2, который необходим для нормального течения процессов плацентации (участвует в созревании и функционировании клеток трофобласта). Достоверное снижение экспрессии рецепторов к ИЛ-2 (без нарушения продукции самого ИЛ-2) зарегистрировано в I триместре беременности.

К числу иммуносупрессивных полипептидов, продуцируемых клетками репродуктивной системы, относят фактор некроза опухоли (ФНО), его обнаруживают в больших количествах в период раннего органогенеза.

В изменения иммунной системы, возникающие в организме беременной, вовлекается как клеточное, так и гуморальное ее звено. Могут изменяться количественные показатели иммунокомпетентных клеток и их функциональные свойства, активируются супрессорные механизмы, продуцируются «блокирующие» факторы.

Среди факторов, обеспечивающих иммунологическую защиту плода и нормальное течение беременности, значительную роль играют фибриноидный и сиаловый слои, которые регулируют процессы перехода антител к внутренним структурам плаценты и препятствуют инвазии цитотоксических Т-клеток.

В самые ранние сроки после оплодотворения плодное яйцо начинает вырабатывать фактор ранней беременности, регулирующий процесс имплантации бластоцисты и обладающий иммуносупрессивным действием.

В системной супрессии иммунитета принимает участие ряд гормонов, уровни которых во время беременности значительно повышены.

Хорионический гонадотропин человека (ХГ человека) обладает иммуносупрессивными свойствами в отношении пролиферации лимфоцитов. Кроме того, он изменяет функциональную активность клеток моноцитарно-макрофагального ряда.

Плацентарный лактоген — один из основных гормонов беременности — обладает способностью угнетать пролиферативный ответ Т- и В-лимфоцитов на митогены.

Прогестерон и эстрогены оказывают локальное паракринное иммуносупрессивное действие на цитотоксические клетки. Данный эффект предотвращает раннюю сенсибилизацию матери к отцовским антигенам, которые экспрессируются позже на трофобласте.

С ранних сроков беременности плацента продуцирует множество белков. Из плаценты выделены трофобластический гликопротеид, α_2-микроглобулин фертильности, плацентарный α_1-микроглобулин, обладающие иммуносупрессивной активностью.

Таким образом, эволюционно-приспособительные механизмы, позволяющие вынашивать аллогенный плод, обусловлены взаимодействием между иммунной системой матери, плацентой и гуморальными факторами, включая антитела, медиаторы межклеточного взаимодействия, белки и гормоны. Как результат, беременные подвержены вирусным инфекциям и склонны к более тяжелому и затяжному течению заболеваний.

Глава 5

Инструментальные методы диагностики в акушерстве

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование (эхография, сканирование) — единственный высокоинформативный безопасный неинвазивный метод, позволяющий проводить динамическое наблюдение за состоянием плода с самых ранних этапов его развития.

В основе ультразвуковой диагностики лежит обратный пьезоэлектрический эффект. Ультразвуковые волны, по-разному отражаясь от органов и тканевых структур, улавливаются приемником, расположенным внутри датчика, и преобразуются в электрические импульсы. Данные импульсы воспроизводятся на экране пропорционально расстоянию от датчика до соответствующей структуры.

В акушерстве наибольшее распространение получили два основных метода: трансабдоминальное и трансвагинальное сканирование. При трансабдоминальном сканировании применяют датчики (линейные, конвексные) с частотой 3,5 и 5 мГц, при трансвагинальном — секторальные датчики с частотой 6,5 мГц и выше. Использование

трансвагинальных датчиков позволяет в более ранние сроки установить факт беременности, с большей точностью изучить развитие плодного яйца (эмбриона и экстраэмбриональных структур), уже с I триместра диагностировать большинство грубых аномалий развития эмбриона и (или) плода.

Основные задачи УЗИ в акушерстве:

- констатация факта беременности, наблюдение за ее течением, установление числа эмбрионов;
- эмбриометрия и фетометрия;
- диагностика аномалий развития плода;
- оценка функционального состояния плода;
- плацентография;
- осуществление контроля при проведении инвазивных исследований (биопсии хориона, амниоцентеза, кордоцентеза, внутриутробной хирургии — фетохирургии).

Задачи УЗИ в I триместре беременности:

- установление маточной беременности на основании визуализации плодного яйца в полости матки;
- диагностика осложнений беременности;
- исключение внематочной беременности;
- диагностика многоплодной беременности, типа плацентации (бихориальная, монохориальная);
- оценка роста плодного яйца [средний внутренний диаметр плодного яйца, копчико-теменной размер (КТР) эмбриона (плода)];
- оценка жизнедеятельности эмбриона (сердечной деятельности, двигательной активности);
- исследование анатомии эмбриона (плода), выявление эхомаркеров хромосомной патологии;
- изучение экстраэмбриональных структур (желточного мешка, амниона, хориона, пуповины);
- диагностика патологии матки и придатков.

Задачи УЗИ во II и III триместрах беременности:

- оценка роста и развития плода; диагностика пороков его развития;
- исследование маркеров хромосомной патологии;
- диагностика ранних форм задержки развития плода (ЗРП);
- оценка локализации, толщины, структуры плаценты;
- определение количества и качества околоплодных вод;
- оценка функционального состояния плода (двигательной и дыхательной активности).

Ультразвуковой скрининг беременных необходимо и обязательно проводить в сроки 10–14, 20–24 и 30–34 нед (по показаниям чаще).

Диагностика маточной беременности при УЗИ возможна с самых ранних сроков. С 3 нед от зачатия в полости матки начинает визуализироваться плодное яйцо в виде эхонегативного образования округлой или овоидной формы диаметром 5–6 мм. В 4–5 нед возможна визуализация эмбриона — эхопозитивной полоски размером 6–7 мм. Головка эмбриона идентифицируется с 8–9 нед в виде отдельного анатомического образования округлой формы средним диаметром 10–11 мм.

Наиболее точный показатель срока беременности в I триместре — копчико-теменной размер (КТР). В табл. 5-1 приведены нормативы КТР при неосложненной беременности.

Таблица 5-1. Копчико-теменные размеры эмбриона (плода) в I триместре беременности

Срок беременности, нед	Величина КТР, мм
5	3
6	6
7	10
8	16
9	23
10	31
11	41
12	53
13	66

Средняя ошибка в определении срока беременности при измерении плодного яйца составляет +5 дней, КТР — +2 дня.

Оценка жизнедеятельности эмбриона в ранние сроки беременности основывается на регистрации его сердечной деятельности и двигательной активности. При УЗИ регистрировать сердечную деятельность эмбриона можно с 4–5 нед. ЧСС постепенно увеличивается с 150–160 в минуту в 5–6 нед до 175–185 в минуту в 7–8 нед с последующим снижением до 150–160 в минуту к 12 нед. Двигательную активность оценивают с 7–8 нед.

С 4–5 нед беременности определяется желточный мешок, его величина варьирует от 6 до 8 мм. К 12 нед происходит физиологическая редукция желточного мешка. Отсутствие желточного мешка и его

преждевременную редукцию считают прогностически неблагоприятным признаком.

С помощью трансвагинальной эхографии в I триместре беременности можно диагностировать грубые пороки развития плода: анэнцефалию, грыжу спинного мозга, скелетные аномалии, мегацистис и др. В 11–14 нед крайне важно выявление эхомаркеров хромосомной патологии: воротникового отека, гипоплазии (отсутствия) носовой кости, неиммунной водянки плода, несоответствия КТР эмбриона сроку беременности.

При изучении роста и развития плода во II и III триместрах беременности проводят фетометрию (измерение размеров плода). Обязательный объем фетометрии включает измерение бипариетального размера и окружности головки, диаметров или окружности живота, а также длины бедренной кости (длину трубчатых костей измеряют с обеих сторон). Нормативные гестационные показатели фетометрии приведены в табл. 5-2. На основании указанных параметров возможно определение предполагаемой массы плода.

Таблица 5-2. Фетометрические параметры во II и III триместрах беременности, мм

Срок беременности, нед	Бипариетальный размер	Окружность живота	Длина бедренной кости
14	24	61	12
15	28	72	16
16	32	78	20
17	36	96	24
18	39	108	27
19	43	120	30
20	47	138	33
21	50	144	36
22	53	162	39
23	56	168	41
24	59	186	44
25	62	198	46
26	65	204	49
27	68	216	51
28	71	228	53
29	73	240	55

Окончание табл. 5-2

Срок беременности, нед	Бипариетальный размер	Окружность живота	Длина бедренной кости
30	75	248	57
31	78	259	59
32	80	270	61
33	82	278	63
34	84	288	65
35	86	290	67
36	88	300	69
37	89	306	71
38	91	310	73
39	93	324	74
40	94	325	76

При проведении эхографии во II и III триместрах исследуют структуры головного мозга, скелет, лицевой череп, внутренние органы плода: сердце, легкие, печень, желудок, кишечник, почки и надпочечники, мочевой пузырь. С помощью УЗИ можно диагностировать большинство аномалий развития плода. Для детальной оценки анатомии плода дополнительно используют трехмерную эхографию, позволяющую получить объемное изображение изучаемой структуры.

К эхомаркерам хромосомной патологии плода, выявляемым во II триместре беременности, относят изменения со стороны различных органов и систем: вентрикуломегалию, кисты сосудистых сплетений боковых желудочков, аномальные формы черепа и мозжечка, гиперэхогенный кишечник, пиелоэктазию, единственную артерию пуповины, симметричную форму задержки развития плода (ЗРП).

При помощи УЗИ можно детально изучить плаценту и получить необходимую информацию о ее локализации, толщине, структуре. Локализация плаценты в различные сроки беременности изменяется из-за «миграции» от нижнего сегмента к дну матки. При обнаружении предлежания плаценты до 20 нед беременности УЗИ необходимо повторять каждые 4 нед. Окончательное заключение о расположении плаценты следует делать в конце беременности.

Важный показатель состояния плаценты — ее толщина. Для толщины плаценты характерна типичная кривая роста по мере развития беременности. К 36–37 нед рост плаценты прекращается. В дальнейшем при физиологическом течении беременности ее толщина уменьшается или остается на том же уровне, составляя 3,3–3,6 см.

Различные этапы созревания ворсин при физиологическом течении беременности соответствуют определенным степеням зрелости плаценты, которые выявляются при эхографическом исследовании. Зрелость плаценты определяют по предложенным P.A. Grannum критериям. Выделяют четыре степени зрелости: 0, I, II, III (табл. 5-3).

Таблица 5-3. Ультразвуковые изменения плаценты в зависимости от степени ее зрелости

Степень зрелости плаценты	Хориальная мембрана	Паренхима	Базальный слой
0	Прямая, гладкая	Гомогенная	Не идентифицируется
I	Слегка волнистая	Небольшое количество эхогенных зон	Не идентифицируется
II	С углублениями, не доходящими до базального слоя	Линейные эхогенные уплотнения (в виде запятой)	Линейное расположение небольших эхогенных зон (базальный пунктир)
III	С углублениями, достигающими базального слоя	Округлые уплотнения с разрежениями в центре; большие неправильной формы уплотнения, дающие акустическую тень	Большие и отчасти слившиеся эхогенные зоны, дающие акустическую тень

Тем не менее не следует полностью отождествлять эхографическую картину той или иной степени зрелости плаценты только с определенным этапом созревания ворсин, особенно при патологическом течении беременности. При хронической плацентарной недостаточности степень зрелости плаценты может опережать гестационный срок или отставать от него, а также быть с ним в соответствии, независимо от гистологической зрелости ворсинчатого дерева. Интересные данные получены А.П. Милованом при сопоставлении эхографических и морфологических данных плаценты. В тех наблюдениях, когда были выявлены ЗРП, истончение плаценты и опережение степени ее зрелости по отношению к гестационному сроку, морфологическое исследование не подтвердило ускоренного созревания ворсин. В противоположность эхографической картине во всех этих наблюдениях были обнаружены различные варианты незрелости ворсин, которые свидетельствовали об отставании их развития. В других наблюдениях при плацентарной недостаточности, когда эхоструктура плаценты соответствовала гестационному сроку, почти в 2/3 из них выявлена гистологическая незрелость ворсин.

В связи с отсутствием возможности прижизненного морфологического определения зрелости ворсинчатого дерева эхографическую картину следует оценивать с позиций соответствия степени зрелости плаценты гестационному сроку и только в сопоставлении с клиническими данными.

В табл. 5-4 представлены данные о соответствии степени зрелости плаценты гестационному сроку. Указаны также переходные периоды, когда отмечаются признаки как одной, так и другой степени зрелости в связи с постепенностью процесса созревания, который распространяется от периферических отделов плаценты к ее центру.

Таблица 5-4. Соответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку

Степень зрелости плаценты	Срок беременности, нед										
0	20	29	30								
0–I		29	30								
I			30	31	32						
I–II					32	33	34				
II							34	35	36	37	38	39	40
II–III								35	36	37	38	39	40
III											38	39	40

У 1/5 женщин с физиологически протекающей доношенной беременностью может определяться II степень зрелости плаценты. Данное состояние, при отсутствии других признаков плацентарной недостаточности, можно рассматривать как индивидуальную особенность, характерную для этой беременности. В остальных случаях выявление на фоне доношенной беременности II степени зрелости плаценты необходимо расценивать как дополнительный признак ПН.

Несоответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку сопровождается высоким риском развития перинатальных осложнений, связанных с хронической плацентарной недостаточностью, задержкой развития плода, преэклампсией, преждевременными родами, отслойкой плаценты или другой патологией.

Во II триместре при помощи УЗИ получают ценную информацию о состоянии шейки матки, при риске развития истмико-цервикальной недостаточности. При трансвагинальной эхографии, которая имеет существенные преимущества перед бимануальным исследованием

шейки матки и трансабдоминальной эхографией, возможно определение длины шейки матки на всем протяжении, состояния внутреннего зева, а также цервикального канала.

УЗИ используют также для диагностики состоятельности послеоперационного рубца на матке. О состоятельности рубца свидетельствуют однородная структура тканей и ровные контуры нижнего сегмента матки, толщина его не менее 3–4 мм. Несостоятельность рубца на матке диагностируют на основании выявления дефекта в виде глубокой ниши, истончения в области предполагаемого рубца, наличия большого количества гиперэхогенных включений (соединительная ткань) и др.

Выделяют следующие виды патологии плаценты на основании данных УЗИ:

- патология прикрепления плаценты;
- отслойка плаценты;
- несоответствие толщины плаценты сроку гестации;
- нарушение созревания плаценты;
- объемные образования в плаценте: тромбоз межворсинчатого пространства, инфаркт, истинные или субамниотические кисты плаценты, опухоли плаценты.

К патологии прикрепления плаценты относят аномалию ее расположения, формы и чрезмерную ее связь с маткой. Патофизиологическая основа патологии прикрепления плаценты к стенке матки — способность хориальной ткани оптимально использовать неблагоприятные условия развития.

К этой группе патологии относят предлежание плаценты, шеечную и шеечно-перешеечную ее локализацию, а также аномалии ее формы.

До широкого внедрения в акушерскую практику эхографии диагноз предлежания плаценты ставился лишь в 37–43% случаев. Внедрение в клиническую практику эхографии позволило повысить точность выявления этой патологии до 85–98%. Окончательное заключение о предлежании плаценты на основании данных УЗИ возможно после 26 нед беременности, когда в большинстве случаев завершается процесс ее миграции. Значение точного и своевременно установленного диагноза трудно переоценить, так как эта патология является одной из основных причин материнской и перинатальной смертности.

Для оценки степени предлежания существует несколько классификаций. Наиболее приближена к практике классификация, предложенная F. Arias и соавт. Согласно ей выделяют следующие варианты предлежания:

- центральное предлежание плаценты (оба ее полюса расположены на одинаковом расстоянии от внутреннего зева);
- частичное предлежание (нижний полюс плаценты частично перекрывает внутренний зев);
- краевое предлежание (нижний полюс плаценты доходит до внутреннего зева, но не перекрывает его);
- низкое прикрепление (нижний полюс плаценты удален от внутреннего зева не более чем на 4 см).

Если предлежание плаценты встречается довольно часто (2–6% случаев), то прикрепление плаценты в канале шейки матки — казуистика. Для ультразвуковой картины на раннем этапе беременности характерно наличие несколько увеличенной шейки матки. В толще эндоцервикса визуализируется плодное яйцо, частично выступающее в просвет цервикального канала, хорион определяется в виде тонкой циркулярной зоны повышенной эхогенности, окружающей плодное яйцо. В полости матки видна децидуальная реакция слизистой оболочки. Внутренний и наружный зевы шейки матки сомкнуты. Основным признаком, отличающим шеечную беременность от шеечно-перешеечной, является состояние внутреннего зева шейки матки. При шеечно-перешеечной беременности последний расширен и часть стенки цервикального канала служит плацентарной площадкой. Плацента полностью перекрывает внутренний зев, ее центральная часть при этом пролабирует в верхнюю треть цервикального канала. Толщина плаценты различна на периферии и в центральном отделе, где она утолщена за счет широких лакун с медленным током крови. При цветном допплеровском картировании видно проникновение сосудов плаценты за ее пределы, в толщу миоцервикса. Клинически данная патология прикрепления плаценты у беременных проявляется кровотечением различной продолжительности и интенсивности.

К патологии прикрепления плаценты относят различные аномалии ее формы. В норме плацента представляет собой круглый диск, выпуклый в центре и уплощенный по периферии. Аномалии формы плаценты проявляются в виде нарушения соотношения между периметром диска и площадью его наибольшего сечения. Увеличение периметра связано с фрагментацией и деформацией наружного контура плаценты. К этой группе аномалий относят овальные, треугольные, двух- и многодолевые, подковообразные, полные и неполные кольцевидные, окончатые плаценты, а также плаценты в виде песочных часов. Увеличение площади наибольшего сечения отмечается в мембранозных плацентах.

К факторам, способствующим развитию аномалии формы плаценты, относят первичные аномалии плодного яйца и гипоплазию децидуальной оболочки матки, к которой могут приводить воспалительные процессы в эндометрии, механические травмы слизистой оболочки матки во время прерывания беременности, наличие внутриматочных синехий, а также ряд гормональных факторов. Аномалии формы плаценты могут возникать при позднем прикреплении зиготы к слизистой оболочке матки, когда в ней начинают преобладать некротические процессы.

Клиническое значение аномалий формы плаценты состоит в том, что эта патология часто приводит к кровотечению во время беременности и родов вследствие преждевременной отслойки плаценты и разрыва крупных предлежащих сосудов хориальной пластинки. Нередко возникают трудности с отделением последа в III периоде родов и задержка частей плаценты в матке. Мембранозные и центрально-предлежащие, окончатые плаценты часто сопровождаются недостаточностью плодово-плацентарного кровотока, что приводит к ЗРП.

Особого внимания заслуживают двухдолевые, окончатые, мембранозные плаценты и плаценты с дополнительными долями.

Частота встречаемости двухдолевой плаценты составляет от 1:800 до 1:1600 случаев. При УЗИ беременной матки на ее противоположных или, реже, соседних стенках видны два изолированных плацентарных диска приблизительно равного диаметра, соединенных между собой оболочками и проходящими в них непостоянными хориальными сосудами (их визуализация возможна с помощью цветного допплеровского картирования). Место отхождения пуповины расположено эксцентрично, на хориальной поверхности одной из долей или на оболочках, соединяющих доли. Ультразвуковая структура двухдолевой плаценты характеризуется одинаковой эхогенностью долей и равномерностью их «созревания». Реже эхоструктура долей имеет выраженные отличия.

Частота встречаемости плацент с добавочными долями колеблется от 1:100 до 1:600 плацент. При ультразвуковом сканировании беременной матки на одной из ее стенок визуализируется плацента обычной величины. На некотором удалении от нее, обычно на соседней стенке матки, обнаруживают участок ткани, по структуре сходный с основной плацентой, диаметром от 2 до 12 см, всегда соединенный с плацентой одним из крупных сосудов хориальной пластинки.

Для ультразвуковой картины окончатой плаценты характерно наличие дефекта ткани внутри плацентарного диска. Наиболее четкую такую картину получают в случаях центрального предлежания окончатой плаценты. При этом центральная часть ее, расположенная

непосредственно над областью внутреннего зева, подвергается вторичной атрофии. При ультразвуковом сканировании она представляет собой тонкую эхогенную полоску толщиной 0,2–0,3 см, окруженную плацентарной тканью, расположенной на противоположных стенках матки. При центральном прикреплении пуповины над областью внутреннего зева определяются крупные сосуды хориальной пластинки. Большое значение в диагностике этой патологии имеет цветное допплеровское картирование.

Мембранозная плацента — исключительно редкая аномалия, при которой ветвистый хорион сохраняется почти на всей поверхности плодного яйца. При УЗИ в III триместре беременности отмечается расположение плаценты на всех четырех ее стенках, а также резкое истончение хориальной ткани до 1,5 см.

К аномалиям формы плаценты относят также оболочечное прикрепление пуповины. Диагностика этой патологии возможна лишь в первой половине беременности, тогда как во второй половине оболочечное прикрепление пуповины — случайная находка, особенно при расположении плаценты на задней стенке матки. На эхограммах визуализируются сосуды пуповины, отходящие от внеплацентарных оболочек последа. Значительную помощь в диагностике этой патологии оказывает цветное допплеровское картирование.

Под преждевременной отслойкой плаценты и оболочек подразумевают отделение последа от стенки матки во время беременности или в I и II периодах родов. Частота рассматриваемой патологии колеблется в широких пределах от 0,05 до 0,5%. Отслойка плаценты занимает одно из ведущих мест среди причин острой плацентарной недостаточности. Своевременная диагностика этой патологии оказывает существенную помощь клиницисту при выборе тактики ведения беременности и родов. При наличии гематомы между стенкой матки и плацентой или оболочками УЗИ — высокоинформативный метод диагностики. Эхографическое изображение гематомы зависит от давности ее возникновения. Свежие гематомы (1–2 сут) имеют вид гипо- и анэхогенных образований с неподвижной мелкодисперсной взвесью, с четкими контурами и высокой звукопроводимостью. Начиная с 3 сут эхогенность гематомы повышается, а ее контуры становятся менее четкими. На 14–15-е сутки наступает ретракция сгустков и соотношение жидкостного компонента к плотному повышается, передне-задний размер гематомы уменьшается за счет сдавления растущим плодным яйцом. На 21-е сутки размеры ее уменьшаются в 1,5–2 раза частично за счет опорожнения, частично за счет организации сгустка. Через 1 мес

с момента возникновения гематомы небольшого объема обычно не визуализируются. Со второй половины беременности ультразвуковая диагностика отслойки плаценты возможна при расположении плаценты по передней и боковым стенкам матки. Визуализация ретроплацентарной гематомы затруднена при расположении плаценты на задней стенке матки, при преждевременном излитии вод, а также при самопроизвольном опорожнении гематомы.

Прогноз исхода беременности при отслойке плаценты зависит от срока ее возникновения, площади нарушения контакта со стенкой матки и объема гематомы. Благоприятно протекают небольшие отслойки хориона и оболочек, занимающие не более 1/2 площади плодного яйца и не более 1/3 площади хориона, возникшие в I триместре беременности и частично опорожнившиеся. Отслойка плаценты, занимающая более 1/3 ее площади, часто приводит к гибели плода и к самопроизвольному прерыванию беременности.

Несоответствие толщины плаценты сроку беременности в виде утолщения или ее истончения при УЗИ может служить маркером различной акушерской патологии.

Важный диагностический признак хронической ПН — изменение количества околоплодных вод. У беременных с высоким инфекционным риском может быть как мало-, так и многоводие. При смешанной (вирусно-бактериальной) инфекции чаще (от 8 до 27%) возникает многоводие, в связи с чем некоторые авторы считают его одним из специфических УЗ-признаков инфекционного поражения последа.

Оценку объема околоплодных вод при УЗИ производят путем определения глубины наибольшего кармана (свободного участка) амниотической жидкости. Измерения проводят, располагая датчик преимущественно в правом маточном углу. Диагностическим критерием маловодия считают глубину кармана менее 1 см. В работе P.F. Chamberlain и соавт. представлена следующая классификация количества околоплодных вод:

- глубина кармана вод менее 1 см — маловодие;
- 1–2 см — уменьшенное (пограничное) количество вод;
- более 2 см, но менее 8 см — нормальное количество вод;
- более 8 см — многоводие.

L.M. Hill и соавт. предложили классификацию многоводия по степени тяжести:

- умеренное — глубина кармана 8 см и более;
- среднее — 12 см;
- тяжелое — 16 см и более.

Положение плода в полости матки имеет большое значение при оценке объема амниотической жидкости. При расположении плода в непосредственной близости к стенке матки объем амниотической жидкости кажется больше, чем при нахождении его в средине полости матки. При поперечном положении плода может создаваться впечатление многоводия.

Некоторые исследователи для объективной оценки объема околоплодных вод предложили измерение индекса амниотической жидкости. Для его определения УЗИ проводят в четырех условных квадрантах (образованы перпендикулярными линиями, проходящими продольно и поперечно через пупок). В каждом из этих квадрантов в продольном сечении измеряют вертикальный размер наиболее глубокого «кармана» околоплодных вод. Сумма полученных результатов и является величиной индекса амниотической жидкости, которую сравнивают с нормативными параметрами в зависимости от срока беременности.

Л.Г. Сичинава и соавт. отмечают, что при маловодии перинатальные исходы зависят от величины индекса амниотической жидкости, степени выраженности задержки роста плода, срока беременности, эффективности проводимой терапии и метода родоразрешения.

Допплерометрия кровотока в системе мать-плацента-плод

В последние годы допплерометрическое исследование кровотока в системе мать–плацента–плод, наряду с кардиотокографией (КТГ), стало одним из ведущих методов исследования в акушерстве. Данный метод позволяет оценить функциональное состояние плода.

Сущность эффекта Допплера заключается в том, что ультразвуковые колебания распространяются в исследуемом объекте в виде упругих волн. На границе биологических сред с различными акустическими сопротивлениями часть энергии колебаний упругих волн переходит во вторую среду, а часть отражается от границы раздела сред.

Частота колебаний, отраженных от неподвижного объекта, не изменяется и равна первоначальной частоте генерируемых ультразвуковых импульсов. Когда объект движется с определенной скоростью по направлению к источнику ультразвуковых импульсов, его отражающая поверхность соприкасается с ультразвуковыми импульсами чаще, чем при неподвижном состоянии объекта. В результате этого частота отраженных колебаний превышает исходную частоту

генерируемых ультразвуковых импульсов. При движении отражающих поверхностей от источника излучения, напротив, частота отраженных колебаний меньше испускаемых импульсов. Разницу между частотой генерируемых и отраженных импульсов называют допплеровским сдвигом. При движении объекта по направлению к источнику ультразвуковых колебаний допплеровский сдвиг имеет положительные значения, а при движении от него — отрицательные.

В медицине эффект Допплера в основном применяют для определения скорости движения крови. Отражающей поверхностью служат клетки крови, в первую очередь эритроциты. Пристеночные слои крови в сосудах движутся со значительно меньшей скоростью, чем центральные. Разброс скоростей кровотока в сосуде называют скоростным профилем. Кровоток в сосуде представлен определенным спектром скоростей, который отражается на допплерограмме соответствующим спектром частот, меняющимся в течение сердечного цикла.

Различают параболический и пробкообразный типы скоростного профиля кровотока. При пробкообразном профиле кровотока скорость движения крови во всех отделах просвета сосуда практически одинакова и, следовательно, средняя скорость кровотока равна максимальной. Для данного типа профиля характерен узкий спектр частот (например, восходящая аорта). Параболический скоростной профиль отличается большим разбросом скоростей: максимальная скорость почти в 2 раза выше средней, что отражается на допплерограмме широким спектром частот (например, артерия пуповины).

Существуют количественный и качественный методы оценки допплерограмм кровотока в исследуемом сосуде. При количественном анализе определяют объемную скорость кровотока через сечение сосуда за единицу времени путем умножения средней линейной скорости движения крови на площадь просвета сосуда. Численные значения объемного кровотока при измерении его методом Допплера зависят от двух переменных величин, которые являются потенциальными источниками ошибок. Поэтому в настоящее время для интерпретации допплерограмм широко применяют качественный анализ спектральных кривых, показатели которого не зависят от диаметра сосуда и угла инсонации, поскольку качественная характеристика кровотока основывается на соотношении его скорости в различные фазы сердечного цикла.

Под кривыми скоростей кровотока подразумевают линии, отражающие изменения средней моментальной или максимальной скорости кровотока на протяжении сердечного цикла. Для оценки состояния кровотока в настоящее время в основном используют следующие «уголнезависимые индексы»:

- систоло-диастолическое отношение (СДО) (А/В) — отношение максимальной систолической скорости (А) к конечной диастолической (В);
- индекс резистентности (ИР) — (А–В)/А;
- пульсационный индекс (ПИ) — (А–В)/М, где М — средняя скорость кровотока за сердечный цикл.

При проведении допплерометрии в акушерской практике используют фильтры частотой 100–150 Гц. Качественные кривые скоростей кровотока получают при угле инсонации 30–45° (не более 60°).

Наибольшую практическую ценность во время беременности имеют исследования маточно-плацентарного кровотока в маточных артериях, их ветвях (спиральные артерии) и в артерии пуповины; а также плодовой гемодинамики в аорте и церебральных сосудах плода. В настоящее время важное значение придают исследованию венозного кровотока у плода в венозном протоке.

Основными показаниями для допплерометрического исследования кровотока в системе мать–плацента–плод служат экстрагенитальные заболевания и осложнения беременности: артериальная гипертензия, гипотония, заболевания почек, дисплазия соединительной ткани, сосудистые заболевания, преэклампсия, задержка роста и развития плода, изменения количества и качества околоплодных вод, многоплодие, резус-сенсибилизация и др.

Важное значение имеют параметры гемодинамики в артериях пуповины, средней мозговой артерии и в грудном отделе нисходящей аорты плода, определяемые с помощью допплерометрии. Они отражают состояние компенсаторно-приспособительных механизмов как периферического, так и центрального кровообращения плода и имеют особое значение при осложненном течении беременности.

Крайне неблагоприятный прогностический признак для плода — констатация критических показателей плодово-плацентарного кровотока. При выраженной внутриутробной гипоксии плода кровоток в фазу диастолы прекращается или приобретает обратное направление. В подобной ситуации в 70% случаев в течение 4–5 дней наступает внутриутробная смерть плода. Прогноз для плода тем неблагоприятнее, чем в более ранние сроки беременности выявляют критический кровоток.

При подозрении на синдром задержки развития плода обязательно определение кровотока в его средней мозговой артерии. В таких случаях характерно снижение индексов сосудистого сопротивления (происходит за счет возрастания диастолического компонента кровотока). Последнее является результатом централизации кровообращения плода с преимущественным кровоснабжением жизненно важных органов (головного мозга, печени, сердца, почек) в ответ на нарушения маточно-плацентарного кровотока (МПК). Проводят измерения и в других сосудах (аорте плода, пупочной вене).

Для кровотока в маточных артериях характерно наличие двухфазных кривых с высокой диастолической скоростью, в спиральных артериях — низкая пульсация и высокая диастолическая скорость. Визуализация кровотока в спиральных артериях возможна уже с 6 нед беременности.

Снижение сосудистого сопротивления в маточных артериях происходит в сроки 12–13 и 20–22 нед; в спиральных артериях — в 8–10 и 13–14 нед беременности и соответствует завершению процессов инвазии трофобласта и гестационных изменений спиральных артерий (дегенерация мышечного слоя, гипертрофия эндотелиальных и меток, фибриноидный некроз концевых отделов). На протяжении второй половины неосложненной беременности численные значения индексов допплерометрии в маточных артериях остаются практически стабильными, к концу беременности СДО не превышает 2. Во II и III триместрах определение кровотока в маточных артериях способствует ранней диагностике преэклапсии и плацентарной недостаточности. К характерным признакам нарушения кровотока в маточных артериях относят снижение диастолического компонента и появление дикротической выемки в фазу ранней диастолы. Отмечают достоверное повышение значений систоло-диастолического отношения, пульсационного и индекса резистентности.

При допплерометрии наибольшее внимание уделяют артерии пуповины. Анализ кривых скоростей кровотока в артерии пуповины клиническое значение имеет после 10 нед беременности. Диастолический компонент кровотока в артерии пуповины может отсутствовать до 14-й недели беременности. У плодов с хромосомными аномалиями в сроки 10–13 нед в ряде случаев регистрируют реверсный (обратный) диастолический кровоток. На протяжении второй половины неосложненной беременности отмечают достоверное снижение показателей сосудистого сопротивления в артерии пуповины, что выражается в уменьшении численных значений

систоло-диастолического отношения, пульсационного и индекса резистентности. Последнее вызвано интенсивным ростом терминального русла плаценты, связанного с процессом развития и васкуляризации концевых ворсин плаценты.

При нормальном течении беременности значение систоло-диастолического отношения в артерии пуповины не превышают 3. К патологическим показателям кровотока в артерии пуповины относят снижение конечной диастолической скорости кровотока, вплоть до полного исчезновения, или появление ретроградного диастолического компонента. При ретроградном диастолическом кровотоке из-за снижения васкуляризации концевых ворсин плаценты и значительного повышения периферического сосудистого сопротивления ее плодовой части движение крови осуществляется в обратном направлении, т. е. к сердцу плода.

При обнаружении нарушений кровотока в сосудах маточно- и фетоплацентарного комплексов можно диагностировать плацентарную недостаточность уже в 16–18 нед беременности. Снижение диастолического компонента кровотока и, соответственно, повышение систоло-диастолического отношения в маточной и пуповинной артериях считают ранними признаками нарушений кровообращения в системе мать–плацента–плод, которые свидетельствуют об изменениях плаценты и страдании плода, коррелируют с тяжестью плацентарной недостаточности.

Б.С. Демидов при проведении допплерометрического исследования во II и III триместрах беременности, наряду с анализом кровотока в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода, рекомендует определять кровоток и во внутриплацентарных сосудах с вычислением коэффициентов плацентарного сосудистого сопротивления. $КПС_1$ — отношение индексов пульсации артерии пуповины и артерий, проходящих под хориальной пластиной, $КПС_2$ – отношение индексов пульсации артерий, проходящих под хориальной пластиной, и артерий стволовых ворсин. Считают, что величина $КПС_2$ менее 1 свидетельствует о наличии компенсированной ПН. Аналогичная величина $КПС_1$ свидетельствует уже о субкомпенсированной форме ПН, требующей не только динамического наблюдения, но и проведения терапии для нормализации плацентарной гемодинамики. Применение плацентарных коэффициентов позволяет выявлять ранние фазы нарушения плацентарного кровотока (на стадии субкомпенсированной ПН), мониторировать компенсаторные реакции плаценты и тем самым, с одной стороны, избегать

гипердиагностики и необоснованного лечения, с другой — своевременно назначать патогенетически обоснованную терапию, направленную на снижение риска перинатальной заболеваемости и смертности.

Интерес представляет классификация степени тяжести нарушений фето- и маточно-плацентарного кровотоков А.Н. Стрижакова и соавт. Согласно данной классификации, в системе мать–плацента–плод выделяют три степени тяжести гемодинамических нарушений:

- I степень (А) — патологически измененный маточно-плацентарный кровоток с сохранением физиологических показателей плодово-плацентарного;
- I степень (Б) — нарушенный плодово-плацентарный кровоток с отсутствием изменений маточно-плацентарного;
- II степень — одновременное нарушение маточно- и плодово-плацентарного кровотоков, не достигающее критических значений (с сохранением конечно-диастолического кровотока);
- III степень — критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (отсутствие или реверсный кровоток) при сохранном или нарушенном маточно-плацентарном кровотоке.

Важное значение для изучения начальных этапов становления маточно- и плодово-плацентарного кровообращения (в период эмбриогенеза, фетогенеза и плацентации) имеет применение метод ультразвуковой цветовой допплерометрии.

Т.А. Духина показала, что для различных осложнений и экстрагенитальных заболеваний (анемия, хронический пиелонефрит и др.) характерны нарушения латерализации кровотока, увеличение индекса пульсации в маточной артерии на стороне прикрепления плаценты, монотонное снижение периферического сосудистого сопротивления с увеличением срока беременности. По мнению автора, дифференциальным допплерометрическим критерием отслойки хориона и хорионита (т.е. манифестации воспаления) можно считать наличие повышенного тока жидкости по периферии гипоэхогенных структур, выраженной асимметрии (более 40%) кровотока в правой и левой маточных артериях. При обнаружении в ранние сроки беременности нарушений маточно- и плодово-плацентарного кровотоков частота развития хронической ПН и синдрома ЗРП повышается в 2,5 и 1,7 раза соответственно.

О.Б. Паниной и соавт. разработаны нормативы допплерометрических показателей в спиральных артериях и венозном протоке плода

в 11–14 нед беременности. Показано значение ранних изменений гемодинамики в прогнозе внутриутробной задержки роста плода и установлена зависимость выраженности этих нарушений от степени отставания роста плода. Авторы сделали заключение, что определение особенностей маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики необходимо в рамках ультразвукового скрининга в 11–14 нед беременности. Выявление изолированных нарушений кровообращения в венозном протоке плода должно служить показанием для повторного исследования в 18–20 нед. Сочетанные нарушения (в венозном протоке и спиральных артериях) служат основанием для проведения лечебных мероприятий с ранних сроков беременности.

Начиная со второй половины беременности важное диагностическое и прогностическое значение имеет исследование плодового кровотока (в аорте и средней мозговой артерии плода). Спектры кровотока в сосудах плода характеризуются высоким систолическим компонентом.

Изменения кровотока в аорте плода сопровождаются снижением диастолического компонента; наиболее неблагоприятный «нулевой», или ретроградный, кровоток. В средней мозговой артерии изменения кровотока сопровождаются, наоборот, увеличением диастолического компонента как проявление гиперперфузии головного мозга и свидетельствуют о компенсаторной централизации плодового кровообращения при гипоксии.

Нормативные значения кровотока широко используются в клинической практике с целью оценки функционального состояния системы мать–плацента–плод (табл. 5-5). При нормальном течении беременности происходит постепенное снижение показателей периферического сосудистого сопротивления, выражающееся уменьшением индексов кровотока.

Таблица 5-5. Показатели допплерометрии кровотока в аорте плода, артерии пуповины и маточной артерии в III триместре неосложненной беременности

Исследуемый сосуд	Величина систоло-диастолического отношения в зависимости от срока беременности, нед			
	27–29	30–32	33–35	36–41
Аорта	5,69±0,7	5,41±0,53	5,24±0,66	4,94±0,44
Артерия пуповины	3,19±0,4	2,88±0,46	2,52±0,31	2,14±0,24
Маточная артерия	1,85±0,34	1,78±0,30	1,69±0,30	1,66±0,24

Большое внимание уделяют исследованию кровотока в венозном протоке у плода. При продольном сканировании он визуализируется как продолжение пупочной вены на уровне диафрагмы до впадения в нижнюю полую вену. В венозном протоке содержится высокооксигенированная кровь. Кровоток в данной области характеризуется трехфазной кривой, обусловленной различными фазами сердечного цикла.

При анализе кривых скоростей кровотока в венозном протоке плода учитывают минимальную систолическую скорость (S) во время систолы желудочков (I фаза цикла). Спектр кровотока в венозном протоке во время диастолы характеризуется двухфазностью: максимальная диастолическая скорость (D) отражает открытие трехстворчатого клапана и пассивное заполнение правого желудочка кровью, в то время как минимальная диастолическая скорость (A) является отражением фазы абсолютной рефрактерности сердца непосредственно перед началом очередной систолы желудочков. Показатель E характеризует раннюю предсердную систолу.

При нормальном течении беременности кровоток в венозном протоке остается однонаправленным на протяжении всех фаз сердечного цикла. Нарушения кровотока в венозном протоке в 10–14 нед (нулевой, или ретроградный, кровоток) могут быть маркером хромосомной патологии плода. Во второй половине беременности нарушения венозного кровотока наблюдаются при субкомпенсированном или декомпенсированном гипоксическом состоянии плода. Сочетание нарушений артериального и венозного кровотоков считают крайне неблагоприятным признаком.

Точность диагностики нарушений состояния плода, по данным допплерометрии, составляет около 70%. Существует четкая корреляция между изменениями показателей допплерометрии и задержкой развития плода. При одностороннем снижении маточно-плацентарного кровотока ЗРП отмечают в 67% наблюдений, при билатеральном уменьшении кровотока — в 97%. При одновременном снижении маточно- и плодово-плацентарного кровотоков ЗРП плода развивается почти в 100% наблюдений.

В настоящее время получает распространение в практике новый метод, основанный на эффекте Допплера, — цветовое допплеровское картирование (совмещение двухмерной эхоимпульсной и цветовой информации о скоростях потоков крови в исследуемых органах). Благодаря высокой разрешающей способности приборов можно визуализировать и идентифицировать мельчайшие сосуды микроциркуляторного русла. Это делает метод незаменимым при диагностике

сосудистой патологии, в частности для выявления ретроплацентарного кровотечения, сосудистых изменений в плаценте (ангиома) и их анастомозов, приводящих к обратной артериальной перфузии у близнецов, обвития пуповины. С помощью ЦДК также можно оценить пороки развития сердца и внутрисердечные шунты, идентифицировать анатомические особенности сосудов малого калибра (почечные артерии, виллизиев круг в головном мозге плода), исследовать кровоток в ветвях маточной артерии (вплоть до спиральных артерий), терминальных ветвях артерии пуповины, межворсинчатом пространстве.

Кардиотокография

Антенатальная кардиотокография основана на эффекте Допплера при абдоминальном расположении датчика. Современные многофункциональные мониторы дополнены персональным компьютером с обеспечением математического анализа кардиотокограмм в реальном масштабе времени. Запись проводят в течение 60 мин в положении беременной на боку. Скорость движения бумаги составляет 1 см/мин. При анализе кардиотокограмм определяют характер вариабельности базального ритма сердечных сокращений плода, количество и амплитуду акцелераций, характер, амплитуду и количество децелераций, а также вычисляют интегрированный показатель состояния плода по формуле В.Н. Демидова и соавт.

Показатели сердечной деятельности наиболее точно отражают функциональное состояние плода в анте- и интранатальном периодах. Мониторный контроль за сердечной деятельностью плода проводят с помощью специально предназначенных для этих целей приборов — кардиотокографов (фетальные кардиомониторы). Работа современных кардиомониторов основана на принципе Допплера. Регистрируемые изменения интервалов между отдельными циклами сердечной деятельности плода преобразуются в изменения ЧСС и отображаются в виде светового, звукового, цифрового сигналов и графического изображения (кардиотокограмма). Приборы оснащены также тензометрическими датчиками для одновременной регистрации сократительной деятельность матки. Во время схватки давление на тензометрический датчик, расположенный на животе беременной, повышается пропорционально внутриматочному давлению и преобразуется в электрические импульсы, регистрируемые в виде кривой. Таким образом, кардиотокограмма представляет собой две кривые,

совмещенные по времени: одна из них отображает ЧСС плода, а другая сократительную активность матки. Кривая маточной активности, помимо сокращений матки, регистрирует также двигательную активность плода.

Цель кардиомониторного наблюдения — своевременная диагностика нарушения функционального состояния плода для выбора адекватной тактики лечебных мероприятий, а также оптимального срока и метода родоразрешения. Показанием к КТГ во время беременности служит наличие факторов риска гипоксии плода: преэклампсия, артериальная гипертензия, анемия, изоиммунизация, переношенная или многоплодная беременность, ЗРП, мало- или многоводие, отягощенный акушерский анамнез (перинатальные потери), снижение двигательной активности плода, гемодинамические нарушения в системе мать–плацента–плод по данным допплерометрии. Во время родов проведение непрерывного кардиомониторирования плода показано всем роженицам.

Различают непрямую (наружную) и прямую (внутреннюю) КТГ. Во время беременности используют только непрямую КТГ. В настоящее время ее применение наиболее распространено также и в родах.

При непрямой кардиотокографии наружный ультразвуковой датчик помещают на переднюю брюшную стенку матери в месте наилучшей слышимости сердечных тонов плода. На поверхность датчика наносят слой специального геля для обеспечения оптимального контакта с кожей. Наружный тензометрический датчик накладывают в области дна матки, на его поверхность гель не наносят. Пациентка с помощью специального устройства для регистрации шевелений плода самостоятельно отмечает каждый эпизод шевеления.

КТГ проводят в положении беременной (роженицы) на боку или полусидя во избежание возникновения синдрома сдавления нижней полой вены. Для получения максимально точной информации о состоянии плода кардиомониторирование следует проводить не менее 40 мин. Такая продолжительность исследования обусловлена наличием у плода периодов сна и активности.

Прямую КТГ проводят только во время родов после излития околоплодных вод и при открытии шейки матки не менее 2 см. При использовании внутренних датчиков специальный спиралевидный электрод накладывают на кожу головки плода, для регистрации сократительной деятельности матки используют интраамниальный катетер. В настоящее время прямой метод КТГ не находит широкого применения в практической деятельности.

Проведение КТГ обосновано с 32 нед беременности. Использование приборов с автоматическим анализом кардиотокограмм позволяет проводить оценку сердечной деятельности плода с 26 нед беременности.

Изучение кардиотокограммы начинают с определения базального ритма. Под базальным ритмом понимают среднюю величину между мгновенными значениями сердцебиения плода, сохраняющуюся неизменной в течение 10 мин и более, при этом не учитывают акселерации и децелерации.

При характеристике базального ритма необходимо описывать его вариабельность, т.е. частоту и амплитуду мгновенных изменений сердечных сокращений плода (осцилляций). Подсчет частоты и амплитуды мгновенных осцилляций проводят в течение каждых последующих 10 мин. Амплитуду осцилляции определяют по величине отклонения от базального ритма, частоту — по количеству осцилляции за 1 мин.

В клинической практике наибольшее распространение получила следующая классификация типов вариабельности базального ритма:

- немой (монотонный) ритм, характеризующийся низкой амплитудой (0–5 в минуту);
- слегка ундулирующий (5–10 в минуту);
- ундулирующий (10–15 в минуту);
- сальтаторный (25–30 в минуту).

Регистрация немого (монотонного) и слегка ундулирующего ритма обычно свидетельствует о нарушении функционального состояния плода. Ундулирующий и сильтаторный ритмы указывают на удовлетворительное состояние плода.

Помимо осцилляции при интерпретации кардиотограмм обращают внимание на акцелерации и децелерации.

Акцелерации — повышение ЧСС на 15–25 в минуту по сравнению с исходной (базальной). Акцелерации возникают в ответ на шевеление плода, схватку, функциональные пробы. Наличие акцелерации является благоприятным признаком и свидетельствует об удовлетворительном состоянии плода.

Под децелерациями понимают эпизоды замедления ЧСС на 30 ударов и более продолжительностью не менее 30 с. Различают три основных типа децелераций.

- Ранние децелерации (тип I) начинаются одновременно со схваткой или с запаздыванием до 30 с и имеют постепенные начало и конец. Длительность и амплитуда ранних децелераций соответствуют длительности и интенсивности схватки. Ранние децелерации

представляют собой рефлекторную реакцию плода на кратковременную ишемию головного мозга вследствие сдавления головки плода во время схватки. При отсутствии других патологических изменений на кардиотокограмме ранние децелерации не считают признаком гипоксии.

- Поздние децелерации (тип II) также связаны со схватками, но возникают через 30 с и более после начала сокращения матки. Поздние децелерации достигают пика после максимального напряжения матки, длительность их часто превышает продолжительность схватки. Поздние децелерации — признак нарушения маточно-плацентарного кровообращения и прогрессирующей гипоксии плода.
- Вариабельные децелерации (тип III) возникают в разное время по отношению к началу схватки и имеют различные (V-, U-, W-образную) формы. Появление вариабельных децелераций связано со сдавлением пуповины во время схватки, шевелением плода или маловодием.

Критерии нормальной антенатальной кардиотокограммы:

- базальный ритм 120–160 в минуту;
- амплитуда вариабельности базального ритма 10–25 в минуту;
- отсутствие децелераций;
- наличие двух и более акцелераций на протяжении 10 мин записи.

При записи нормальной кардиотокограммы в течение 10 мин дальнейший мониторинг можно не продолжать.

Для сомнительной кардиотокограммы характерны следующие признаки:

- базальный ритм в пределах 100–120 или 160–180 в минуту;
- амплитуда вариабельности базального ритма менее 10 в минуту или более 25 в минуту;
- отсутствие акцелераций;
- спонтанные неглубокие и короткие децелерации.

При таком типе кардиотокограммы необходимо повторное исследование через 1–2 ч и применение других дополнительных методов исследования функционального состояния плода.

Для патологической кардиотокограммы характерны:

- базальный ритм менее 100 в минуту или более 180 в минуту;
- амплитуда вариабельности базального ритма менее 5 в минуту;
- выраженные вариабельные децелерации;
- поздние децелерации;
- синусоидальный ритм.

Для унификации и повышения точности интерпретации данных антенатальной кардиотокограммы предложены балльные системы оценки. Наибольшее распространение получила система, разработанная W. Fischer, в различных модификациях (табл. 5-6).

Таблица 5-6. Шкала оценки сердечной деятельности плода во время беременности (в модификации Г.М. Савельевой)

Параметр		Оценка, баллы		
		0	1	2
ЧСС	Базальная ЧСС	≤100	100–120	120–160
		≥180	160–180	–
Вариабельность ЧСС	Частота осцилляций в 1 мин	≤3	3–6	≥ 6
	Амплитуда осцилляций	5 или синусоидальная	5–9 или ≥ 25	10–25
Изменения ЧСС	Акцелерации	Отсутствуют	Периодические	Спорадические
	Децелерации	Поздние длительные или вариабельные	Поздние кратковременные или вариабельные	Отсутствуют или ранние

Оценка 8–10 баллов свидетельствует о нормальной сердечной деятельности, 5–7 баллов — о начальных признаках нарушения жизнедеятельности, 4 балла и менее — о серьезных изменениях состояния плода.

Существуют и другие системы оценки состояния плода по данным КТГ, а также специальные уравнения для определения показателя состояния плода. В.Н. Демидов и соавт. создали автоматизированную систему КТГ, которая позволила оценивать показатель состояния плода с учетом математической взаимосвязи между отдельными показателями кардиотокограммы и состоянием плода.

При анализе кардиотокограмм определялся характер вариабельности базального ритма сердечных сокращений плода, количество и амплитуда акцелераций, характер, амплитуда и количество децелераций, а также вычислялся интегрированный показатель состояния плода по формуле, предложенной В.Н. Демидовым и соавт.:

$$\text{ПСП} = 155 \cdot 10{-}4(\text{Etcp}) + 87 \cdot 10{-}7 * (\text{Ehma}) - 2 - 64 \text{x} 10{-}4 * (\text{Ehma}) + 0{,}33 / \text{Maxhma/cp}) + 0{,}05,$$

где Etcp — общая продолжительность стабильного ритма; Ehma — общая амплитуда медленных акцелераций; Maxhma/cp — отношение амплитуды максимальных акцелераций к максимальному времени стабильного ритма.

При интерпретации данных исходят из того, что величина его ≤1 указывает на отсутствие нарушения состояния плода, >1–≤2 свидетельствует о начальных проявлениях внутриутробного страдания плода; >2–≤3 — о выраженных нарушениях и более 3 — о тяжелом страдании плода.

Точность правильной оценки состояния плода при использовании различных методов интерпретации кардиотокограмм составляет от 70 до 85%.

Большую помощь в оценке состояния плода и резервных возможностей фетоплацентарной системы оказывают функциональные пробы — изучение реакции сердечной деятельности плода в ответ на шевеления (нестрессовый тест), на введение матери окситоцина, непродолжительную задержку дыхания на вдохе или выдохе, термическое раздражение кожи живота, физическую нагрузку, стимуляцию сосков или акустическую стимуляцию (стрессовые тесты).

При проведении антенатальной КТГ в настоящее время наиболее распространен нестрессовый тест. Сущность теста заключается в изучении реакции сердечно-сосудистой системы плода в ответ на его движения. Нестрессовый тест считают реактивным, когда в течение 20 мин появляются два эпизода учащения сердцебиения плода или более по меньшей мере на 15 в минуту и продолжительностью не менее 15 с в ответ на движения плода. Нестрессовый тест считают ареактивным при наличии менее двух учащений сердцебиения плода менее чем на 15 в минуту продолжительностью менее 15 с в течение 40-минутного интервала времени. Если плод находится в состоянии физиологического покоя, нестрессовый тест может быть ложноположительным. В таких ситуациях исследование необходимо повторить через 2–4 ч.

Окситоциновый тест основан на реакции сердечно-сосудистой системы плода в ответ на сокращения матки после введения окситоцина. Для проведения теста внутривенно вводят раствор окситоцина, содержащий 0,01 ЕД в 1 мл физиологического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы со скоростью 1 мл в минуту. Тест можно оценивать, если в течение 10 мин при скорости введения 1 мл/мин появляется не менее трех сокращений матки. При достаточных компенсаторных возможностях фетоплацентарной системы в ответ на сокращение матки возникает нерезко выраженная кратковременная акцелерация или ранняя непродолжительная децелерация. Противопоказания к проведению окситоцинового теста: патология прикрепления плаценты и ее частичная преждевременная отслойка, угроза прерывания беременности, наличие рубца на матке. Данный тест используют редко.

Определение биофизического профиля плода

В настоящее время для оценки внутриутробного состояния плода применяют так называемый биофизический профиль плода. Определение биофизического профиля плода для получения объективной информации возможно уже с начала III триместра беременности.

Некоторые авторы считают перспективным определение биофизического профиля плода для оценки функционального состояния плода после 28 нед беременности (табл. 5-7). Он включает характеристики нестрессового теста, дыхательных движений плода, его двигательной активности и тонуса, объема околоплодных вод, степени зрелости плаценты по P.A. Grannum (модификация Л.Г. Сичинава и соавт.). Биофизический профиль представляет собой совокупность острых и хронических маркеров гипоксии плода.

Таблица 5-7. Оценка биофизического профиля плода

Параметр	Оценка, баллы		
	2	1	0
Нестрессовый тест	Пять акцелераций и более с амплитудой не менее 15 ударов и продолжительностью не менее 15 с, связанных с движениями плода в течение 20 мин	От двух до четырех акцелераций и более с амплитудой не менее 15 ударов и продолжительностью не менее 15 с, связанных с движениями плода в течение 20 мин	Одна акцелерация или их отсутствие в течение 20 мин
Двигательная активность плода	Не менее трех больших эпизодов двигательной активности плода в течение 30 мин. Одновременные движения конечностей и туловища считаются за одно движение	Одно или два движения плода в течение 30 мин	Отсутствие движений плода в течение 30 мин
Частота дыхательных движений плода	Не менее одного эпизода дыхательных движений плода продолжительностью не менее 60 с в течение 30 мин	Не менее одного эпизода дыхательных движений плода продолжительностью 30–60 с в течение 30 мин	Отсутствие дыхательных движений плода в течение 30 мин или продолжительностью их менее 30 с
Мышечный тонус плода	Не менее одного эпизода возвращения конечностей плода из разогнутого положения в согнутое, а также один эпизод возвращения позвоночника из разогнутого положения в согнутое	Не менее одного эпизода возвращения конечностей плода из разогнутого положения в согнутое или один эпизод возвращения позвоночника из разогнутого положения в согнутое	Конечности в разогнутом положении. Движения плода не сопровождаются их сгибанием. Раскрытая кисть

Окончание табл. 5-7

Параметр	Оценка, баллы		
	2	1	0
Объем околоплодных вод	Жидкость четко определяется в полости матки. Вертикальный диаметр свободного участка вод 2 см и более	Вертикальный диаметр свободного участка вод менее 2 см, но более 1 см	Тесное расположение мелких частей плода. Вертикальный диаметр наибольшего свободного участка вод менее 1 см
Степень зрелости плаценты	0, I или II	На задней стенке плацента выявляется с трудом	III

Каждый из этих показателей имеет оценку от 0 до 2 баллов. Суммарную оценку биофизического профиля плода 10–12 баллов считают нормальной, 8–9 баллов — удовлетворительной, 6–7 баллов — сомнительной, 5 баллов и ниже — патологической.

Доказано, что с помощью биофизического профиля можно с высокой степенью достоверности оценить внутриутробное состояние плода и спрогнозировать для него исход беременности. Прогностическая ценность положительного результата при определении биофизического профиля плода составляет 90%. При этом частота неблагоприятных исходов беременности для плода при оценке 10 баллов равна 6%, 8 баллов — 13%, 6 баллов — 30%, 4 балла — 75% и 2 балла — 100%.

Биофизический профиль плода — важный диагностический критерий его внутриутробного состояния. Однако не следует забывать и о возможных ошибках при интерпретации оценки, что может повлечь за собой выбор неправильной тактики ведения беременности и родов. По мнению A.M. Vintzileos и соавт., A. Ghidini и соавт., наиболее частая ошибка заключается в том, что обращают внимание только на суммарную оценку без учета оценок составляющих параметров.

Высокие чувствительность и специфичность биофизического профиля плода объясняются сочетанием маркеров острого (нестрессовый тест, дыхательные движения, двигательная активность и тонус плода) и хронического (объем околоплодных вод, степень зрелости плаценты) нарушения состояния плода. Реактивный нестрессовый тест даже без дополнительных данных — показатель удовлетворительного состояния плода, в то время как при наличии нереактивного нестрессового теста особое значение приобретает УЗИ остальных биофизических параметров плода.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Амниоскопия

Амниоскопия — визуальный метод исследования околоплодных вод путем осмотра нижнего полюса плодного пузыря с помощью амниоскопа.

Показаниями для проведения данной манипуляции служат хроническая гипоксия плода, перенашивание беременности.

Перед амниоскопией беременную укладывают на гинекологическое кресло и производят влагалищное исследование для определения проходимости цервикального канала и внутреннего зева. При необходимости производят его осторожное пальцевое расширение. В асептических условиях по пальцу или после обнажения шейки матки с помощью зеркал в шеечный канал за внутренний зев вводят тубус с мандреном. Размер тубуса подбирают в зависимости от диаметра цервикального канала (12–20 мм). После извлечения мандрена в тубус направляют свет. Тубус располагают таким образом, чтобы был виден нижний полюс плодного пузыря.

Биопсия ворсин хориона

Хорионбиопсия (биопсия ворсин хориона, аспирация ворсин хориона) — инвазивная процедура, заключающаяся в получении ворсин хориона для последующего исследования для диагностики врожденных и наследственных заболеваний плода.

По технике доступа хорионбиопсию разделяют на трансабдоминальную и трансцервикальную, по технике выполнения — на одноигольную, двухигольную.

Показания для проведения биопсии ворсин хориона:

- возраст беременной 35 лет и старше;
- наличие в семье ребенка с синдромом Дауна или другими хромосомными болезнями или выявление их у плода в предыдущих беременностях;
- наличие в семье ребенка с множественными врожденными пороками развития (ВПР);
- аномалии кариотипа у родителей;

- наличие биохимических и (или) ультразвуковых маркеров хромосомных болезней или ВПР у плода;
- определение пола плода при наличии Х-сцепленных генных заболеваний.

Противопоказания для операции:

- острый воспалительный процесс или обострение хронического воспалительного процесса любой локализации;
- наличие клинических и (или) ультразвуковых признаков угрожающего или начавшегося прерывания беременности.

Перед хорионбиопсией проводят УЗИ для уточнения срока беременности, наличия сердцебиения плода, локализации хориона, длины цервикального канала, состояния тонуса матки. Производят стандартную обработку операционного поля.

Хорионбиопсию проводят в 10–12 нед беременности. Для оптимальной визуализации необходимо умеренное наполнение мочевого пузыря.

Биопсию ворсин хориона можно осуществлять трансцервикальным или трансабдоминальным доступом. Выбор доступа определяет лечащий врач с учетом локализации хориона.

Трансабдоминальный доступ предпочтительнее. Операцию проводят методом свободной руки или с использованием пункционного адаптера. Использование пункционного адаптера предпочтительно, поскольку позволяет выбирать с помощью трассы на экране монитора траекторию движения пункционной иглы и контролировать глубину ее погружения. Существуют две методики биопсии ворсин хориона трансабдоминальным доступом: одно- и двухигольная. Одноигольный метод заключается в последовательной пункции брюшной стенки, стенки матки, ткани хориона стандартной иглой диаметром 20G. Двухигольный метод: с помощью проводниковой иглы (диаметром 16–18G) и внутренней биопсийной иглы меньшего диаметра (20G). При одноигольной технике иглу направляют в ткань хориона, располагая ее параллельно хориальной оболочке. После того как игла пересечет миометрий, ее направляют параллельно его внутреннему контуру. Как и при трансцервикальной биопсии, игла должна быть погружена в ткань хориона, оставаясь при этом расположенной параллельно хориальной оболочке. Убедившись с помощью УЗИ в правильном расположении иглы, из нее извлекают мандрен и присоединяют шприц с 5 мл транспортной среды. Извлекают иглу, одновременно аспирируя материал. При отсутствии условий для трансабдоминального доступа проводят трансцервикальную биопсию.

Трансцервикальная биопсия предпочтительна при локализации хориона на задней стенке матки. Манипуляцию проводят при нахождении пациентки в гинекологическом кресле. Иногда для изменения положения матки ее шейку фиксируют с помощью пулевых щипцов. Для трансцервикального доступа используют полиэтиленовый катетер, внутри которого размещают гибкий мандрен, обтурирующий его и обеспечивающий ему необходимую прочность. Проксимальный конец катетера имеет переходник, который позволяет подсоединять его к обычным шприцам модификации Люэра. Катетер последовательно продвигают через цервикальный канал, внутренний зев, затем направляют между хориальной оболочкой и стенкой матки в ткань хориона. Мандрен удаляют из просвета катетера, к нему присоединяют шприц объемом 20 мл, содержащий около 5 мл питательной среды. За счет создаваемого в шприце отрицательного давления производят аспирацию ворсин, постепенно удаляя катетер из толщи ткани хориона.

При двухигольной технике иглу большего диаметра (наружную) используют как троакар, который вводят в миометрий, а более тонкую и длинную (внутреннюю) погружают непосредственно в толщу хориона. Затем из нее извлекают мандрен и присоединяют шприц. Далее аспирацию осуществляют так же, как при одноигольной методике.

Для большинства генетических исследований необходимо не менее 5 мг ткани хориона. Если при первой попытке получено недостаточное количество материала, процедуру можно выполнить повторно без дополнительного риска. Риск угрозы прерывания беременности достоверно возрастет после третьей попытки. Причиной ложноположительных и ложноотрицательных результатов лабораторного исследования биоптата могут быть контаминация материала материнскими клетками, а также наличие мозаицизма, ограниченного плацентой (встречается в 1% исследований). При выявлении плацентарного мозаицизма рекомендуют проведение кордоцентеза дополнительно для уточнения диагноза.

Перед проведением процедуры пациентку информируют о показаниях, технике выполнения, возможном риске хорионбиопсии, обязательно получают информированное согласие на ее проведение.

После проведения трансцервикальной хорионбиопсии кровянистые выделения встречаются у каждой третьей пациентки. В большинстве случаев они прекращаются самостоятельно, не влияя на исход беременности. В 4% наблюдений после биопсии может формироваться ретрохориальная гематома, которая обычно рассасывается

до 16-й недели беременности. При трансабдоминальном доступе кровотечение из половых путей после операции встречается в единичных случаях.

При проведении операции риск развития хориоамнионита не отличается от популяционного и составляет около 0,3%. Также возможно нарушение целостности плодных оболочек (редкое осложнение, частота 0,3% случаев), чаще встречается при трансцервикальной хорионбиопсии. Среди других осложнений отмечается повышение уровня α-фетопротеина в сыворотке крови беременной, оно носит транзиторный характер, возвращается к физиологическим значениям к 16–18 нед, что позволяет осуществлять у беременных в эти сроки биохимический скрининг врожденных и наследственных заболеваний плода.

В послеоперационном периоде проводят терапию, направленную на пролонгирование беременности, интраоперационную антибиотикопрофилактику и (или) терапию (по показаниям).

Амниоцентез

Амниоцентез — инвазивная процедура, заключающаяся в пункции амниотической оболочки с целью получения околоплодных вод для последующего лабораторного исследования, амниоредукции или введения в амниотическую полость лекарственных средств. Амниоцентез можно выполнять во всех триместрах беременности (наиболее оптимально в 16–20 нед).

Классификация

По времени проведения различают:

- ранний амниоцентез: выполняют с 10-й по 14-ю неделю;
- поздний амниоцентез: выполняют после 15-й недели беременности.

По технике доступа:

- с использованием пункционного адаптера;
- методом «свободной руки».

Показания для проведения амниоцентеза:

- интранатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний;
- лабораторная диагностика врожденных и наследственных заболеваний (основана на цитогенетическом и молекулярном анализе амниоцитов);

- амниоредукция (при многоводии);
- интраамниальное введение препаратов для прерывания беременности во II триместре;
- оценка состояния плода во II и III триместрах беременности: степень тяжести гемолитической болезни плода (ГБП), зрелость сурфактанта легких, диагностика внутриутробной инфекции;
- фетотерапия и фетохирургия.

К противопоказаниям относят острый процесс или обострение хронического воспаления любой локализации.

Перед процедурой пациентку информируют о показаниях, технике выполнения, возможном риске амниоцентеза, получают информированное согласие на его проведение.

При подготовке к амниоцентезу (до начала процедуры) обязательно выполняют УЗИ для определения количества плодов, их жизнеспособности, уточнения срока беременности, локализации плаценты, объема вод, наличия анатомических особенностей, влияющих на проведение процедуры. Производят стандартную обработку операционного поля.

С целью пренатальной диагностики амниоцентез обычно проводят в 16–20 нед беременности. При других показаниях возможно проведение на любом сроке. Как правило, процедура проводится под местной проводниковой анестезией.

Техника операции

Под контролем УЗИ выбирают место пункции. Пункцию предпочтительно проводить внеплацентарно, в свободном от петель пуповины наибольшем кармане амниотической жидкости. В случае необходимости введения иглы трансплацентарно выбирают наиболее тонкий участок плаценты, не имеющий расширенных межворсинчатых пространств. Амниоцентез проводят с помощью игл, имеющих диаметр 18–22 G. Технически амниоцентез производят методом «свободной руки» или с использованием пункционного адаптера, помещенного на конвексный абдоминальный датчик. Его использование позволяет контролировать траекторию движения и глубину погружении пункционной иглы с помощью трассы на экране монитора. Убедившись в том, что игла после пункции расположена в полости плодного пузыря, из нее извлекают мандрен, присоединяют шприц и аспирируют необходимое количество околоплодных вод. После этого в просвет иглы вновь помещают мандрен и удаляют ее из полости.

По окончании процедуры пробу амниотической жидкости отправляют для необходимого лабораторного анализа. Объем ОВ, необходимый для цитогенетического анализа, составляет 20–25 мл.

После окончания процедуры осуществляют оценку состояния плода (наличие и частоту его сердцебиения). При выполнении амниоцентеза в III триместре беременности рекомендуют мониторное наблюдение за состоянием плода. По показаниям проводят токолитическую терапию, интраоперационную антибиотикопрофилактику и (или) терапию.

Осложнения амниоцентеза:

- преждевременное излитие околоплодных вод (возможно кратковременное подтекание небольшого количества ОВ в течение первых суток после операции в 1–2% случаев);
- отслойка плодных оболочек (возможна при неоднократных пункциях);
- инфицирование (наиболее неблагоприятно инфицирование во II триместре беременности вследствие низкого уровня антибактериальной активности ОВ);
- развитие аллоиммунной цитопении у плода и др.

Кордоцентез

Кордоцентез — инвазивная процедура, в ходе которой производят пункцию сосудов пуповины с целью получения крови для лабораторных исследований или инфузий препаратов крови и (или) лекарственных средств.

Классификация

По технике доступа:

- с использованием пункционного адаптера (использование пункционного адаптера позволяет контролировать траекторию движения и глубину проникновения пункционной иглы с помощью трассы на экране монитора);
- методом «свободной руки».

По технике выполнения кордоцентеза различают одно- и двухигольную методики.

Кордоцентез — метод выбора получения плодового материала у сенсибилизированных по эритроцитарным антигенам беременных.

Показания для проведения кордоцентеза:

- пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний;

- диагностика и оценка степени тяжести заболеваний плода (ГБП, внутриутробных инфекций);
- оценка функционального состояния плода (КОС, биохимические показатели крови, содержание гормонов);
- фетотерапия (инфузий препаратов крови и (или) лекарственных средств).

К противопоказаниям относят острый воспалительный процесс или обострение хронического воспалительного процесса любой локализации, угрожающее или начавшееся прерывание беременности.

Перед процедурой пациентку информируют о показаниях, технике выполнения, возможном риске кордоцентеза, получают информированное согласие на его проведение.

При подготовке к кордоцентезу (до начала процедуры) выполняют УЗИ с целью определения количества плодов, их жизнеспособности, уточнения срока беременности, локализации плаценты, объема ОВ, наличия анатомических особенностей, влияющих на проведение процедуры. Пункцию предпочтительно проводить внеплацентарно. Если иглу необходимо ввести трансплацентарно, выбирают наиболее тонкий участок плаценты, не имеющий расширенных межворсинчатых пространств. Выбор оптимального места предполагаемой пункции вены пуповины — основа успешного проведения манипуляции. Предпочтительно выполнение пункции на свободном участке пуповины, ближе к ее вхождению в плаценту. Перед процедурой производят стандартную обработку операционного поля. В III триместре беременности кордоцентез выполняют под контролем КТГ. Операцию обычно проводят во второй половине беременности. Как правило, процедуру выполняют под местной проводниковой анестезией или без нее.

Операцию проводят с помощью специального пункционного адаптера, присоединенного к конвексному абдоминальному датчику, или техникой «свободной руки» одно- или двухигольным методом.

При двухигольной технике первый этап — пункция амниотической полости (амниоцентез), которую выполняют иглой диаметром 18–20 G. После извлечения мандрена при необходимости к этой игле присоединяют шприц и аспирируют ОВ для последующего лабораторного анализа. Второй этап двухигольной техники — непосредствен-

но пункция вены пуповины. Для этого через просвет первой иглы в амниотическую полость вводят вторую иглу меньшего диаметра (22–25 G), которую подводят к выбранному участку вены пуповины и коротким, толчкообразным движением осуществляют ее пункцию. Расположение конца иглы в просвете сосуда контролируют на экране монитора. К игле присоединяют предварительно гепаринизированный шприц, аспирируют необходимое количество крови плода (обычно 1 мл). Затем иглы в обратной последовательности медленно удаляют из полости матки.

При одноигольной технике кордоцентез выполняют в один этап. После пункции плодного пузыря вену пуповины пунктируют этой же иглой. Из иглы удаляют мандрен, аспирируют кровь плода. После этого в иглу вновь помещают мандрен и удаляют ее из полости матки.

После окончания процедуры осуществляют оценку функционального состояния плода: наличия и частоты сердцебиения. По показаниям назначают токолитическую терапию, интраоперационную антибиотикопрофилактику и (или) терапию.

Совокупный риск развития осложнений не превышает 5%. К наиболее частым из них относят следующие.

- Кровотечение из области пункции пуповины — наиболее частое осложнение кордоцентеза. Возникает в среднем в 50% случаев, продолжается, как правило, не более 1 мин. Для снижения частоты постпункционных кровотечений следует отдавать предпочтение иглам меньшего диаметра. Риск кровотечения увеличивается при пункции артерий пуповины.
- Нарушение функционального состояния плода — частое осложнение кордоцентеза. Риск этого осложнения возрастает с увеличением срока беременности, встречается в 3–12% в III триместре. В большинстве случаев его рассматривают как проявление вазовагального рефлекса в ответ на локальный спазм сосудов пуповины, особенно если место пункции расположено вблизи артерий пуповины. Риск развития брадикардии возрастает при выполнении кордоцентеза по медицинским показаниям на фоне нарушенного функционального состояния плода.
- Прерывание беременности возникает в среднем в 1,4% случаев.
- Гематома пуповины может формироваться в области пункции. Гематомы небольших размеров (в среднем в 17% случаев), как

правило, не влияют на показатели функционального состояния плода. Большие гематомы встречаются редко, могут образовываться после пункции артерий пуповины, чаще на фоне нарушений коагуляции.

- Инфекционные осложнения. Хориоамнионит встречается приблизительно в 1% случаев.
- Развитие аллоиммунной цитопении у плода на фоне сенсибилизации переменной его эритроцитарными антигенами.

РАЗДЕЛ 3

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

С каждым годом накапливаются знания о патогенезе тромбофилических и геморрагических заболеваний и синдромов, однако частота тромбозов и кровотечений в акушерстве остается высокой. В данной главе будут освещены вопросы механизмов гемостаза вне беременности, функционирования системы гемостаза во время беременности в соответствии с принципами общего адаптационного синдрома, а также тромбофилических и геморрагических заболеваний во время беременности.

Глава 6

Основные механизмы гемостаза

Из года в год возрастает научно-практический интерес к проблемам свертывания крови во время беременности в связи с тем, что большинство заболеваний во время беременности и ее осложнений обусловлены или сопровождаются теми или иными нарушениями в системе гемостаза. Так, преэклампсия, HELLP-синдром, эмболия околоплодными водами, отслойка плаценты, антифосфолипидный синдром, плацентарная недостаточность и др. всегда сопровождаются нарушениями в свертывающей системе крови. Некоторые из этих осложнений можно прогнозировать, зная некоторые закономерности изменений и нарушений в функционировании системы гемостаза. А какой врач акушер-гинеколог не сталкивался с массивным кровотечением после родов и его последствиями? Все эти проблемы подталкивают все больше и больше исследователей к разностороннему изучению одной из важных систем, активно участвующей в поддержании гомеостаза в организме.

О значении свертывающей системы говорит факт, что первой реакцией функционирующих систем новорожденного является остановка кровотечения из сосудов пуповины. Остановка кровотечения, сохранение крови в жидком состоянии обеспечивается не отдельными органами, а скоординированными во времени и сопод-

чиненными между собой многими функциональными системами. Исследования в области гемостазиологии проводятся на разных уровнях биологической организации, касаются как частных вопросов системы гемостаза, так и общих межсистемных связей и их взаимного влияния. Для того чтобы понять сущность и физиологическую обоснованность адаптационных изменений в системе гемостаза во время беременности, а также механизм нарушения этих изменений, необходимо ответить на вопросы: что лежит в основе физиологии гемостаза? Какие главные механизмы управляют процессами свертывания? Где расположены регулирующие структуры?

Расшифровка сущности свертывания крови принадлежит А.А. Шмидту и его ученикам (1861–1895). Процесс свертывания крови представляет сложный каскадно-ферментный процесс, наиболее хорошо описанный в монографиях З.С. Баркагана, В.П. Балуды и соавт. и других.

Реализация гемостаза происходит в основном тремя взаимодействующими между собой функционально-структурными компонентами: стенками кровеносных сосудов, клетками крови и плазменными ферментными системами (свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой и др.). Свертывание крови можно условно разделить на первичный и вторичный гемостаз. Первичный заключается в быстром, в течение нескольких минут, формировании тромбоцитарных сгустков в месте повреждения сосуда. Вторичный гемостаз состоит в образовании фибрина, обусловлен реакциями коагуляции и требует более продолжительного времени. В процессе этих реакций фибриновые нити скрепляют агрегаты тромбоцитов, образовавшиеся при первичном гемостазе.

Эндотелиальная выстилка сосудов взрослого человека состоит примерно из $1–6\times10^{13}$ клеток, весит примерно 1 кг и покрывает площадь приблизительно от 1 до 7 м^2. Многообразие функций эндотелия осуществляется через мембранные рецепторы для ряда молекул протеинов (факторы роста, коагулянты и антикоагулянты), некоторых метаболитов (оксид азота, серотонин) и гормонов (эндотелин-1). Эндотелий, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, обладает высокой тромборезистентностью и взаимодействует со всеми другими звеньями гемостаза, особенно с тромбоцитами. К основным функциям эндотелия относят образование ингибитора агрегации тромбоцитов (простациклина), продукцию тканевого активатора фибринолиза, создание антикоагуляционного потенциала на границе кровь–ткань, удаление из кровотока активированных

факторов свертывания крови, а также выработку специфического вазодилататора (оксид азота) и вазоконстриктора (эндотелин). Основными маркерами эндотелиальной функции являются тромбомодулин, фактор Виллебранда и ангиотензинпревращающий фермент (АПФ).

Тромбомодулин (ТМ) — клеточный рецептор для тромбина. ТМ принимает участие в реализации такого важного феномена, как «тромбиновый парадокс». Обнаружено, что при активации свертывающей системы крови значительная часть тромбина связывается с ТМ и утрачивает способность вызывать образование фибрина, а также активировать фактор XIII. ТМ в качестве кофактора тромбинзависимой активации протеина С предотвращает опосредуемое тромбином расщепление фибриногена, активацию тромбоцитов, фактора V или фактора XIII и инактивацию протеина S. При этом заблокированный тромбомодулином сосудистой стенки тромбин может активировать систему антикоагулянтов — протеинов С и S, вызывая через них активацию фибринолиза.

Фактор Виллебранда присутствует в плазме, мегакариоцитах, тромбоцитах и в тельцах Вейбеля–Паладе эндотелиальных клеток. Субэндотелиальное депо фактора Виллебранда обеспечивает эффективную адгезию тромбоцитов и гемостаз при повреждении эндотелия сосудов. Так, выявлена способность индуцировать продукцию фактора Виллебранда в культуре эндотелия IgG-фракция при антифосфолипидном синдроме. При многих заболеваниях, сопровождающихся острым или хроническим повреждением эндотелия, например при преэклампсии, уровень фактора Виллебранда в крови значительно повышается (маркер эндотелиальной дисфункции).

АПФ синтезируется в основном эндотелием, особенно в сосудах легких, где он участвует в образовании ангиотензина II. Таким образом, повреждение стенок сосудов, в частности эндотелия при преэклампсии, первичном антифосфолипидном синдроме, других аутоиммунных заболеваниях, способствует активации свертывания крови и тромбоцитарного гемостаза.

Из клеток крови наиболее активное участие в образовании тромба принимают тромбоциты. Тромбоциты образуются в результате фрагментации мегакариоцитов — клеток костного мозга. В норме лишь незначительная их часть участвует в процессе гемостаза, подавляющаяся же часть тромбоцитов циркулирует в крови до тех пор, пока не постареет, а затем удаляется фагоцитами. Количество тромбоцитов в норме в крови составляет $150–450\times10^9$/л.

Первичный гемостаз представлен тремя основными этапами:

- адгезия тромбоцитов (рис. 6-1);
- высвобождение гранул;
- агрегация тромбоцитов (рис. 6-2).

После повреждения сосуда происходит его спазм и развивается цепь последовательных реакций, которые приводят к образованию тромбоцитарной пробки. Вначале происходит адгезия (прилипание) тромбоцитов к коллагену и другим субэндотелиальным структурам. Фактор Виллебранда (vWF) выступает в роли посредника между коллагеном и рецептором тромбоцита — гликопротеина Ib (см. рис. 6-1).

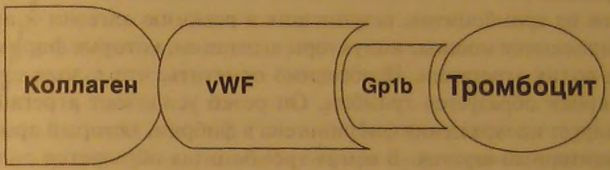


Рис. 6-1. I этап первичного гемостаза: адгезия тромбоцитов

Нарушения гемостаза могут проявляться уже на стадии адгезии. Так, возможны нарушение функции тромбоцитарных рецепторов, снижение концентрации или нарушение функциональной активности фактора Виллебранда. При нарушении функции рецептора гликопротеина Ib возникает синдром Бернара–Сулье, а при снижении концентрации фактора Виллебранда — болезнь Виллебранда. Одна из двух субъединиц мембранного гликопротеина I — Ia является рецептором фактора Виллебранда и необходима для адгезии, IIb необходима для тромбин-агрегации.

Далее на II этапе первичного гемостаза из адгезированных тромбоцитов выделяется АДФ, под действием которого тромбоциты присоединяются друг к другу. Кроме АДФ, существуют и другие индукторы агрегации. К первичным индукторам относятся коллаген, тромбин и катехоламины, к вторичным — АДФ, тромбоксан A_2 и серотонин.

Индукторы приводят к изменению формы тромбоцита. Он приобретает сферическую форму, появляются псевдоподии, в результате образуются фибриногеновые мосты между тромбоцитами. Происходит первичная агрегация (III этап), которая является обратимой (см. рис. 6-2).

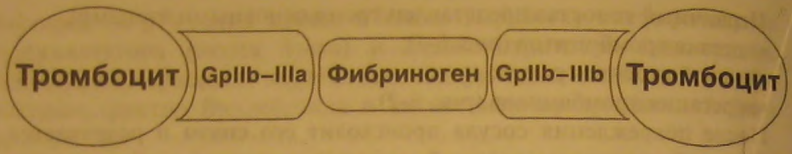


Рис. 6-2. III этап первичного гемостаза: агрегация тромбоцитов

Основные причины нарушений этой стадии связаны со снижением рецептора гликопротеина IIb—IIIa (тромбостения Гланцмана) или отсутствие фибриногена (врожденная афибриногенемия — редкое заболевание).

Далее из тромбоцитов, вступивших в реакцию адгезии и агрегации, выделяются мощные индукторы агрегации, которые формируют вторую волну агрегации. Необходимо отметить, что в зоне свертывания крови образуется тромбин. Он резко усиливает агрегацию и стимулирует превращение фибриногена в фибрин, который армирует тромбоцитарный сгусток. В самих тромбоцитах образуется сильный индуктор агрегации тромбоксан A_2, ему противостоит мощный антиагрегант и вазодилятатор простациклин.

Исследование тромбоцитарной функции проводят с помощью агрегатограмм при воздействии различных индукторов агрегации. На рис. 6-3 представлена двойная волна агрегации под воздействием малых доз адреналина. Первая волна (*1*) образуется под воздействием самого индуктора агрегации извне, вторая волна (*2*) обусловлена реакцией высвобождения собственных агонистов, содержащихся в гранулах тромбоцитов.

Дальнейший этап свертывания называется вторичным гемостазом. Сущность его заключается в формировании фибриновых сгустков, обеспечивающих большую плотность и закрепление тромбов в поврежденных сосудах. Данный процесс условно можно разделить на два этапа. Первый этап — формирование тромбина из его предшественника протромбина — наиболее сложная и многоступенчатая реакция, представляющая ферментативный каскад, в котором принимают участие 12 факторов свертывания. В результате образуется протромбиназа. Последняя, отщепляя от протромбина фрагменты 1+2, образует тромбин. Таким образом, уровень фрагментов 1+2 является маркером образовавшегося тромбина.

На втором, заключительном, этапе свертывания тромбин отщепляет от фибриногена четыре пептида, образуя четыре свободные связи, с помощью которых и формируются волокна фибрина.

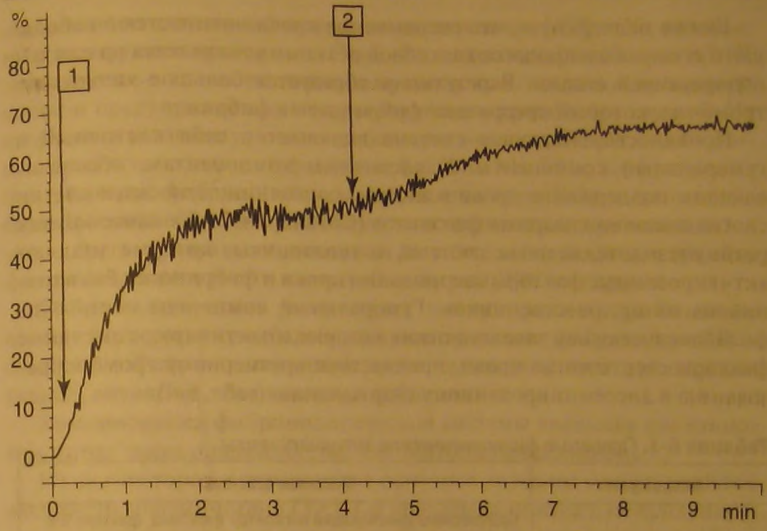


Рис. 6-3. Двухфазная необратимая агрегация (I тип), индуцированная адреналином (1×10^{-7} М)

Для запуска процесса свертывания крови существует два пути: внешний и внутренний. Пусковым механизмом внутреннего пути свертывания служит контакт клеток крови с субэндотелием (в основном коллагеном) и другими компонентами соединительной ткани при повреждении кровеносных сосудов. Инициирующий механизм внешнего пути заключается в поступлении в кровь тканевого тромбопластина, который содержится в тканях головного мозга, легких, в меньших количествах в почках и селезенке. Наибольшее количество тромбопластина содержится в тканях плаценты и децидуальных оболочек, что является важным фактором для остановки кровотечения после отделения плаценты. Внешний и внутренний путь свертывания крови не изолированы друг от друга, существуют так называемые «мосты» между ними. Комплекс факторов XIIa-калликреин-ВМК ускоряет активацию фактора VII, который в свою очередь ускоряет активацию фактора IX.

Описанный каскадный ферментативный механизм свертывания крови происходит на фосфолипидах мембран тромбоцитов, а также эритроцитов и некоторых других клеток.

Важно подчеркнуть, что свертывание крови начинается с небольшого стимула и в процессе каскадной реакции усиливается на каждой последующей стадии. В результате образуется большое количество тромбина, который превращает фибриноген в фибрин.

Противосвертывающая система включает в себя клеточный и гуморальный компоненты. К клеточным компонентам, обеспечивающим поддержание крови в жидком состоянии, относятся клетки системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), ранее обозначаемой как ретикулоэндотелиальная система, и гепатоциты, которые удаляют активированные факторы свертывания крови и фибриноген без влияния на их предшественников. Гуморальный компонент состоит из физиологических антикоагулянтов, которые инактивируют активные факторы свертывания крови, препятствуя чрезмерному тромбообразованию и диссеминированному свертыванию (табл. 6-1).

Таблица 6-1. Основные физиологические антикоагулянты

Антикоагулянт	Механизм действия
Антитромбин III	Прогрессивно действующий ингибитор тромбина, фактора X и в меньшей степени других ферментных факторов свертывания, плазменный кофактор гепарина
Гепарин	Сульфатированный полисахарид, образующий комплексы с АТ III, переводящий последний в быстродействующий антикоагулянт
Кофактор гепарина II	Слабый антикоагулянт, действие которого выявляется в присутствии гепарина после удаления из плазмы АТ III
Протеин С	Витамин К-зависимая серинамидаза, инактивирующая факторы VIIIa и Va; эндогенный активатор плазминогена. Активируется комплексом «тромбомодулин–тромбин»
Протеин S	Витамин К-зависимый кофактор протеина С
Ингибитор тканевого пути свертывания (TFPI)	Ингибитор комплекса «тканевый фактор–фактор VIIa–фактор Xa–Ca»
Антитромбопластины α2-макроглобулин	Ингибиторы комплекса факторов III-VIIa. Слабый ингибитор тромбина, плазмина, калликреина
α2-Антитрипсин I	Ингибитор тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa, плазмина
Ингибитор комплемента I (Анти-CI)	То же

Естественные антикоагулянты подразделяются на первичные, синтезируемые в организме, и вторичные, образующиеся в процессе свертывания и фибринолиза. Первичные антикоагулянты представлены в основном антитромбином III (АТ III), протеинами С и S (см. табл. 6-1). АТ III инактивирует тромбин и все предшествующие его

образованию активные факторы, за исключением VIIIa и Va, которые инактивируются протеинами С и S. Физиологическое действие АТ III заключается в уравновешивании процессов активации свертывания крови и предупреждении внутрисосудистого тромбообразования. Из вторичных антикоагулянтов наибольшее значение имеют отработанные продукты активации факторов: факторы XIa, VIIa, Va, фрагменты протромбина, фибринопептиды, отщепляемые от фибриногена тромбином, а также ПДФ/Ф. Уменьшение естественных антикоагулянтов может быть в результате снижения их синтеза (врожденные тромбофилии) или в результате их потребления при ДВС-синдроме.

Фибринолитическое звено играет важную роль в тромболизисе, препятствуя росту тромба, обеспечивает удаление фибрина при ДВС-синдроме. Фибринолитическое звено также участвует в репарации тканей, овуляции, имплантации эмбриона.

Компонентами фибринолитической системы являются плазминоген, активаторы плазминогена, ингибиторы плазминогена.

Из активаторов плазминогена основное значение имеют тканевой активатор плазминогена (ТАП) и урокиназа (последняя продуцируется в юкстагломерулярном аппарате почек). В результате их работы образуется плазмин.

Урокиназа — трипсинподобная протеаза, своему названию обязана тем, что была выделена из мочи. Динамика образования двухцепочечной урокиназы и плазмина состоит из трех последовательных этапов:

- активации плазминогена одноцепочечной урокиназой;
- превращения образующимся плазмином одноцепочечной урокиназы в двухцепочечную;
- активации плазминогена двухцепочечной урокиназой.

Также под влиянием урокиназы происходит очищение почечных клубочков от фибриновых сгустков.

Все ткани, за исключением печени, содержат тканевой активатор плазминогена (ТАП), но наибольшая его концентрация представлена в матке, надпочечнике и щитовидной железе. По данным В.П. Скипетрова, наибольшей фибринолитической активностью обладают экстракты маточных труб, миометрия, легких, лимфоузлов. Эндотелий артерий и вен служит основным источником ТАП, находящегося в мембранной фракции клетки. Содержание ТАП в венозном русле выше, чем в артериальном, что, по-видимому, является необходимой приспособительной реакцией, связанной с гемореологией в венах.

ТАП представлен в двух формах: нативного одноцепочечного фермента и двухцепочечного фермента, полученного при протеолитическом расщеплении плазмина. Обе формы ТАП участвуют в фибринолизе в одинаковой степени. Эти активаторы нейтрализуются так называемыми ингибиторами активации плазминогена (ИАП).

Выделяют две группы физиологических ингибиторов фибринолиза: антиактиваторы, тормозящие активацию плазминогена (I и II типа), антиплазмины, ингибирующие действие плазмина.

Из ингибиторов активации плазминогена (ИАП) наибольшее значение во время беременности приобретает плацентарный тип ингибитора (ИАП-2), уровень которого увеличивается в 25 раз по сравнению с небеременными женщинами. Концентрация другого ингибитора (ИАП-1), наиболее важного ингибитора вне беременности, который образуется эндотелием сосудов и присутствует в плазме и тромбоцитах, также увеличивается с 25-й недели беременности. Его уровень возрастает в 3 раза к концу беременности.

Таким образом, система гемостаза представлена двумя контролирующими друг друга системами: свертывающей и противосвертывающей (антикоагулянты и фибринолитическое звено).

Функционирование системы гемостаза как одного из звена общего гомеостаза

Систему свертывания крови нельзя рассматривать как отдельно функционирующую систему. В данной главе сопоставлены изменения в системы гемостаза в зависимости от влияния эндокринной, нервной, иммунной, калликреин-кининовой систем.

Беременность представляет собой состояние, когда параметры гомеостаза, существующие у небеременных, меняются (адаптируются) к новым изменившимся условиям в связи с появлением фетоплацентарного комплекса. Г. Селье рассматривал физиологию и патологию беременности как стадии «общего адаптационного синдрома», согласно которой физиологическая беременность с первых дней сопровождается комплексом динамических системных адаптационных процессов в организме беременной, направленных на поддержание гомеостаза в новых изменившихся условиях.

Изменения гомеостаза во время беременности через высшие регуляторные механизмы активируют системы, ответственные за адаптацию. Адаптивные реакции развиваются во всех системах и органах и обусловливают ряд функциональных перестроек на клеточном, тка-

невом, органном уровнях в сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, иммунной системах беременной женщины, в том числе и в системе гемостаза.

Применив системный подход к анализу функций системы свертывания крови и фибринолиза, О.К. Гаврилов сформулировал концепцию о функционировании системы регуляции агрегатного состояния крови (система РАСК), отнеся к ней центральные органы (костный мозг, печень, селезенка), периферические образования (тучные клетки, эндотелий и другие слои сосудистой стенки, а также клетки крови), местные регуляторные системы (рефлексогенные зоны сосудов с хеморецепторами, сердце, легкие, почки) и центральные регуляторы (кора, подкорковые структуры, вегетативная нервная система, железы внутренней секреции). Он показал, что система РАСК объединяет иерархию подсистем, которые контактируют на уровне результатов действия с каждой из подсистем предыдущего уровня. Это сопоставление показывает, что система РАСК и является системой регуляции гемостаза как частного случая гомеостаза. Понятие регуляции предполагает не только простое влияние одного фактора на другой, а их обязательное взаимодействие с наличием обратной связи. Только такой механизм может связать в единое целое все звенья регуляции системы свертывания крови и фибринолиза.

Центральными регуляторами системы гемостаза являются кора, подкорковые структуры, вегетативная нервная система, железы внутренней секреции. Влияние коры головного мозга на свертывающую систему свертывания показано в работах А.А. Маркосяна. Установлено, что можно выработать условный рефлекс на сочетание условного раздражителя (метроном) с безусловным (болевое раздражение, химические агенты), при этом развивается как гипо-, так и гиперкоагуляция в зависимости от вида раздражителя.

Анализ данных литературы показывает, что роль нейрогуморальной системы в регуляции РАСК и сдвиги в гуморальном ее звене нередко описываются параллельно и не связываются в единый регуляторный процесс. Однако совершенно очевидно, что эти сдвиги не могут существовать параллельно, они обязательно должны быть связаны причинно-следственными взаимоотношениями. В механизме этих процессов участвуют все звенья системы РАСК, которые реализуют свое действие по принципу авторегуляции с наличием прямых и обратных связей.

Для оценки функционального состояния системы гемостаза недостаточно изучать лишь ее плазменный и сосудистый компоненты, при

этом необходимо проводить исследование и факторов нейрогуморальной регуляции. Установлено, что повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к увеличению числа тромбоцитов, сопровождается усилением адгезии и агрегации тромбоцитов, ускорением свертывания крови, повышением концентрации протромбина и активацией фибринолиза. На примере ожоговой болезни с развитием ДВС-синдрома и на примере экспериментально созданного ДВС-синдрома путем введения гетерокрови белым крысам изучена взаимосвязь между нервной и эндокринной системами и показателями функционального состояния системы гемостаза. Показано, что в фазе гиперкоагуляции ДВС-синдрома функция симпатической системы повышается, а в фазе гипокоагуляции понижается. Обнаружена зависимость между тяжестью ожоговой болезни и сдвигами в симпатико-адреналовой системе. У больных, получавших литический коктейль (нейроплегические и ганглиолитические средства), с одной стороны, уменьшалось содержание катехоламинов, а с другой — нормализовывалось состояние свертывающей системы крови. Во время беременности увеличивается концентрация адреналина — сильного стимулятора свертывания крови и агрегации тромбоцитов. Механизм его действия опосредован через α-адренорецепторы, находящиеся на поверхности тромбоцитов.

Автономная нервная система осуществляет координирующую функцию и обеспечивает реализацию компенсаторно-приспособительных реакций на физические и психические нагрузки, в том числе адекватный уровень адаптационных процессов в системе мать–плацента–плод во время беременности и в родах. С.В. Сурина показала взаимосвязь между вегетативной регуляцией сердечного ритма и показателями гемостаза у беременных при разной степени тяжести гестоза. При физиологически протекающей беременности доказана положительная корреляция между тромбоцитарным гемостазом и активностью симпатической нервной системы и отрицательная корреляция между тромбоцитарным гемостазом и парасимпатической нервной системой.

Один из механизмов влияния автономной нервной системы на систему гемостаза — наличие на поверхности тромбоцитов адрено-, холино-, гистамино- и серотонинореактивных рецепторных структур. Адреналин и норадреналин индуцируют агрегацию тромбоцитов, активируют фактор Хагемана и запускают образование протромбиназы по внутреннему и внешнему механизмам. В то же время активируется хагеман-зависимый фибринолиз.

Важную роль в регуляции гемостатического потенциала играют железы внутренней секреции. Существует две группы гормонов, влияющих на функциональное состояние системы гемостаза. Первая группа гормонов вызывает гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза. К ней относят АКТГ, соматотропный гормон, экстракты задней доли гипофиза, эпифиза, адреналин, глюкокортикоиды, прогестерон, тестостерон. Вторая группа гормонов вызывает гипокоагуляционный сдвиг, включает тиреотропный гормон, тироксин, инсулин.

При тиреотоксикозе развивается выраженная гипокоагуляция, что приводит к повышенной кровоточивости при операциях на щитовидной железе и обусловлено нарушениями функционального состояния системы свертывания крови и фибринолиза. У больных же с гипотиреозом общая свертывающая активность и уровень фибриногена крови повышены, уровень свободного гепарина и фибринолитической активности крови понижен. Показан параллелизм этих сдвигов со степенью выраженности гипотиреоза и давностью заболевания.

На основные параметры системы гемостаза влияние оказывают также и гормоны надпочечников. При одно- и двусторонней адреналэктомии развивается гипокоагуляция. При экспериментальной гиперфункции надпочечников возникает состояние гиперкоагуляции: укорачивается время свертывания крови, снижается уровень эндогенного гепарина, угнетается фибринолитическая активность, увеличивается концентрация факторов VII и IX, тромбоцитарных факторов, фибриногена. Клинические наблюдения за больными с повышенной функцией коры надпочечников также свидетельствуют о развитии гиперкоагуляции.

Исследование молекулярных механизмов действия стероидных гормонов показало, что стероиды вызывают повышение активности факторов II, V, VII, XIII, а также тромбопластической активности микросомальной фракции печени. Стероиды влияют на стадию транскрипции генетической информации с ДНК на информационную РНК.

Во время беременности основными гормонами, влияющими на свертывающую систему, являются эстрогены и прогестерон. N. Sattar предположил, что состояние гиперкоагуляции, возникающее во время беременности, может быть вызвано повышением эстрадиола и липидов крови. Обнаружена положительная связь между повышением фактора VII, ПАИ, ТАП и Д-димера и повышением эстрадиола и триглицеридов. В эксперименте на беременных обезьянах показано, что

повышение концентрации фибриногена происходит за счет увеличения его синтеза, необходимость которого вызвана утилизацией белка в плаценте. Также увеличение содержания фибриногена связано с гормональными изменениями во время беременности, особенно при высоком уровне эстрогенов. Эстрогены усиливают синтез фибриногена в печени, а также повышают уровень факторов VIII, IX, X, XII.

Во время беременности увеличение содержания некоторых гуморальных факторов (эстрогенов, адреналина, АДФ, простагландинов) оказывает влияние на функциональное состояние тромбоцитов, усиливая их чувствительность к стимуляторам агрегации. В конце физиологически протекающей беременности под влиянием эстрогенов повышается чувствительность тромбоцитов к специфическим индукторам агрегации, в результате повышается АДФ- и адреналин-индуцированная агрегация, что играет важную роль в генезе гиперкоагуляции во время беременности.

С начала I триместра физиологически протекающей беременности снижается синтез простациклина. Он увеличивается под воздействием эстрогенов, в то время как прогестерон в значительной степени тормозит его синтез. Периферические регуляторные системы представлены рефлексогенными зонами сосудов с хеморецепторами, к ним относят также сердце, легкие, почки. Легкие — основной источник синтеза простациклина, откуда он выделяется в кровь и функционирует как циркулирующий гормон. Таким образом, после прохождения крови через малый круг кровообращения возникает более выраженная дезагрегация тромбоцитарных агрегатов.

Особое место в сложной регуляторной системе принадлежит почкам в силу того, что они обладают как экскреторной, так и секреторной функцией в отношении ряда факторов свертывания. Участие почек в регуляции гемостаза осуществляется двумя путями: экскрецией субстанций, обладающих коагулянтными и антикоагулянтными свойствами, а также путем синтеза урокиназы, синтеза и (или) депонирования кислых мукополисахаридов, проявляющих антикоагулянтные свойства. Почки принимают активное участие в обмене гепарина. Почечная ткань секретирует и депонирует гепарин и гепариноподобные вещества, наибольшее их содержание обнаружено в мозговом слое почки.

К системе РАСК относятся центральные органы и периферические образования. Центральные органы — это костный мозг, печень, селезенка. Костный мозг служит источником синтеза мегакариоцитов, которые образуются в нем после нескольких циклов хромосомной

дупликации без деления цитоплазмы. После выхода из костного мозга в кровоток примерно 1/3 тромбоцитов погибает (секвестируется) в селезенке, в то время как другие 2/3 циркулируют в течение 7–10 дней. Повреждение или нарушение пролиферации стволовых клеток в костном мозге часто ведет к развитию тромбоцитопений. В этих случаях обычно повреждаются и другие клоны кроветворных клеток, поэтому такие тромбоцитопении сопровождаются анемией и лейкопенией. Известны и такие редкие аномалии костного мозга, как тромбоцитопения на фоне отсутствия лучевой кости (TAR-синдром), когда избирательно снижается синтез мегакариоцитов.

Селезенка также играет важную роль в регулировании уровня тромбоцитов. После спленэктомии количество тромбоцитов в среднем увеличивается на 30%. При увеличении селезенки повышается количество разрушаемых тромбоцитов, а общее их количество в крови снижается.

В механизме процесса свертывания крови существенная роль принадлежит печени — органу, в котором происходит синтез целого ряда акселераторов и ингибиторов системы гемокоагуляции. Печень продуцирует антитромбин III, протеины С и S, служит местом очистки активированных факторов коагуляции и фибринолитических ферментов. В связи с этим при болезнях печени развивается как гиперсвертываемость, так и предрасположенность к развитию ДВС-синдрома и системного фибринолиза. Между тестами, определяющими функциональное состояние печени (холинэстераза, альбумин, преальбумин, трансаминазы, γ-глобулины и др.), и показателями, отражающими состояние факторов системы свертывания крови, установлены прямые коррелятивные взаимоотношения.

Из периферических образований системы РАСК наиболее важную роль играют тучные клетки, эндотелий и другие слои сосудистой стенки, а также клетки крови. В последние годы происходит интенсивное изучение взаимоотношений системы гемостаза и системы мононуклеарных фагоцитов. К этой системе относят клеточные популяции от монобластов до моноцитов и тканевые макрофаги. Установлено, что поверхность мононуклеарных фагоцитов является местом взаимодействия клеточных и плазменных факторов свертывания и их активации, в то время как раньше считались такими источниками только тромбоциты и поврежденные эритроциты. Особенно эта функция важна в очагах инфекционного и иммунного воспаления, где формируется барьер из этих клеток и фибрина. Выявлено, что моноциты — единственные клетки крови, способные синтезировать большое

количество тромбопластина под влиянием эндотоксина, иммунных комплексов, вирусов, биологически активных аминов (гистамин, серотонин), фибрина, а также в процессе фагоцитоза, адгезии и распластывания тромбоцитов. С другой стороны, оседлые макрофаги печени, селезенки, лимфатических узлов и других органов не только осуществляют клиренс тромбопластина и тромбина, но и удаляют из кровотока избыток тромбоцитов и фибрина. Степень внутрисосудистого микротромбирования при синдроме ДВС определяется в большей мере функциональным состоянием системы мононуклеарных фагоцитов.

Между системами гемостаза и иммунитета существует непосредственная связь. Эти две системы составляют единую гуморальную защитную систему организма, функцией которой, с одной стороны, является борьба за чистоту генетического кода и предупреждение различных заболеваний, с другой — сохранение жидкого состояния крови при циркуляции и остановка кровотечения в случае повреждения сосудистого русла.

Состояние системы гемостаза взаимосвязано и со степенью выраженности анемии беременных. Так, по данным М.А. Репиной, даже при нетяжелых формах анемии, с концентрацией гемоглобина не менее 90 г/л, возникает гипокоагуляция. По мере снижения концентрации гемоглобина тяжесть гипокоагуляционных нарушений усугубляется с последующим срывом компенсации и переходом в хроническую форму ДВС-синдрома при самых тяжелых формах анемии. Показана роль эритроцитов в создании гиперкоагуляционного состояния при преэклампсии. При сравнении коагуляционного потенциала в цельной крови, богатой тромбоцитами плазмы (без эритроцитов), и бестромбоцитарной плазмы у женщин с преэклампсией и с нормально протекающей беременностью только в цельной крови время свертывания у беременных с преэклампсией было короче. В плазме, богатой тромбоцитами, время свертывания не отличалось.

Простагландины (ПГ) локализуются на мембране клеток и в качестве молекулярных биорегуляторов трансформируют влияние медиаторов, гормонов, ферментов в их действии на метаболизм. ПГ реализуют свое действие через нейрогуморальную систему. Они стимулируют образование всех гипоталамо-гипофизарных рилизинг-факторов в периферических железах внутренней секреции, имитируют действие соответствующего тропного гормона гипофиза. Функция ПГ строго специфична, поэтому различные ПГ могут оказывать диаметрально противоположное действие.

Точкой приложения ПГ служат все звенья гемостаза. Простациклин, синтезированный в сосудистой стенке, является самым активным из всех известных в настоящее время ингибитором агрегации, а тромбоксан, образуемый тромбоцитами, — самым сильным стимулятором агрегации. Баланс между этими двумя соединениями играет важную роль в регуляции агрегатного состояния крови.

Следует остановиться на связи коагуляционных свойств крови с реологическими параметрами кровотока. Показана связь между повышением вязкости крови, усилением агрегации форменных элементов и степенью снижения кровотока в плаценте при плацентарной недостаточности.

В основе развития плацентарной недостаточности наиболее важную роль играет нарушение реологических и коагуляционных свойств крови в системе мать–плацента–плод. Изменение реологических свойств идет параллельно с нарушениями свертывающей системы, в результате чего образуется порочный круг с положительной обратной связью. Вязкость крови и агегационная активность эритроцитов и тромбоцитов в значительной мере зависят от вязкости плазмы, которая в первую очередь обусловлена уровнем фибриногена. Также на вязкость плазмы влияют глобулины, иммуноглобулины, а также тромбин. Соотношение концентрации альбумина к глобулинам, а также к фибриногену является основным показателем суспензионной стабильности крови и фактора, определяющего реологическое отклонение от нормы. Гиперволемическая гемодилюция выполняет функцию как уменьшение потери гемоглобина при кровопотери в родах, так и улучшение реологии за счет разбавления крови. В табл. 6.2 показано, за счет чего и как изменяются реологические свойства крови во время беременности. С одной стороны, увеличивается концентрация факторов свертывания, продуктов фибринолиза, иммуноглобулинов, с другой стороны, снижается концентрация гемоглобина. Общее же содержание белков во время беременности снижается.

Однако нельзя рассматривать реологические свойства крови как простую сумму всех белков, липопротеинов и т.д. Во-первых, все они по-разному влияют на реологические свойства крови. Концентрация ПДФ/Ф в меньшей степени, чем содержание фибриногена, влияет на вязкость крови, резко усиливая агрегацию эритроцитов. Во время беременности отношение альбуминов к глобулинам снижается с 2,69 вне беременности до 1,3, что, несомненно, оказывает неблагоприятное влияние на вязкость плазмы. Несмотря на относительное уменьшение концентрации белков во время беременности, уменьшение

отношения альбуминов к глобулинам в 2 раза, вязкость крови повышается. Иммуноглобулины специфически реагируют с клеточными рецепторами и обладают большой способностью агглютинировать эритроциты (см. табл. 6-2).

Вторым наиболее существенным глобулином, принимающим наиболее активное участие в регуляции вязкости крови, является фибриноген.

Таблица 6-2. Содержание основных белков, влияющих на вязкость крови у небеременных и беременных женщин

Небеременные	Беременные
Фибриноген 2–4 г/л	Фибриноген 4–6 г/л к концу беременности (увеличивается на 70%)
Другие факторы свертывания	Неравномерное увеличение других факторов свертывания на 50–100%
Продукты фибринолиза: тромбин-АТ комплекс, ПДФ, РКМФ, фибриноген Б	Увеличение продуктов фибринолиза: тромбин-АТ комплекс, ПДФ, РКМФ, фибриноген Б
Гемоглобин 130–150 г/л	Снижение гемоглобина 110–120 г/л
Белок = альбумины/глобулины = 2,69	Снижение белка = альбумины/глобулины = 1,3
Иммуноглобулины	Повышение иммуноглобулинов

Во-вторых, реологические свойства крови (неньютоновская жидкость) зависят также от скорости и напряжения сдвига. Скорость сдвига показывает относительную скорость движения слоев жидкости, а напряжение сдвига — отношение этой силы к площади. При очень низких скоростях сдвига эритроциты образуют так называемые «монетные столбики», по мере повышения скорости сдвига длина «монетных столбиков» уменьшается вплоть до полного их распада, в результате чего снижается вязкость крови. Для показателей скорости и напряжения сдвига большое значение имеют частота и сила сердечных сокращений. Реологические свойства крови зависят от состояния гемодинамики, нейрогуморальных показателей, состава и биохимических свойств крови. Вязкость крови, на которую влияют концентрация фибриногена, иммуноглобулинов, глобулинов, гемоглобина и др., а также частота и сила сердечных сокращений, гемостазиологические параметры плазмы и гемодинамика играют основную роль в поддержании адекватного кровотока в системе мать–плацента–плод. И если уменьшение относительного количества эритроцитов благоприятно влияет на реологию, то повышение диаметра и среднего

объема эритроцита, снижение деформируемости эритроцита отражаются на основных реологических параметрах кровотока.

При исследовании вязкости крови H. Hamilton показал, что у небеременных женщин она равна 4,61 усл. ед., к 22–25 нед снижается до 3,84 усл. ед., постепенно увеличивается к родам до 4,49 усл. ед. Такая же динамика вязкости крови получена и отечественными учеными Л.С. Персианиновым и В.Н. Демидовым.

Для нормального роста и развития плода необходимы адекватный кровоток и концентрация гемоглобина. Они являются основными факторами, влияющими на транспорт кислорода к тканям плода. Вязкость крови матери и пуповинной крови плода одинаковы. Гематокрит матери из-за физиологической гемодилюции значительно ниже плодового, но концентрация фибриногена матери в 3 раза, а IgM в 5–6 раз выше, чем в пуповинной крови. Таким образом, вязкость крови матери и плода находятся в динамическом и сбалансированном равновесии. Вопрос, как отражается повышение вязкости крови плода на показателях вязкости крови матери и наоборот, достаточно интересен. Содержание фибриногена и IgM в крови плода очень низкое (в отличие от инфицированных плодов). Поэтому при внутриутробном инфицировании помимо специфического воздействия бактериальной инфекции изменяются реологические свойства крови плода, что сопровождается ухудшением микроциркуляции в системе плацента–плод.

Система гемостаза — одно из звеньев системы гомеостаза — регулируется сложными местными и центральными регуляторными механизмами, в том числе центральными органами, периферическими образованиями. Они испытывают не только простое влияние одного фактора на другой, но и их обязательное взаимодействие с наличием обратной связи. Только такой механизм может связать в единое целое все звенья регуляции системы свертывания крови и фибринолиза. Во время беременности при изменившихся параметрах гомеостаза происходят определенные адаптационные изменения в системе гемостаза. Наибольшее влияние на систему свертывания крови во время беременности, несомненно, имеют гормоны фетоплацентарного комплекса.

Плацента как специфический регулятор гемостаза матери

Плацента — уникальный регулятор гемостаза во время беременности. Регуляция гемостаза вне беременности осуществляется в основном нервно-гуморальным путем. Во время беременности этих механизмов

недостаточно, регулятором гемостаза становится плацента. Среди так называемых парадоксов беременности заслуживает особого внимания гемореологическая ситуация, когда артериальная кровь матери из многочисленных устьев маточно-плацентарных артерий матки покидает собственную сосудистую систему и омывает чужеродную в антигенном отношении эпителиальную поверхность ворсин плаценты. Из межворсинчатого пространства кровь возвращается через венозные коллекторы матки в кровеносную систему матери. Почему в этих необычных условиях не происходит пристеночного свертывания материнской крови? Ответ один: эпителиальный покров ворсин должен обладать специальными механизмами, предотвращающими тромбообразование в межворсинчатом пространстве и сосудистой системе матери. До сих пор новые сведения о плаценте как регуляторе гемостаза в системе мать–плацента–плод, как правило, фрагментарны, а объединяющая их концепция отсутствует.

Начиная с имплантации бластоцисты, когда трофобласт инвазирует эндометрий и разрушает стенку капилляров, материнская кровь изливается в лакуны и не сворачивается. В дальнейшем по мере формирования первичных и вторичных ворсин образуется межворсинчатое пространство, в которое уже в большем объеме поступает материнская кровь из аррозированных артериол, а затем из устьев маточно-плацентарных артериол. О факторах, препятствующих свертыванию крови в лакунах и межворсинчатом пространстве, известно пока мало. Предполагают, что под влиянием прогестерона и неясных сигналов бластоцисты в зоне первичной инвазии цитотрофобласта в эндометрий происходит снижение уровня активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, а также уменьшение содержания металлопротеаз в межклеточном матриксе и вазоконстриктора эндотелина (тип I), что в совокупности предотвращает тромбообразование в межворсинчатом пространстве на этапе имплантации и плацентации.

По мере прогрессирования беременности в крови матери происходит усиление коагуляционного потенциала за счет прироста фибриногена, постепенно к концу беременности возникает состояние «гиперсвертываемости» крови. Динамика гемостаза матери соответствует следующим структурным эквивалентам в плаценте.

В процессе развития плаценты общая площадь поверхности ворсин быстро увеличивается: от 0,54 м^2 в 13–16 нед, 2,81 м^2 в 21–24 нед до 11,5 м^2 в конце беременности. Со стороны материнской крови синцитиотрофобласт ворсин выстлан так называемой щеточной кай-

мой. Она представляет собой поверхностный тонкий слой микроворсинок в виде коротких цилиндров или древовидных отростков. Максимальной длины микроворсинки синцитиотрофобласта достигают к 10–12 нед, а затем постепенно укорачиваются. Микроворсинки заключены в особое надклеточное вещество — гликокаликс (постоянный поверхностный компонент всех видов покровного эпителия). В его состав входят гликозаминогликаны, гиалуроновая кислота, гликосфинголипиды, олигосахариды и изомеры сиаловой кислоты. Он имеет большое биохимическое сходство с аналогичной поверхностной выстилкой альвеол легких сурфактантом, но функция гликокаликса на поверхности ворсин плаценты иная. Гликокаликс обеспечивает оптимальное микроокружение для транспортных механизмов, газообмена, предотвращает присоединение иммунологически активных лимфоцитов матери и, главное, создает оптимальные реологические условия для омывающей материнской крови. Гликокаликс и микроворсинки синцитиотрофобласта содержат многочисленные рецепторы к IgG, трансферрину, плазмину, тромбину, гепарину и т.д. Микроворсинки служат также местом наивысшей активности многих мембраносвязанных ферментов, таких как щелочная фосфатаза, 5-нуклеотидаза, нейтральная ариламиназа, сиалилтрансферазы и стероидные сульфатазы.

По аналогии с кровеносными сосудами поверхностная зона ворсин синцитиотрофобласта (гликокаликс, микроворсинки и плацентарные антикоагуляционные факторы) играет роль эндотелия, создавая тем самым целостные и высокоэффективные пути циркуляции материнской крови в межворсинчатом пространстве.

Щеточная кайма и составляющая ее сеть микроворсинок синцитиотрофобласта располагаются на границе внутренней среды матери и плацентарно-фетальных тканей, а форменные элементы материнской крови непосредственно омывают гликокаликс и слой микроворсинок эпителия. В гистотопографическом плане щеточная кайма служит эндотелиальной выстилкой по отношению к материнской крови.

Материнская кровь несет в себе преимущественно гемокоагулирующие факторы, которые реализуются в периферической крови женщины и на уровне эпителиального покрова ворсин. Поскольку плацента не имеет иннервационного аппарата, но обладает адренорецепторами, то главным механизмом, регулирующим реологические свойства крови и адекватный кровоток в системе мать–плацента–плод, служит комплекс уравновешивающих друг друга свертывающих и противосвертывающих агентов.

Наиболее изучены регуляторами сосудистого тонуса и агрегации тромбоцитов простагландины. Простациклин (PGI_2) — наиболее активный метаболит арахидоновой кислоты в сосудистой стенке — является мощным вазодилятатором и ингибитором агрегации тромбоцитов. Тромбоксан A_2 (TxA_2), синтезируемый в основном тромбоцитами, вызывает вазоконстрикцию и активацию агрегации тромбоцитов. Динамический баланс между PGI_2 и TxA_2 контролирует маточно-фетоплацентарный кровоток, регулирует и формирует местные и системные сосудистые реакции.

Тромбоксан синтезируется в системе плотных канальцев, соединенных с внешней оболочкой тромбоцита посредством открытых каналов, TxA_2 действует как ионофор и избирательно транспортирует в плазму Ca^{2+}, который в свою очередь запускает механизмы, ведущие к агрегации тромбоцитов матери и реакциям высвобождения (секреции) физиологически активных тромбоцитарных факторов. Во время беременности происходит последовательное увеличение концентрации TXA_2 в плазме женщины. Иммуногистохимические исследования подтвердили характерную локализацию TXA_2 в плаценте; он отсутствовал в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте эпителиального покрова, но давал иммуноположительную реакцию в фибробластах, клетках Кащенко–Гофбауэра и эндотелиоцитах стромы ворсин, а также в эндотелиоцитах и лейомиоцитах сосудов пуповины и миометрия, т.е. в тех клеточных элементах, которые имеют отношение к регуляции сосудистого тонуса и реологии плацентарно-плодного и маточно-плацентарного кровообращения.

Степень коагулирующих свойств тромбоксана определяется его количественным соотношением с антагонистом простациклином (PGI_2) — мощным вазодилятатором и ингибитором агрегации тромбоцитов. В организме матери он синтезируется главным образом в эндотелиоцитах капиллярной сети альвеол (объясняет известный факт дезагрегирующего действия оттекающей из легких артериальной крови). В межворсинчатом пространстве PGI_2 поступает как циркулирующий простагландин. С помощью иммуногистохимии показано, что простациклин локализуется в тех же местах, где и тромбоксан: в эндотелиальных клетках и лейомиоцитах сосудов ворсин и пуповины, т.е. в том месте, где необходим его вазодилятирующий эффект. Важно подчеркнуть, что синтез PGI_2 и TXA_2 отсутствует в эпителиальном покрове ворсинчатого дерева.

На протяжении беременности продукция простациклина постоянно растет, на что указывает повышение концентрации как его

метаболита в плазме 6 кето-$PGF_{1\alpha}$, так и его метаболитов в моче. Существует согласованная и управляемая связь между продукцией простациклина в пуповине и кровотоком плода. Градиент продукции простациклина на протяжении сосудов пуповины возрастает. Так, в вене и артериях пуповины ближе к плоду выше продукция простациклина, на выходе сосудов из плаценты содержание и синтез простациклина самые минимальные. Увеличивающийся градиент содержания простациклина отражает значительные функциональные изменения продуцирующей функции эндотелия пуповины на протяжении от плаценты к плоду.

При преэклампсии показано нарушение баланса между PGI_2 и TxA_2. Обнаружено уменьшение продукции простациклина в амниотической жидкости, в сосудистой стенке, снижение метаболитов простациклина в моче. Синтез простациклина снижается при преэклампсии и в плаценте. Снижение концентрации кислорода в крови с 95 до 20% значительно снижает синтез простациклина нормальной плацентой.

Тканевой фактор (ТФ) плаценты обладает мощным коагулирующим и агрегационным действием. Известно, что экстракт или взвесь плацентарной ткани в количестве 1 г способны ускорить свертывание 320 л крови. Однако более конкретные свойства ТФ не определены. Вероятно, они сходны с тромбопластином. ТФ состоит из гликопротеина (апопротеин III) с молекулярной массой около 50 кД и фосфолипидов при оптимальном их отношении 1:80, служит кофактором в активации факторов VII и фактора X. При иммуногистохимических исследованиях при нормальной беременности ТФ обнаруживают только в фибробластах стромы ворсин, т.е. на значительном удалении от крови матери. В состав ТФ входят и коллагеновые волокна, которые есть в строме ворсин и являются сильным индуктором агрегации тромбоцитов.

Иными словами, агрегационная способность ТФ в отношении материнской крови реализуется, вероятно, только в местах дефекта эпителиального покрова, когда она непосредственно контактирует с базальным слоем эпителия или с коллагеновыми волокнами стромы ворсин.

В стенках маточно-плацентарных артерий и в отдельных участках межворсинчатого пространства кровь матери соприкасается с массами фибриноида — конечным продуктом трансформации растворимого в крови фибриногена в нерастворимый фибрин. Данный процесс происходит при участии мигрирующего цитотрофобласта.

В результате в межворсинчатом пространстве повышается концентрация фибриногена и факторов свертывания крови.

Омывающая ворсины материнская кровь содержит в себе весомые факторы адгезивности и агрегации тромбоцитов, однако свертывания крови в межворсинчатом пространстве не происходит, поскольку на уровне поверхности ворсин существует противодействующая тромболитическая система, представленная рядом факторов, таких как мембраны щеточной каймы, плацентарный белок (аннексин V), тромбомодулин и оксид азота NO.

Мембраны щеточной каймы, или микровиллезные мембраны (BBMV — Brush Border Membrane Vesicles), напрямую контактируют с материнской кровью и обладают способностью подавлять агрегацию тромбоцитов. Данный эффект связан со снижением активности аденозинфосфата и арахидоновой кислоты, а также с высокой активностью плацентарной щелочной фосфатазы в составе мембраны щеточной каймы. Базальный слой эпителия ворсин, наоборот, не обладает антитромбогенной способностью, что подчеркивает высокую функциональную специализацию мембраны щеточной каймы в отношении подавления агрегации тромбоцитов матери.

Плацентарный белок (PP4), или аннексин V, — Са-зависимый фосфолипидсвязывающий протеин, обладающий антикоагулянтными свойствами *in vivo* и *in vitro*. Он был выделен из плацентарной ткани и получил название PP4. Дальнейшие исследования показали, что аннексин V (современное название) является специфическим белком не только для плаценты, он также присутствует в пуповине, нормальных яичниках и эндометрии. При иммуногистохимическом окрашивании аннексин V локализуется в щеточной кайме, точнее, по краям микроворсинок синцитиотрофобласта. Таким образом, аннексин V занимает идеальную позицию для ингибирования тромбоза при токе материнской крови в межворсинчатом пространстве. *In vitro* аннексин V сохраняет свойства антикоагулянта. Он удлиняет время свертывания основных тест-систем, таких как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), нейтрализует действие факторов свертывания (фактор X, ТФ). Прокоагулянтная стимуляция тканевым фактором или активированными тромбоцитами нейтрализовалась действием аннексина V. Предполагают, что аннексин V, тесно контактирующий с поверхностью фосфолипидов микроворсинок синцитиотрофобласта, предотвращает мембранзависимую активацию коагуляции материнской крови.

В последние годы антитела к аннексину V обнаружены при ряде заболеванияй: системной красной волчанке, ревматоидном артрите, преэклампсии, привычном невынашивании. Считают, что антианнексин V аутоантитела служат причиной тромбозов у этих пациенток, возможно, в результате изменений функции аннексина V.

Тромбомодулин (ТМ) — поверхностно-клеточный гликопротеин, обладающий способностью захватывать из материнской крови тромбин и инактивировать большое его количество (на каждой клетке до 50 000 мест связывания). ТМ с тромбином образует нестойкий комплекс, который активирует протеин С — мощный природный антикоагулянт. Последний в свою очередь ингибирует тромбообразование путем протеолитического расщепления факторов Va и VIIa. При нормальной беременности концентрация протеина С постепенно уменьшается в крови матери.

В экстрактах плаценты человека ТМ был впервые выделен в 1984 г. Иммуногистохимически он локализован в эндотелии плацентарных сосудов и в щеточной кайме синцитиотрофобласта. В I триместре ТМ окрашивал микроворсинки синцитиотрофобласта очагово и гетерогенно, что подтверждалось его низкой концентрацией в гомогенатах ворсин. При доношенном сроке иммуноположительная реакция на ТМ усиливалась, как и его концентрация в гомогенатах. Увеличение концентрации ТМ совпадает с аналогичным приростом плацентарной щелочной фосфатазы — специального маркера микровезикулярных мембран. Установлена также конкуренция ТМ с коагуляционной активностью тканевого фактора.

Оксид азота (NO) в плацентарной ткани был обнаружен L. Myatt в 1991 г. Помимо вазодилятирующего эффекта на плацентарные сосуды, эндотелиальный NO предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов в межворсинчатом пространстве. При иммуногистохимии NO обнаруживают в эндотелии вены и артерии пуповины, в сосудах опорных ворсин. Он отсутствует в эндотелиоцитах капилляров. Показана сильная иммунопозитивная реакция в терминальных ворсинах синцитиотрофобласта, образующих густую сеть в межворсинчатом пространстве. Источником образования NO в этих ворсинах служат мембраны эндоплазматического ретикулума и ядерная оболочка синцитиотрофобласта. Наибольший синтез NO происходит в I триместре беременности. Многие детали противоагрегационного действия NO на тромбоциты матери еще не изучены, поскольку большинство исследователей акцентируют внимание на роли NO в регуляции плацентарного кровотока.

NO уменьшает действие вазоконстрикторов в фетоплацентарной системе. Выделены три формы NO: нейрональная, эндотелиальная и индуцированная. Эндотелиальный синтез NO происходит на ворсинах синцитиотрофобласта и, возможно, предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов в межворсинчатом пространстве. На основании определения активности гисто- и цитохимического маркера синтеза NO (NADPH-d) установлено, что источником образования NO в плаценте является мембрана эндоплазматического ретикулума и ядерная оболочка синцитиотрофобласта.

Во время беременности NO выполняет функции вазодилатации системной циркуляции матери и повышения маточного и фетоплацентарного кровотока в зависимости от потребностей плода. В механизме вазодилатации также участвуют простагландины, гормоны (прогестерон, пролактин и их производные), однако наибольшее значение имеет NO.

Научный интерес представляет определение активности синтеза NO в плаценте, а также содержания его метаболитов в кровотоке как при нормальном течении беременности, так и при ее осложнениях с целью установления их роли в регуляции фетоплацентарного кровотока. Мнения исследователей о степени влияния NO на фетоплацентарный кровоток расходятся. Циркуляция и локальное высвобождение NO приобретает решающее значение в контроле над фетоплацентарной гемодинамикой, что обеспечивает адекватный плацентарный кровоток, питание и оксигенацию плода. NO играет основную роль в регулировании фетоплацентарного сосудистого тонуса и является антиагрегантом тромбоцитов в маточно-плацентарном кровотоке. На поздних сроках беременности в пупочных артерии и вене соответственно 3 и 10% эндотелиальных клеток синтезируют NO. Предполагают, что NO незначительно влияет на пупочный кровоток во время беременности.

Активность синтеза NO значительно ниже в плацентарной площадке матки по сравнению с плацентой. Она одинакова у пациенток с преэклампсией и у здоровых беременных вне зависимости от степени нарушения фетоплацентарного кровотока. Однако активность синтеза NO в плацентарной площадке матки у пациенток с преэклампсией значительно ниже. При исследовании активности синтеза NO в плацентах у женщин с нормальным и сниженным фетоплацентарным кровотоком при преэклампсии и ЗРП обнаружено значительное снижение при нарушении кровотока.

Уровень метаболитов NO в фетоплацентарном, маточно-плацентарном и периферическом кровотоке у беременных с преэклампсией

повышен по сравнению кровотоком у беременных с нормальными цифрами АД. Вероятно, это является компенсаторным механизмом на изменяющийся при преэклампсии фетоплацентарный кровоток. При преэклампсии активность синтеза NO в синцитиотрофобласте значительно повышается, в отличие от контрольной группы, при физиологическом течении беременности.

К регуляторам периферического гемостаза относятся симпласты. Установлено, что во время физиологически протекающей беременности происходит постоянная и массивная миграция отпочковавшихся элементов синцитиотрофобластов (симпластов), содержащих большое количество гранул с высокими концентрациями ХГЧ. Они попадают из межворсинчатого пространства в материнский кровоток, в легочные капилляры и быстро растворяются, не вызывая иммунного воспаления. Легочные эндотелиоциты — мощные регуляторы гемостаза. На их поверхности расположены рецепторы, а в цитоплазме ферментативные системы, обеспечивающие регуляцию гемостаза крови, оттекающей от легких.

А.П. Милованов предложил гипотезу, согласно которой симпласты после попадания в легочные каппиляры влияют на гемостаз матери и осуществляют обратную связь между плацентой и матерью. Существует связь между количеством симпласта в плазме и эндотелиальной ингибиторной активностью. Попадание симпласта в материнский кровоток и присутствие его в значительно большем количестве у беременных с преэкламсией может приводить к эндотелиальной дисфункции и активации коагуляционного потенциала крови матери.

Плацентарный фибриноид — внеклеточное образование, его обнаруживают в любой нормальной или патологической плаценте на всех стадиях беременности. Количество фибриноида в целом не зависит от исхода беременности и состояния новорожденного. В соответствии с последними исследованиями, гистологический термин «фибриноид» объединяет два различных образования, которые отличаются по структуре, расположению и функции. Фибриновый тип фибриноида в большей части состоит из фибрина, а также других факторов свертывания крови матери. Важнейшая функция этого типа фибриноида — адаптация межворсинчатого пространства к оптимальному состоянию кровотока, а также контроль над ростом ворсинчатого дерева плаценты путем покрытия образующихся ветвей ворсин, которые вызывают межворсинчатый стаз или турбулентный ток материнской крови. Данный тип фибриноида замещает дегенеративный синцитиотрофобласт на материнско-плодовой обменной поверхности

и, таким образом, действует как своего рода замещающий барьер. Другой тип фибриноида — матриксный — продукт инвазивных вневорсинчатых трофобластических клеток. Основная его функция заключается в регулировании трофобластической инвазии. В отличие от фибринового матриксный тип не содержит фибрин.

Несмотря на небольшое число публикаций, посвященных плаценте как регулятору гемостаза в системе мать–плацента–плод, представляем обобщающую концепцию баланса гиперсвертываемости материнской крови и нейтрализующих ее плацентарных факторов на уровни поверхности ворсинчатого дерева. Отклонение баланса гемостаза в системе мать–плацента с развитием тромбоза можно проиллюстрировать двумя типичными ситуациями. Первая из них возникает, когда под влиянием ряда факторов (преэклампсия, преждевременная инволюция плаценты и т.д.) возникают многочисленные повреждения эпителиального покрова ворсин плаценты, что приводит к нарушению щеточной каймы, оголению базального слоя и даже стромы ворсин и высвобождению дополнительных плацентарных коагулирующих агентов ($ТхА_2$, ТФ, коллаген). В результате происходит выброс ТФ и дальнейшая активация внешней системы свертывания, а также обнажение коллагена IV типа базального слоя эпителия ворсин. Последний действует как мощный активатор фактора Хагемана и запускает внутренний путь коагуляции материнской крови в межворсинчатом пространстве. Однако существует и противоположная ситуация, при которой происходит компенсаторное отклонение баланса гемостаза в другую сторону — в сторону улучшения реологии в межворсинчатом пространстве.

Другая «дисбалансная» ситуация — отделение плаценты во время физиологических родов. Резкое выключение плацентарных факторов противосвертывающей системы, а также мощный выброс тромбопластина приводит к быстрой активации свертывающих компонентов, о чем свидетельствует уменьшение времени свертывания крови и снижение уровня фибриногена и плазминогена.

Таким образом, на уровне эпителиального покрова ворсинчатого дерева плаценты человека существует мощная противосвертывающая система, которая нейтрализует нарастающее состояние гиперкоагуляции материнской крови по мере развития беременности. По аналогии с кровеносными сосудами поверхностная зона синцитиотрофобласта ворсин (гликокаликс, микроворсинки и плацентарные антикоагуляционные факторы) выполняет роль эндотелия, создавая тем самым

целостные и высокоэффективные пути циркуляции материнской крови в межворсинчатом пространстве.

Антикоагуляционные свойства огромного по площади эпителия ворсин находятся в одном ряду с другими важнейшими функциями плаценты (диффузионные, гормональные и др.) и обеспечивают полноценное антенатальное развитие плода. Расшифровка более тонких механизмов гемостаза в подсистеме мать–плацента приблизит к пониманию патогенеза многих акушерских осложнений, связанных с избыточным или недостаточным тромбообразованием в межворсинчатом пространстве либо с быстрым развитием ДВС-синдрома у беременных.

Таким образом, с одной стороны, плацента регулирует реологические свойства крови и адекватный кровоток в системе мать–плацента–плод с помощью сложного комплекса уравновешивающих друг друга свертывающих и противосвертывающих агентов, с другой стороны, возможно, симпласты, попадающие в легочные капилляры, влияют на гемостаз матери и осуществляют обратную связь между плацентой и матерью.

Глава 7

Адаптация гемостаза

Г. Селье рассматривал физиологию и патологию беременности как стадии «общего адаптационного синдрома». При физиологической беременности с первых дней возникают динамические системные адаптационные процессы в организме, направленные на поддержание гомеостаза.

Изменения гомеостаза во время беременности через высшие регуляторные механизмы активируют системы, ответственные за адаптацию. Адаптивные реакции развиваются во всех системах и органах. В результате происходит ряд функциональных перестроек на клеточном, тканевом, органном уровнях в сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, иммунной системах, в том числе и в системе гемостаза. Остановка кровотечения, сохранение крови в жидком состоянии обеспечивают не отдельные органы, а скоординированные во времени и соподчиненные между собой многие функциональные системы.

Существуют общие закономерности изменения функционального состояния системы гемостаза при различных заболеваниях, сопровождающихся повышением свертывания крови и тромбообразованием или кровотечением. Они были установлены при обследовании больших групп больных с различными по этиологии заболеваниями. Однако тяжесть течения заболевания, сопутствующие патологии, прием лекарственных препаратов могут вводить определенные изменения в эту схему.

Нарушение функционального состояния гемостаза по В.П. Балуде.

- Компенсированный тип. Свертываемость крови повышена, адгезивность и агрегация тромбоцитов повышена или в пределах нормы. Фибринолитическая активность крови повышена. Антитробогенная активность стенки сосудов в пределах нормы. Нормализуется после устранения агента.
- Декомпенсированный тип I степени. Свертываемость крови повышена или нормальная, адгезивность и агрегация тромбоцитов повышена, дезагрегация замедлена, неполная, присутствует внутрисосудистая агрегация тромбоцитов. Фибринолитическая активность крови повышена. Антитромбогенная активность стенки сосудов может быть снижена. После устранения агента нормализуется медленно или не восстанавливается.
- Декомпенсированный тип II степени. Свертываемость крови, адгезивность и агрегация тромбоцитов повышена, дезагрегация отсутствует. Внутрисосудистая агрегация тромбоцитов резко выражена. Фибринолитическая активность крови снижена. Антитромбогенная активность стенки сосудов снижена или отсутствует. Нормализуется только после лечения.

Данную схему нарушения гемостаза можно применить не только к различным заболеваниям вне беременности, но и к физиологии и патологии функционирования гемостаза во время беременности. Так, I тип нарушения гемостаза вне беременности развивается при физиологической адаптации во время беременности. С увеличением срока беременности нарастает и свертываемость крови, только после устранения «агента-беременности» свертывающая система возвращается к норме.

Остается спорным вопрос, может ли происходить снижение фибринолитической активности крови во время беременности. Данный процесс является одним из звеньев патогенеза тромбозов даже у небеременных, у которых отсутствует повышение коагуляционного потенциала. Многие исследователи считают, что активность фибринолитической системы во время беременности снижается. Одновременное повышение свертывания крови и снижение фибринолитической активности возникает в пожилом и старческом возрасте, когда наиболее высока склонность к внутрисосудистому тромбозу (инсульты, инфаркты и др.). Поэтому сложно представить, что для рождения ребенка природой была бы выбрана именно такая рискованная программа. Многие исследователи доказали обратное. Во время беременности фибринолитическая активность повышена, что наиболее выражено в маточно-плацентарном кровотоке, чем в периферическом.

Декомпенсированный тип I степени во время беременности проявляется по-разному в зависимости от патогенеза заболевания, проводимого лечения и т.д. Считаем, что это соответствует дизадаптации гемостаза во время беременности. Выявление этого типа нарушения гемостаза наиболее важно для диагностики последующих осложнений. Однако диагностика крайне трудна, так как данный тип мало изучен и может быть очень скоротечен.

Декомпенсированный тип II степени во время беременности соответствует дезадаптации гемостаза. Развивается при тяжелой преэклампсии и эклампсии, выраженной плацентарной недостаточности, декомпенсации гемостаза при врожденных тромбогеморрагических заболеваниях и т.д. Этот тип нарушения достаточно изучен, однако наиболее труден для профилактики и лечения. Декомпенсированный тип нарушения функционального состояния системы гемостаза может привести к тромбоэмболическим осложнениям или ДВС-синдрому.

Для нормального течения беременности важен ряд физиологических адаптационных изменений в организме беременной, которые необходимы для нормального функционирования фетоплацентарной системы, а также для подготовки организма матери к предстоящим родам, которые, несомненно, являются стрессом как для организма матери, так и для ребенка. В системе гемостаза происходят определенные адаптационные перестройки. С одной стороны, создаются все необходимые условия для быстрой остановки кровотечения из сосудов плацентарной площадки, а с другой — возникают такие реологические условия в межворсинчатом пространстве, без которых невозможно нормальное функционирование фетоплацентарного комплекса.

Не менее значимые изменения происходят в свертывающей и противосвертывающей системах. Эти сдвиги достаточно хорошо изучены, хотя получены неоднозначные, а иногда и противоречивые данные по их поводу в системе гемостаза. В последние десятилетия особое значение приобретает изучение параметров системы гемостаза в маточно-плацентарном кровотоке. Несмотря на известные сложности, накоплены данные, характеризующие состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови в этом кровотоке.

Оценка параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза имеет большое значение как в диагностике наследственных и приобретенных дефектов системы гемостаза, так и в оценке адаптационно-компенсаторных механизмов во время беременности. Спектр этих нарушений достаточно широк и известен.

Большинство авторов указывают на уменьшение количества тромбоцитов на протяжении беременности и связывают это как с увеличением ОЦК во время беременности, так и с потреблением тромбоцитов в маточно-плацентарном кровотоке. Агрегационная активность тромбоцитов практически не меняется или умеренно повышается, а адгезивность тромбоцитов незначительно возрастает.

Проведена оценка состояния тромбоцитарного звена гемостаза по агрегационной функции тромбоцитов при стимуляции основными индукторами (адреналин, АДФ, коллаген, ристомицин и арахидоновая кислота). На 34–36-й неделе физиологически протекающей беременности при анализе агрегатограмм обнаружены следующие закономерности. Спонтанная агрегация не происходит ни в одном случае. Гиперагрегация тромбоцитов наблюдалась у 20% беременных.

Для исследования тромбоцитарного звена во время беременности лучше использовать среднюю концентрацию адреналина, которая позволяет получить двухфазную агрегационную кривую, отражающую процессы первичной и вторичной агрегации. Такая концентрация подходит наилучшим образом для диагностических обследований больных с кровоточивостью, наследственными или приобретенными тромбоцитопатиями.

При воздействии средних и больших доз агрегации адреналина, АДФ (10^{-3}М) на агрегатограмме у беременных регистрируется двухфазная необратимая агрегация. При индукции средних доз адреналина (1×10^{-7}) у них выявлялся I тип агрегатограммы: разделение первой и второй волны агрегации латентным периодом. При индукции же больших доз АДФ (1×10^{-3}М) регистрируется II тип: быстрое развитие второй волны агрегации сразу за первой, благодаря чему нет разделения первой и второй волны латентным периодом.

Принцип ристомициновой агрегации состоит в том, что антибиотик ристомицин вызывает агрегацию в присутствии тромбоцитов и фактора VIII. В настоящее время ристомицин-агрегация считается самым ценным лабораторным тестом для диагностики болезни Виллебранда.

На агрегатограммах при воздействии коллагеном у всех беременных с физиологической гиперкоагуляцией видна однофазная необратимая агрегация с длительным латентным периодом. По механизму и времени развития данная единственная волна соответствует II фазе двухфазных кривых, регистрируемых при стимуляции агрегации другими индукторами. Нарушения коллагеновой агрегации в акушерской практике чаще всего происходят при приобретенных формах

тромбоцитопатии с геморрагическими проявлениями: ДВС-синдром, заболевания печени, при действии антитромбоцитарных антител, иммунных комплексов, некоторых лекарственных препаратов (антиагреганты).

В плазменном звене гемостаза по мере прогрессировании беременности усиливается коагуляционный потенциал за счет повышения основного субстрата свертывания крови — фибриногена (более чем на 70% по сравнению с данными у здоровых небеременных женщин). Важный момент: концентрация его в периферической крови выше, чем в маточно-плацентарном кровотоке. Концентрация фибриногена в плазме начинает повышаться с 3-го месяца беременности, достигая пика к концу беременности (4–6 г/л). Во время родов концентрация фибриногена в плазме еще больше увеличивается и возвращается к уровню небеременных женщин к 10-му дню после родов. Во время беременности повышается активность факторов, составляющих внутренний путь свертывания крови, в основном факторов VIII, IX, X, XI, XII. В результате укорачивается ряд хронометрических параметров (АВР, АЧТВ). Также увеличивается количество факторов, составляющих внешний путь свертывания крови (факторы II, V, VII, X), что проявляется повышением протромбинового индекса.

Повышаются скорость свертывания и структурные свойства крови, на что указывают параметры тромбоэластограммы (r+k, ma, ИТП). Последние зависят в основном от количества тромбоцитов, уровня фибриногена и фактора XIII. Также во время беременности происходит увеличение уровней тромбин-антитромбинового комплекса (ТАТ) и фрагментов протромбина 1+2, что также свидетельствует о гиперкоагуляционном состоянии во время беременности.

Во время беременности повышается уровень плазминогена параллельно с увеличением уровня фибриногена. Как указывалось выше, во время беременности из ингибиторов — активаторов плазминогена наибольшее значение приобретает плацентарный тип ингибитора (ИАП-2), уровень которого увеличивается в 25 раз во время беременности. Концентрация другого ингибитора (ИАП -1), наиболее важного вне беременности, который образуется эндотелием сосудов и присутствует в плазме и тромбоцитах, также увеличивается с 25-й недели и его уровень возрастает в 3 раза к концу беременности. Плацентарный ингибитор синтезируется плацентарным трофобластом и макрофагами. ИАП-2 ингибирует обе формы активатора плазминогена, в то время как плацентарный ингибитор подавляет образование только двухцепочечного фермента. Различная способность ИАП-2 к подав-

лению активности ТПА имеет физиологическое значение во время беременности для сохранения фибринолитического потенциала из-за нечувствительности одноцепочечной ТПА к плацентарному ингибитору, который, возможно, играет роль в процессах инвазии и ремоделировании тканей матки, а также защищает от преждевременной отслойки плаценты. Повышенный уровень ИАП-2 в амниотической жидкости может предупреждать преждевременное излитие околоплодных вод.

Фибринолитическая система играет важную роль в контролировании физиологического процесса формирования фибрина в маточно-плацентарном кровотоке и в то же время в предотвращении отложения фибрина в остальной сосудистой системе. Остается спорным вопрос, во время беременности может ли происходить снижение фибринолитической активности крови, так как оно является одним из звеньев патогенеза тромбозов даже у небеременных, у которых отсутствует повышение коагуляционного потенциала.

На фибринолитическую активность влияют различные факторы, из которых особое значение имеют концентрация плазминогена, активность активаторов плазминогена, ингибиторов активатора плазмина в плазме и тканях. До недавнего времени большинство авторов считали, что происходит снижение фибринолитической активности, объясняя это увеличением времени лизиса эуглобулинового сгустка по мере увеличения срока беременности, уменьшением высвобождения активаторов плазминогена при стазе (манжеточная проба).

В последние несколько лет точка зрения исследователей по поводу изменений в фибринолитической системе изменилась. Во-первых, было показано, что результаты измерений фибринолитической активности зависят от метода исследования, в частности от места измерения (плазма, кровь или эуглобулиновая фракция). Во-вторых, метод определения времени лизиса эуглобулинового сгустка требует учета исходного содержания фибриногена в плазме. Так, при сниженном его содержании время лизиса укорачивается. Наоборот, при гиперфибриногенемии, наблюдающейся во время беременности, время лизиса удлиняется, что ошибочно расценивают как снижение фибринолиза. В-третьих, выявлено, что образование фибрина требует компенсаторного повышения активности фибринолиза. Концентрация же активатора плазминогена не является синонимом уровня фибринолиза, так как происходит абсорбция активатора плазминогена в тромб или отложение фибрина с последующим фибринолизом и повышением РКМФ, поэтому его концентрация в плазме может падать. Концентрация

же РКМФ отражает степень выраженности процессов образования фибрина (фибринолиза). Обнаружено повышение концентрации РКМФ с 8 нед беременности. Повышение происходит параллельно повышению концентрации фибриногена в плазме. Концентрация увеличивается в 5 раз к концу беременности и в раннем послеродовом периоде.

Другой маркер активации гемостаза — продукты деградации фибрина и фибриноген (ПДФ и Ф). Концентрация ПДФ изменяется минимально и не взаимосвязана с концентрацией фибриногена в плазме, которая увеличивается в последние месяцы беременности и послеродовом периоде и снижается на 5–7-е сутки, достигая нормы ко 2-й неделе.

Какова же необходимость в повышении коагуляционного потенциала крови во время беременности? Для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимо рассмотреть принцип надежности биологической системы. Принцип заключается в дублировании или взаимозаменяемости различных элементов биосистемы. Для свертывающей системы таким примером могут быть дополнительные или альтернативные пути свертывания крови. Альтернативным путем служит активация фактора XI, минуя фактор XII, посредством активации тромбоцитами после их контакта с коллагеном. Высокая концентрация факторов свертывания во время беременности также является подтверждением принципа надежности этой системы. Минимальный уровень большинства факторов, который необходим для остановки кровотечения, в 10 раз ниже их нормального содержания. Показано, что снижение концентрации фибриногена перед родами на 30% (при отсутствии наследственных дефектов системы гемостаза) по сравнению с нормой не ведет к повышению риска кровотечения в послеродовом периоде.

Следующим важным моментом являются изменения системы гемостаза во время физиологических родов и кесарева сечения. Наиболее значимые сдвиги с началом родов происходят в кинин-калликреновой системе. После начала родов концентрация прекалликреина быстро снижается и может быть пусковым звеном для изменений в системе коагуляции и фибринолиза. Возникновение болевого раздражителя, например схваток, вызывает ускорение свертываемости крови, увеличение числа тромбоцитов и их функциональной активности с одновременным повышением фибринолитической активности крови и с быстрым возвратом к исходному уровню после родов.

Что касается фибринолиза, то во время родов диагностируют его активацию с дальнейшим повышением активности после отделе-

ния плаценты. В результате повышаются АГ ТАП в первом периоде родов, активность ТАП и одновременно снижается активность ИАП-1 после отделения плаценты. Также увеличивается концентрация D-димера, ПДФ/Ф и отмечается уменьшение α2-антиплазмина через 3 ч после родов, что свидетельствует о максимальной активности фибринолиза.

Согласно данным проводимых исследований, во время родов значимые изменения в фибринолитической системе происходят в первую очередь за счет влияния плаценты.

После кесарева сечения параметры фибринолитической активности в периферическом кровотоке идентичны таковым при нормальных родах. Время лизиса эуглобулинового сгустка возвращается к уровню до беременности через 2–4 ч после операции. Уровень фибриногена, плазминогена, фактора VIII уменьшается через 2–4 ч после кесарева сечения, уровень же ПДФ увеличивается. Через 2 нед после операции уровень фибриногена, фактора VIII и количество тромбоцитов увеличивается, что может предрасполагать к развитию тромбоэмболических осложнений.

При исследовании периферического гемостаза клиницисту всегда важно знать, идентичны ли показатели гемостаза в локтевой вене и маточно-плацентарном кровотоке и как они соотносятся. Можно однозначно сказать, эти показатели отличаются. Показатели свертываемости крови, фибринолитической активности в различных отделах кровеносной системы различны и зависят от активности тканевых факторов гемостаза отдельных органов, тканей, эндотелия сосудов различных отделов сердечно-сосудистой системы.

Ткани и органы являются основными регуляторами коагуляции и фибринолиза, обеспечивая продукцию, разрушение и удаление компонентов этих процессов. При исследовании во время операции по поводу туберкулеза легких обнаружено, что фибринолитическая активность крови в сосудах легких более чем в 2 раза выше по сравнению с периферической кровью, где развивалась гиперкоагуляция. Различия в регионарном и периферическом кровотоках получены и во время операции по поводу язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, и в остром периоде инфаркта миокарда, и т.д.

Гемостазиологические показатели в маточно-плацентарном кровотоке активно изучаются в последние десятилетия. Маточно-плацентарный кровоток — важнейший элемент, связывающий материнский организм, в частности маточное кровообращение, с ворсинчатым деревом плаценты. Состояние маточно-плацентарного и периферического

кровотоков во время операции кесарева сечения подробно исследовано. Тщательное последовательное исследование свертывающей и противосвертывающей системы в маточном и периферическом кровотоках показало, что процесс отделения плаценты связан с локальной активацией свертывания крови. Ткани всех органов обладают высокой тромбопластиновой активностью, однако она наиболее высокая в плаценте и децидуальных оболочках.

Основные изменения гемостаза происходят в первые 5–10 мин после отделения плаценты, в маточном кровотоке изменения наиболее выражены. Сразу после отделения плаценты существенно укорачивается время свертывания крови в маточном кровотоке и лишь незначительно в периферическом кровотоке. Такие же изменения, но не столь выраженные, происходят со временем рекальцификации, АЧТВ, протромбированного времени и количеством тромбоцитов. Также повышается активность фактора VIII, уровень же фактора IX остается неизмененным. Такие существенные различия показателей гемостаза периферического и маточного кровотоков свидетельствуют о локальной активации свертывания крови с незначительными изменениями в периферическом кровотоке. В маточном кровотоке они носят кратковременный характер.

Обнаружено повышение в периферическом кровотоке матери и маточно-плацентарном кровотоке таких маркеров коагуляции и фибринолиза, как ТАТ, фрагменты протромбина 1+2, РКМФ, плазмин α-2-антиплазминового комплекса, ПДФ (D-димер) и ТПА-ИАП-1 комплекса, что свидетельствует об активации коагуляции и фибринолиза. В маточно-плацентарном кровотоке эти параметры носят более выраженный характер, чем в периферическом кровотоке беременной. Концентрация фибриногена в маточно-плацентарном кровотоке ниже по сравнению с периферическим кровотоком.

При исследовании активности основных антикоагулянтов показано одинаковое снижение активности АТ III, протеинов S и C как в маточно-плацентарном, так и в периферическом кровотоке по сравнению с такими же показателями у небеременных женщин. Эти изменения остаются неизменными и после отделения плаценты, что позволяет предположить неосновополагающую роль этих факторов в маточно-плацентарном гемостазе во время беременности.

Плацента не имеет иннервационного аппарата, но обладает адренорецепторами, поэтому главным механизмом, регулирующим реологические свойства крови и адекватный кровоток в системе мать–плацента–плод, служит комплекс уравновешивающих друг

друга свертывающих и противосвертывающих агентов. Среди вазодилататоров наибольшее значение придают таким факторам, как простациклин, аннексин V и NO. Последний играет основную роль в регулировании фетоплацентарного сосудистого тонуса и является антиагрегантом тромбоцитов в маточно-плацентарном кровотоке. Интересно, что при плацентарной недостаточности, диагностированной с помощью допплерометрии, в фетальном кровотоке не происходит активации коагуляции.

Таким образом, неосложненная беременность сопровождается целым комплексом адаптационных изменений в системе гемостаза и проявляется активацией коагуляции и фибринолиза. Эти изменения необходимы: с одной стороны, они обеспечивают функционирование фетоплацентарного комплекса, а с другой — способствуют быстрой остановке кровотечения из плацентарной площадки после отделения плаценты. В регуляции маточно-плацентарного кровотока наибольшее значение имеют аннексин V, оксид азота и простагландины. Во время внутриутробного развития плода происходит постепенное повышение концентрации факторов свертывания пропорционально гестационному процессу.

Глава 8

Дизадаптация системы гемостаза

Изокоагуляцию в III триместре справедливо считают следствием нарушения адаптационных механизмов. С.Н. Алеев впервые ввел термин «синдром дизадаптации системы гемостаза». Необходимо подчеркнуть, что этот синдром, который проявляется изокоагуляцией, можно диагностировать только в III триместре. В данный период, как правило, в плазменном звене гемостаза определяют гиперкоагуляцию, выраженность которой пропорциональна сроку беременности.

Встречаемость данного синдрома невелика. Из 1800 беременных, поступивших в акушерские отделения ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова», у 180 пациенток в III триместре диагностирована изокоагуляция. Из исследования были исключены беременные с изокоагуляцией, получавшие препараты, которые могли бы повлиять на гемостазиологические параметры (антикоагулянты и антиагреганты, глюкокортикоидные препараты). Таким образом, было отобрано 50 женщин, у которых показатели системы гемостаза были не характерны для доношенной беременности, а соответствовали норме небеременных женщин: концентрация фибриногена менее 4,5 г/л, хронометрическая и структурная изокоагуляция, ИТП <12 усл. ед. при отсутствии признаков активации внутрисосудистого свертывания.

Дифференциально-диагностические критерии синдрома гестационной дизадаптации системы гемостаза, как правило, основаны на отсутствии характерных физиологических адаптационных изменений коагуляционного и тромбоцитарного звеньев в III триместре. Важный дифференциально-диагностический признак этого синдрома — отсутствие повышения концентрации маркеров внутрисосудистого свертывания ПДФ/Ф и РКМФ (они повышаются при ДВС-синдроме). Это свидетельствует о том, что генез относительно низкой концентрации фибриногена при дизадаптации обусловлен не избыточным его потреблением в маточно-плацентарном кровотоке, как при ДВС-синдроме, а нарушением его синтеза и (или) отсутствием стимулирующих влияний на его синтез. Теорию подтверждает достоверное снижение фибриноида плаценты, состоящего из фибрина и фибриногена материнской крови, при морфологическом исследовании.

При изучении тромбоцитарного звена у большинства беременных (90%) при дизадаптации гемостаза функциональная активность тромбоцитов не нарушена. Однако, несмотря на то что уровень максимальной агрегационной активности тромбоцитов в группах не отличается, обнаружено удлинение латентного периода и времени достижения максимальной агрегации при индукции основными стимуляторами, что указывает на отсутствие повышения функциональной активности тромбоцитов, которая наблюдалась перед родами в группе с физиологической адаптацией.

Заслуживают также внимания особенности тромбоцитарного звена гемостаза у 10% женщин при дизадаптации гемостаза. У трех из них было выявлено снижение ристомицин-агрегации, показатель Тма равнялся 10, 20 и 25% (норма 50–70%). При определении ристомицин-кофакторной активности у этих пациенток выявлено снижение титра до 1/2,5 при норме 1/10–1/40, что свидетельствовало о наличии стертой формы синдрома Виллебранда. У других двух беременных наблюдалось снижение агрегации под влиянием основных индукторов агрегации. У этих двух пациенток максимально исключали лекарственную тромбоцитопатию, а также тромбоцитопатию потребления при ДВС-синдроме.

Новые сведения получены при изучении морфофункциональной активности и оптикометрических параметров тромбоцитов при гестационной дизадаптации системы гемостаза, изученных путем компьютерной фазометрии. Было описано четыре типа тромбоцитов и их количественное соотношение в зависимости от наличия или отсутствия адаптационных процессов. Подсчет показал, что у небеременных женщин основную массу составляли неактивированные дискоциты

(75,4%), доля активированных клеток составила 22,2% (14,4 и 7,8% II и III типа соответственно) и только 2,4% приходилось на дегенеративно-измененные формы. При физиологической адаптации гемостаза, характерной для беременности, заметно увеличивались активированные клеточные формы, которые в совокупности составляют около 37,3% (25 и 12,3% II и III типа соответственно). Количество дегенеративно-измененных форм тромбоцитов значительно выше (6,7%) по сравнению с небеременными женщинами (2,4%) (p <0,001). У беременных с изокоагуляцией распределение типов тромбоцитов соответствовало морфологическим данным у небеременных, но наблюдалась тенденция к увеличению дегенеративно-измененных форм (5,2%) (p <0,001). Количество активированных форм тромбоцитов при дизадаптации гемостаза (7,7% II типа и 12,3% III типа) было значительно ниже, чем при гиперкоагуляции (12,3% II типа и 25% III типа) (p <0,001).

При дизадаптации системы гемостаза оптико-метрические параметры (диаметр максимальный и минимальный, площадь) тромбоцитов значительно приближены к таковым у небеременных женщин при незначительном увеличении их фазовой высоты и объема. Все морфометрические показатели тромбоцитов перед родами при дизадаптации гемостаза достоверно снижены по сравнению с физиологической адаптацией системы гемостаза.

Таким образом, у беременных с изокоагуляцией не прои ит адекватного повышения уровня активированных форм тромбо ов II и III типов в отличие от физиологически протекающей берем. ости, что свидетельствует о недостаточности компенсаторных механизмов, которые включаются перед родами.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что активация тромбоцитарного звена гемостаза у здоровых беременных носит приспособительный характер и направлена на адаптацию системы гемокоагуляции к возрастающим нагрузкам во время беременности и родов с целью предотвращения возникновения кровотечения после отделения плаценты.

Во время родов у 84% рожениц при дизадаптации гемостаза происходит повышение коагуляционного потенциала. Диагностируют хронометрическую и структурную гиперкоагуляцию, повышение уровня фибриногена до 5,5±0,3 г/л, укорочение показателей АВР и АЧТВ. Полученные данные дали возможность подтвердить роль болевого раздражителя при схватках в генезе повышения коагуляционного потенциала и тромбоцитарной активности, а также подтвердить значение роли большого выброса тромбопластина после отделения

плаценты на величину кровопотери, т.е. оценить эффективность механизма срочной адаптации.

У 16% рожениц при изокоагуляции в I периоде родов сохраняется относительно низкий коагуляционный потенциал, что проявлялось структурной и хронометрической изокоагуляцией, низким уровнем фибриногена. Из них у одной из женщин во время беременности был выявлен синдром Виллебранда, у другой диагностирована тромбоцитопатия (снижение агрегации, индуцированной АДФ, адреналином, коллагеном). В связи с высоким риском развития кровотечения с профилактической целью в конце I периода родов всем женщинам с изокоагуляцией в родах вводили транексам* 5 мл. В двух случаях проводимая профилактика была эффективной и кровопотеря не превысила 400 мл. У других двух женщин, несмотря на проводимую профилактику кровотечения, кровопотеря превысила физиологическую и составила 600 и 800 мл. Кровотечение было купировано консервативными методами (введение метилэргометрина, наружно-внутренний массаж матки, переливание свежезамороженной плазмы).

Данные, полученные при исследовании параметров гемостаза во время кесарева сечения, свидетельствуют о незначительных изменениях гемостазиологических параметров при изокоагуляции и физиологической гиперкоагуляции. У женщин при дизадаптации гемостаза сохранялся относительно низкий уровень фибриногена и коагуляционного потенциала. Однако кесарево сечение, несмотря на признаки изокоагуляции, не сопровождалось увеличением частоты кровотечения по сравнению с родами, т.е. мощное воздействие тромбопластина после отделения плаценты было достаточно действенным механизмом остановки кровотечения и кровопотеря во время родов и кесарева сечения при дизадаптации гемостаза не превышала физиологическую норму. Во время операции кесарева сечения кровотечение развилось у двух женщин, у одной из которых был выявлен синдром Виллебранда.

На основании полученных клинико-гемостазиологических данных и частоты кровотечения в послеродовом периоде разработаны показания для применения свежезамороженной плазмы у беременных с синдромом гестационной дизадаптации системы гемостаза. Кроме общепринятых показаний, переливание свежезамороженной плазмы показано:

- во время родов и кесарева сечения при подтвержденном наследственном геморрагическом заболевании или синдроме;
- при дефиците факторов свертывания в I периоде родов.

Верификация синдрома гестационной дизадаптации системы гемостаза основана на снижении коагуляционного потенциала крови,

изменении морфофункциональных свойств тромбоцитов, проявляющихся отсутствием увеличения оптико-метрических параметров тромбоцитов и уменьшением активированных клеточных форм. Дифференциальную диагностику в основном проводят с ДВС-синдромом, основной критерий которого — повышение маркеров внутрисосудистого свертывания (ПДФ/Ф и РКМФ).

Считают, что изокоагуляция служит дизадаптацией только для матери, так как для плода она является компенсаторной реакцией на нарушения формирования плацентарного барьера.

На рис. 8-1 представлены некоторые механизмы равновесия и их нарушения в системе гемостаза. В межворсинчатом пространстве возникают уникальные реологические условия за счет сложной сбалансированной системы уравновешивающих друг друга коагулирующих и противосвертывающих факторов.

В качестве первых основную роль играют факторы свертывания, особенно фибриноген, а также тромбоксан $ТХА_2$. Их концентрация увеличивается пропорционально сроку беременности. Противосвертывающие факторы представлены главным образом антикоагуляционной системой плаценты: аннексином V (PP4), расположенным на поверхности микроворсинок синцитиотрофобласта, фракциями мембранных пузырьков щеточной каймы, натрийуретическим пептидом (NO) и простациклином (PGI_2). Образно данная схема работает по принципу коромысла. Равнодействующие рычаги составляют урегулированный баланс в системе гемостаза.

При уменьшении активности любых коагулирующих либо противосвертывающих факторов баланс нарушается, начинает превалировать другое звено. Нарушение этого баланса в сторону гиперсвертываемости (хронический ДВС-синдром), а также снижение покрывающего ворсины аннексина V (АФС), уменьшение концентрации NO и истончение и уменьшение щеточной каймы (преэклампсия) приводят к отклонению этого баланса в сторону тромбоза. Другая ситуация, наблюдаемая при изокоагуляции, возникает как компенсаторная реакция при плацентарной недостаточности и сопровождается снижением уровня факторов свертывания, синтеза $ТХА_2$ тромбоцитов, а также компенсаторным увеличением щеточной каймы. Все это способствует улучшению реологических свойств крови и сбалансированности кровотока в системе мать–плацента–плод, но для матери — это дизадаптация системы гемостаза. Компенсаторным механизмом для плода в данном случае служит снижение концентрации фибриногена, уровня коагуляционного потенциала в плазме беременной.

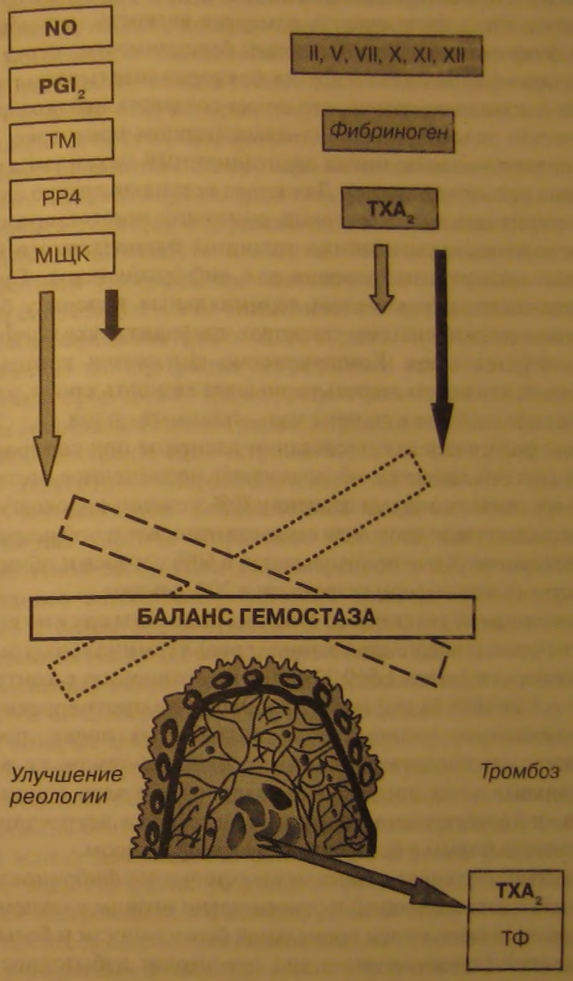


Рис. 8-1. Баланс гемостаза и его нарушения:
NO — оксид азота; ТМ — тромбомодулин; PP4 — плацентарный белок или аннексин V; PGI_2 — простациклин; МЩК — мембраны щеточной каймы; TXA_2 — тромбоксан; ТФ — тканевой фактор

Понятно, что наибольшее влияние на вязкость плазмы оказывает фибриноген, что в свою очередь изменяет вязкость цельной крови. В конце физиологически протекающей беременности, перед родами концентрация фибриногена и других факторов свертывания в плазме достигает наивысшего уровня, что может создавать неблагоприятные реологические условия в маточно-плацентарном кровотоке, но данные изменения — необходимый адаптационный механизм для матери, которая готовится к родам. Для плода вступают другие адаптационные механизмы в виде, во-первых, снижения гематокрита и белков крови, а во-вторых, уменьшения толщины плацентарного барьера, что создает оптимальные условия для диффузии газов. Снижение количества специализированных терминальных ворсин у беременных с дизадаптацией системы гемостаза приводит к ухудшению процессов диффузии газов. Компенсаторно снижается концентрация фибриногена, что в свою очередь уменьшает вязкость крови, улучшает реологические свойства в системе мать–плацента–плод.

При морфологическом исследовании плаценты при синдроме дизадаптации системы гемостаза обнаруживают несомненное отставание в развитии ворсинчатого дерева плацент у 80% женщин с изокоагуляцией, что подтверждает увеличение доли варианта относительной незрелости – диссоциированное развитие котиледонов в 60% случаев и обнаружение явных патологических форм незрелости в 20% случаев.

Компенсаторной реакцией со стороны плаценты служит выраженный ангиоматоз (гиперплазия капилляров) терминальных и промежуточных ворсин (равен 1,5±0,02 балла по сравнению с контрольной группой — 1,2±0,008 балла) (p <0,001). Этому не противоречит достоверное уменьшение количества синцитиальных почек, поскольку большинство из них соответствовали активным формам, т.е. в составе синцитиальных почек преобладали сохраненные ядра синцитиотрофобласта, и соответственно тому на много реже встречались явно инволютивные формы с базофилией и кариорексисом.

Достоверное снижение объема межворсинчатого фибриноида следует связывать с изокоагуляцией и относительно низким уровнем фибриногена крови, поскольку при нормальной беременности и большинстве ее осложнений (преэклампсия и др.) происходит избыточное образование межворсинчатого фибриноида как одно из следствий гиперкоагулирующей способности материнской крови в конце беременности, поскольку межворсинчатый фибриноид формируется главным образом из материнских компонентов (фибрин, фибриноген) и продуктов синтеза ворсинчатого цитотрофобласта, который пролиферирует в сторону

нарастающих масс фибриноида. Предполагают, ту же тенденцию отражает и уменьшение в 2 раза объема в плацентарной ткани так называемых склеенных ворсин, которые представляют собой сближение групп ворсин посредством склеивания их межворсинчатым фибриноидом. По всей видимости, изокоагуляция в плазменном звене происходит в данном случае по тому же механизму, который приводит к суммарному уменьшению объема межворсинчатого фибриноида.

Двукратное уменьшение суммарной толщины синцитиотрофобластического покрова ворсин, наличие в его цитоплазме разнокалиберных вакуолей является морфологическим эквивалентом уменьшения гормональной активности плаценты. Это находится в соответствии с выявленным уменьшением концентрации эстрадиола и эстриола, которые синтезируются из биохимических предшественников, вырабатываемых синцитиотрофобласта ворсин. При дизадаптации системы гемостаза концентрация эстрадиола и эстриола была статистически достоверно ниже, чем в группе с физиологической адаптацией системы гемостаза. Концентрация эстрадиола в плазме была в 1,5 раза ниже, как и концентрация эстриола в плазме крови.

При электронно-микроскопическом исследовании плацент женщин с гестационной дизадаптацией системы гемостаза обнаружена сходная картина сохранения щеточной каймы эпителия ворсин, частичной деструкции микроворсинок и их перестройки за счет древовидного ветвления, увеличения числа микроворсинок разного калибра. В целом это соответствует морфофункциональному состоянию щеточной каймы, которое следует назвать адаптационным напряжением, поскольку вместе с участками разряжения и деструкции апикальных частей микроворсинок обнаруживаются зоны утолщения щеточной каймы, которые как бы компенсируют недостаток противосвертывающей функции микроворсинок с ультраструктурной патологией.

Автономной нервной системе принадлежит решающая роль в поддержании постоянства внутренней среды организма (гомеостаза). Второй аспект деятельности автономной нервной системы — мобилизация энергетических ресурсов и функционирующих систем под влиянием экстремальных факторов. Данный процесс как бы антагонистичен процессу сохранения гомеостаза, но он необходим для осуществления конкретных функций и обеспечивает оптимальную адаптацию. Наиболее ярко обеспечение адекватного приспособительного ответа в единстве этих двух функций автономной нервной системы проявляется во время беременности. Значение симпатической регуляции определило ее место и в обобщающей схеме патогенеза дизадаптации системы

гемостаза. Для адаптационных реакций у беременных с физиологической адаптацией системы гемостаза характерны преобладание симпатических влияний, большая централизация управления и напряжение адаптации при развитии осложнений беременности. При дизадаптации системы гемостаза снижается выраженность стрессорной реакции, при этом нарушается вегетативный баланс за счет изменения соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы в сторону снижения активности симпатической системы и соответствующего преобладания парасимпатической (см. рис. 8-1).

Обобщающая схема патогенеза синдрома гестационной дизадаптации гемостаза в системе мать–плацента–плод, включающая характер активности симпатической, гормональной систем, изменений плаценты, представлена на рис. 8-2.



Рис. 8-2. Патогенетические механизмы дизадаптации системы гемостаза во время беременности

Глава 9

Срыв адаптации (дезадаптация) системы гемостаза

При описании функционирования системы гемостаза с позиции общего адаптационного синдрома необходимо кратко остановиться на конечной его стадии — дезадаптации. Под дезадаптацией понимают срыв компенсаторных механизмов, приводящих к нарушению функции системы гемостаза, гемостатического гомеостаза, как результат, к внутрисосудистому свертыванию крови, тромбозу или кровотечениям. Дезадаптация может возникать как при самостоятельных заболеваниях (тромботические и геморрагические), так и быть звеном патогенеза различных по этиологии и клиническим проявлениям заболеваний (преэклампсия, плацентарная недостаточность, антенатальная гибель плода, HELLP-синдром и др.). Следует отметить, что наследственные и приобретенные нарушения в системе гемостаза, ведущие к повышенной наклонности к внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию, встречаются во время беременности значительно чаще, чем ведущие к кровотечению. Одной из загадок физиологии и патологии гемостаза является то, что у животных, стоящих на высоких ступенях эволюционного развития, обнаружены геморрагические заболевания,

подобные человеку, однако тромботические осложнения встречаются крайне редко.

Основное отличие дезадаптации от дизадаптации заключается в том, что при дизадаптации только заторможены три основных механизма восполнения адаптивных реакций. К ним относят торможение информационного процесса в виде нарушения прямых и обратных связей между автономной нервной системой и плацентой, т.е. нет соответствующих сигналов в автономной нервной системе при морфофункциональной незрелости плаценты, как и отсутствует преобладание симпатических влияний для активизации последовательных адаптационных процессов в плаценте. Симпатическая система в свою очередь отвечает и за энергетическую обеспеченность адаптации, которая также страдает. И наконец, при дизадаптации нет структурного обеспечения адаптивного поведения системы — разветвленного структурного следа как источника исполнения долгосрочной адаптации.

Дезадаптация может сопровождаться перевозбуждением симпатической системы и на начальном этапе увеличением энергетического обеспечения. При дезадаптации обычно в ходе адаптационного и компенсаторного процессов создается структурный след, но его структуры затем изнашиваются, наступает истощение и поломка механизмов исполнения и регуляции.

К предрасполагающим факторам к дезадаптации функционирующих систем при развитии осложнений беременности и плода относят отсутствие генетической надежности, наличие определенной стратегии адаптивного поведения. При стратегии типа «спринтер» мощные физиологические реакции с высокой степенью надежности компенсируются только в относительно короткий срок. В результате при длительно текущих осложнениях беременности возможен срыв адаптационных систем. При стратегии типа «стайер» организм менее устойчив к экстремальным состояниям и острым процессам, но обладает свойством выдерживать и успешно адаптироваться к хроническим заболеваниям.

В акушерстве дезадаптация гемостаза в основном проявляется кровотечениями и ДВС-синдромом, который встречается как при непродолжительном сильном воздействии (отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, атоническое маточное кровотечение, разрыв матки), так и при длительном, однако проявляющимся не такой степенью выраженности действия, как это бывает при осложнениях беременности (преэклампсия, плацентарная недостаточность, антенатальная гибель плода и др.). Выделяют две формы ДВС-синдрома: острую и хроническую.

Типичный ДВС-синдром представляет собой общепатологический процесс распространенного диссеминированного микротромбоза, дезорганизующий гемостаз и приводящий к блокаде микроциркуляции и органной гипоперфузии. Патогенез ДВС-синдрома состоит из следующих компонентов. Длительное или интенсивное воздействие на коагуляционный потенциал крови приводит к истощению и срыву противосвертывающих механизмов (снижение АТ III, протеина С). Выраженность этих изменений зависит в первую очередь от характера, мощности воздействия на эту систему.

Выделяют три фазы дезадаптационного процесса при ДВС-синдроме. I фаза — гиперкоагуляция. Длительность данной фазы зависит от скорости потребления факторов свертывания и тромбоцитов. Она непродолжительна при острой форме ДВС-синдрома и может быть длительной при хронической форме. Морфологически соответствует образованию микротромбов (эритроцитарных, эритроцитарно-фибриновых или чисто фибриновых) в просвете сосудов. При истощении факторов свертывания происходит переход во II фазу — нормокоагуляции, которая очень непродолжительна. В микроциркуляторном русле преобладают изолированные тяжи, ленты и нити фибрина, являющиеся не тромбами, а их остатками. Связана с удалением фибрина в микротромбах клетками ретикулоэндотелиальной системы, макрофагами и лейкоцитами. Эта фаза быстро переходит в III стадию — гипокоагуляцию. В данной фазе фибринолиз приобретает генерализованный характер, в результате кровоточивость возрастает. Важным гистологическим признаком этой фазы служит преобладание среди микротромбов так называемых гиалиновых, или компактных фибриновых. Необходимо отметить, что в III фазе фибринолиз достигает наибольшей силы и проявляется лизисом тромбов, вследствие чего повышается в крови ПДФ и фибриноген, увеличивается концентрация РКМФ и фибрин-мономера.

В результате потребления факторов свертывания, фибриногена, активного фибринолиза, повышения ПДФ и РКМФ, дисфункции и снижения количества тромбоцитов, с одной стороны, развивается геморрагический синдром, а с другой — возникают ишемические и тромботические явления в зоне микроциркуляции.

При исследовании функционирования автономной нервной системы, в частности при преэклампсии, выявлено усиление симпатических влияний при перенапряжении регуляторных систем, что приводит к еще большим сдвигам гемостаза в сторону гиперкоагуляции, что соответствует I фазе ДВС синдрома. При дальнейшем усилении

симпатических влияний, как это отмечено при нарастании тяжести преэклампсии, наблюдается переход в сторону гипокоагуляции. Это объяснялось тем, что адреналин — синергист симпатической нервной системы — в малых дозах уменьшает время свертывания, а в больших увеличивает. Однако это объяснение не совсем точное, так как во II фазе уже произошло истощение факторов свертывания и никакая стимуляция симпатической системы не может активизировать систему гемостаза, в результате чего регистрируются гипокоагуляция, хотя во II фазе имеется еще скрытая гиперкоагуляция. Получены данные В.Г. Лычевым совместно с З.С. Баркаганом о динамике скрытой (или потенциальной) гиперкоагуляции в процессе развития ДВС-синдрома под воздействием яда многочешуйчатой эфы. Так, оказалось, что достоверные признаки скрытой гиперкоагуляции остаются во II фазе, а у 21,4% больных даже в III фазе ДВС-синдрома. Таким образом, усиление влияний симпатической нервной системы всегда приводит к усилению коагуляционного потенциала крови, но из-за истощения факторов свертывания происходит срыв компенсации и наблюдается гипокоагуляция, хотя еще раз подчеркиваем сохранение потенциальной гиперкоагуляции. И если выявляются одновременно гипер- и гипокоагуляционные сдвиги, которые изменчивы во времени, то как раз именно это служит веским свидетельством ДВС-синдрома.

Что же является в плаценте морфологическим маркером срыва компенсаторных изменений системы гемостаза? В основе нарушений реологии и гемостаза в межворсинчатом пространстве лежит ультраструктурная патология микроворсинок синцитиотрофобласта — основного места регуляции гемостаза. При тяжелой преэклампсии обнаруживается редуцированная или совсем отсутствующая сеть микроворсинок на поверхности синцитиотрофобласта. Эти находки при преэклампсии объясняют нарушение баланса свертывающей и противосвертывающей систем на поверхности ворсинчатого дерева и активизацию тромбообразования в межворсинчатом пространстве.

Таким образом, обобщая зависимость баланса гемостаза от структуры микроворсинок плаценты, опишем четыре возможные ситуации, которые встречаются во время беременности: первая — нормальные микроворсины — сохраненный баланс гемостаза, вторая — компенсаторная гиперплазия микроворсин — изокоагуляция (дизадаптация), третья — редукция микроворсин — срыв компенсаторных механизмов (дезадаптация), четвертая — отслойка плаценты.

Вторым примером дезадаптации помимо ДВС-синдрома являются тромбозы и тромбоэмболии, наиболее грозным из которых является

тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Причем в развитых странах ТЭЛА становится основной причиной материнской смертности, оттесняя преэклампсию и кровотечения. Обычно ТЭЛА происходит на 2–5-е сутки после родоразрешения с развитием острого легочного сердца с быстро прогрессирующей правожелудочковой недостаточностью и системной гипотензией (кардиальный синдром) или преобладанием нарушения дыхания. Важно отметить, что основными предрасполагающими факторами являются наследственные тромбофилии (мутации MTHFR, фактора V Лейдена, протромбина, а также дефицит протеина С), антифосфолипидный синдром, посттромботическая болезнь. Также провоцирующим фактором является сама беременность, так как в конце ее наблюдается гиперкоагуляция, а также оперативное родоразрешение. На фоне этих факторов резко возрастает риск возникновения тромбозов под влиянием различных воздействий, ведущих к внутрисосудистой активации системы гемостаза, агрегации тромбоцитов, свертыванию крови. Поэтому очень актуальна профилактика тромбозов и тромбоэмболий в послеродовом и послеоперационном периодах у этих женщин.

Глава 10

Тромбофилии в акушерстве

Внутрисосудистый тромбоз — процесс образования тромба в результате внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и свертывания крови в сосудах или на стенке сосудов, индуцируемый различными экзогенными и эндогенными факторами, активирующими систему гемостаза, в результате неадекватной реакции организма на сложные функциональные и структурные нарушения стенки сосудов и дисбаланса между внутрисосудистыми и сосудистыми компонентами системы гемостаза. Под тромбофилией понимают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся склонностью к тромбозам сосудов и приводящие к ишемии органов. Термин «тромбофилия» впервые был введен Эгебергом для описания тенденции к венозным тромбозам в одной из норвежских семей с дефицитом АТ-III. Согласно отечественной классификации, тромбофилии делят на генетически обусловленные (первичные) и приобретенные (вторичные).

У людей с генетически обусловленной формой тромбофилии тромбозы чаще всего развиваются при наличии дополнительных факторов риска: беременность, прием гормональных контрацептивов, повышение уровня гомоцистеина, антифосфолипидных антител.

Достижения в молекулярной генетике в последние несколько лет открыли новые возможности для клинической медицины, в том числе для диагностики наследственных тромбофилий. Вначале были расшифрованы нуклеотидные последовательности многих генов, ответственных

за самые разные функции в организме. Затем доказано, что многие из расшифрованных генов могут иметь варианты, в большинстве случаев в виде замены одного нуклеотида на другой, в результате чего в белковом продукте данного гена происходит замена одной аминокислоты на другую.

Установлена связь приобретенных и генетически обусловленных (наследственных) тромбофилий не только с рецидивирующими тромбозами, инфарктами миокарда, инсультами и другими заболеваниями, но и с такими распространенными формами акушерской патологии, как невынашивание беременности на ранних сроках (риск повышается в 3 раза), плацентарная недостаточность, задержка роста плода, преэклампсия. Чаще всего у женщин обнаруживают тромбозы в плаценте (причина повышенного риска развития всех вышеперечисленных осложнений). В группу высокого риска входят беременные с генетическими формами тромбофилий, которым показана противотромботическая терапия во время беременности, в родах и послеродовом периоде. К предрасполагающим к тромбозам факторам относят изменения в системе гемостаза во время беременности (гиперкоагуляция, стаз крови в нижних конечностях).

Профилактика и лечение тромбофилий не являются чем-то особенным, их можно успешно проводить имеющимися на вооружении клиницистов антикоагулянтами. В связи с этим основными проблемами этой части современной медицины можно считать выявление маркеров тромбофилий и разработку режимов противотромботической терапии (дозировки препаратов и длительности их назначения).

К числу наиболее изученных генных маркеров наследственных тромбофилий относятся мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), лейденская мутация (фактора V свертывания крови) и мутация гена протромбина G20210A. Особенность многих генетических дефектов заключается в том, что они могут долгое время никак себя не проявлять (это одна из причин, почему они не были удалены из генофонда человечества в результате естественного отбора). Развившаяся болезнь в этом случае становится результатом объединения наследственных факторов и дополнительных условий — факторов внешней среды (беременность, прием лекарств, курение, образ жизни и т.д.). Общепринято, что наследственные тромбофилии имеют значение только в случае наличия трех и более мутаций (гомозиготная приравнивается к двум, а гетерозиготная к одной мутации). Их взаимодействие приводит к значительному снижению адаптационных способностей организма женщины во время беременности и может

стать триггером в развитии генерализованной микроангиопатии и тромбофилии. Следовательно, у женщин с сочетанием этих факторов высокий риск нарушений плацентации и, как следствие, привычного невынашивания, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преэклампсии, отслойки плаценты и других акушерских осложнений.

Возвращаясь к роли различных форм тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений, наиболее важным считают мультифакторный генез и полиморфизм генетических форм тромбофилии. Суть заключается в том, что тромбофилия как конечный результат может быть следствием дефектов различных компонентов системы гемостаза, различных дефектов (различных точечных мутаций) одного и того же компонента. Тромбофилии варьируют по степени выраженности в зависимости от гетеро- или гомозиготной формы мутации, могут сочетаться с другими генетическими или приобретенными дефектами и (или) факторами риска.

Исследования последних лет показали, что наличие тромбофилий сопряжено с нарушением структуры генов определенных белков, которые принадлежат к системе свертывания крови. Некоторые из этих мутаций не получили широкого распространения в популяции и имеют значение только в пределах одной семьи. Не все найденные полиморфизмы приводят к патологическим последствиям. Поэтому после обнаружения мутации необходимы дальнейшие исследования, устанавливающие ее роль в проявлении клиники заболевания.

Наследственные тромбофилии

Все формы наследственной тромбофилии можно разделить на следующие группы.

- Формы, обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза:
  - синдромы вязких (липких) тромбоцитов.
- Формы, обусловленные дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов:
  - дефицит и аномалии антитромбина III;
  - дефицит и аномалии протеинов С и S.
- Формы, связанные с аномалиями плазменных факторов свертывания:
  - повышение резистентности фактора Va к активированному протеину С (APC) (мутация Лейдена);
  - аномалия фактора II (протромбина) 20210A.

- Формы, связанные с нарушением фибринолиза:
  - дефицит и аномалии плазминогена; тканевого активатора плазминогена;
  - повышение содержания в плазме ингибиторов плазминогена (PAI-1, PAI-2).
- Метаболические формы:
  - гипергомоцистеинемия.

Частота встречаемости различных наследственных тромбофилий в общей популяции представлена в табл. 10-1.

Таблица 10-1. Частота встречаемости наследственных тромбофилий в общей популяции, %

Показатель	Общая популяция	Пациенты с венозным тромбозом
AT III, протеин C или S дефицит	1	3–7
Фактор V Leiden	Европейцы 4–7 Неевропейцы 0–1	21
Протромбин 20210A	Европейцы 2–3 Неевропейцы 0–1	6
Повышение уровня фактора VIII:c	11	25
Гипергомоцистеинемия средний уровень	5	10

Клинические проявления, свидетельствующие о наследственном характере тромбофилии:

- развитие первого тромбоза в возрасте до 40 лет;
- семейный тромботический анамнез;
- злокачественная пурпура новорожденных или массивный тромбоз в неонатальном периоде;
- нетипичная локализация тромбоза (в мезентериальных, почечных, портальных или церебральных венах);
- тромбоэмболия легочной артерии, подтвержденная с помощью ангиографии, венографии или сканирования легких;
- тромботические осложнения после травм и операции;
- тромбозы и рецидивирующие тромбофлебиты в ранние сроки беременности;
- рецидивирующие венозные тромбозы при лечении антикоагулянтами, терапии эстроген-гестагенными препаратами;
- отсутствие клинических факторов риска развития тромбоза (онкологическое заболевание, оперативное вмешательство).

Формы, обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Синдром вязких (липких) тромбоцитов

Предполагают, что в основе развития данного синдрома лежит дефект поверхностных тромбоцитарных рецепторов. Наследуется аутосомно-доминантным путем. Тромбоциты значительно активируются под действием АДФ или при высвобождении адреналина. Данный синдром представляет собой дисфункцию тромбоцитов, приводящую к артериальным и венозным тромбозам.

Выделяют три типа повышения агрегации тромбоцитов при данном синдроме:

- I тип — под действием АДФ и адреналина;
- II тип — под действием только адреналина;
- III тип — под действием только АДФ.

При данном синдроме может возникнуть стенокардия, острый инфаркт миокарда, ишемические инсульты, тромбозы сетчатки и др.

Диагностика данного синдрома основана на нормальном количестве тромбоцитов и повышенной агрегации тромбоцитов на стандартные концентрации АДФ и адреналин. Лечение направлено на нормализацию агрегации. Достаточно эффективны антиагреганты, в том числе низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (50–100 мг/сут).

Формы, обусловленные дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов

Протеин С (PC), протеин S (PS), а также АТ III относятся к естественным антикоагулянтам; они продуцируются печенью. Следует отметить, что наследственные дефекты физиологических антикоагулянтов встречаются у взрослых только при гетерозиготной форме заболевания, при гомозиготном наследовании дети умирают в раннем возрасте от тромбозов.

При ретроспективном анализе 230 больных с гетерозиготным дефицитом этих компонентов (уровень около 50% нормы) показано, что тромбозы редко проявляются в возрасте до 14 лет, однако к 60 годам вероятность тромбозов увеличивается до 90%. Существуют незначительные отличия в клинической картине тромбозов при дефицитах АТ III, PC, PS: более частое развитие тромбозов во время беременности при дефиците АТ III и тромбофлебитов при дефиците PC/PS.

При наследственных дефектах ингибиторов свертывания (АТ III, PC, PS) происходит потеря между этим антитромботическим комплексом

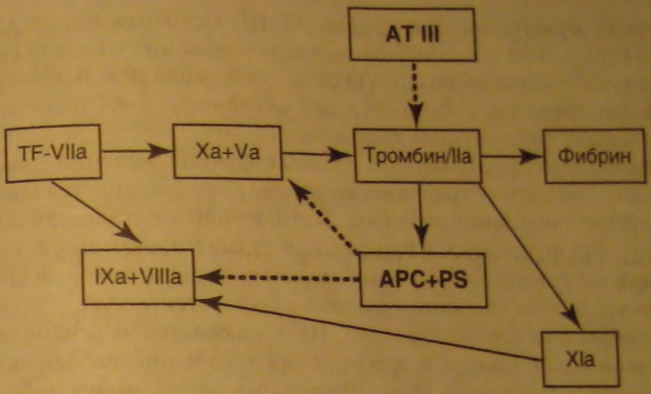


Рис. 10-1. Регуляция свертывания крови

и факторами свертывания, что ведет к избыточному тромбообразованию. Механизм физиологического ингибирования факторов свертывания представлен на рис. 10-1.

Свертывание крови инициирует комплекс ТФ-фактор VIIa, который может активировать факторы IX (более выражена при низких концентрациях ТФ) или X (при больших концентрациях ТФ). Коагуляция усиливается путем активации XI фактора тромбином. Противосвертывающая система представлена протеином С, S и AT III. Тромбин активирует протеин С (APC), совместно с протеином S инактивируются факторы Va и VIIIa. Тромбин инактивируется AT III.

Тромбин вымывается потоком крови из места образования, контактируя при этом с неповрежденным эндотелием, и инактивируется или AT III, или, связываясь с тромбомодулином, активирует PC (APC). Последний расщепляет активированные формы факторов V и VIII, прерывая при этом каскад коагуляции.

Дефицит антитромбина III

Антитромбин III (AT III) — один из наиболее подробно исследованных ингибиторов плазмы крови, ингибирующий все факторы свертывания (кроме VII), плазмин, трипсин. AT III — серинпротеазный ингибитор, гликопротеин плазмы — состоит из одной полипептидной цепочки. AT III не влияет на факторы в составе мембранных комплексов, а устраняет лишь те, которые находятся в плазме крови, препятствуя распространению тромбообразования в кровотоке.

В плазме присутствует две формы АТ III. Основная форма АТ III (α-АТ) составляет около 90% общего его содержания в плазме крови, содержание второй формы (β-АТ) составляет около 10%. В отличие от α-АТ для проявления ингибирующей активности β-АТ необходимы более низкие концентрации гепарина.

Молекула АТ содержит два главных функциональных участка: один для связывания тромбина, ко второму присоединяется гепарин или другие гликозаминогликаны. Ингибиторная активность АТ III значительно повышается в присутствии сульфатированных олигосахаридов, представителем которых является гепарин, который синтезируется тучными клетками и в норме в крови отсутствует.

Физиологическое действие АТ III заключается в ограничении коагуляционного процесса, прекращения попадания свободных коагуляционных факторов в кровь. Частота наследственного дефицита АТ III (аутосомно-доминантный тип наследования) составляет 1 на 2000–5000 человек.

Основное проявление дефицита АТ III — развитие тромбоза глубоких вен с возможной последующей ТЭЛА. Наследственный дефект АТ III подразделяют на два типа. Тип I сопровождается снижением и функциональной активности, и концентрации АТ III, тип II — снижением только функциональной активности при нормальной концентрации АТ III.

При ретроспективном анализе клинических проявлений у больных с дефицитом АТ III выявлено у 85% из них один и более эпизод тромбоэмболической болезни, причем первая тромбоэмболическая ситуация возникает у 2/3 больных в возрасте от 10 до 35 лет. Медиана тромбоэмболической болезни составляет 24 года. При снижении концентрации АТ III в плазме до 50% и ниже риск возникновения тромбозов очень велик. При этом у 50% больных тромбоз возникает спонтанно, без видимых причин, а у остальных после операции и родов.

Диагноз наследственного дефицита АТ III устанавливают у больных с возникшим тромбозом. Коагуляционные и фибринолитические параметры не изменены. Для подтверждения диагноза исследуют биологическую активность АТ III, антигены молекулы АТ III, гепаринкофакторную активность и сродство АТ к гепарину.

Лечение дефицита АТ III при появлении тромбоза и тромбоэмболии классическое, включающее назначение гепарина, а в последующем назначение антивитамина К. Некоторые больные резистентны к гепарину, и поэтому требуется введение больших доз гепарина. Низкое содержание АТ III ведет к неэффективности терапии гепарином, так

как при снижении до 20% действие гепарина почти полностью прекращается.

Во время беременности при небольшом снижении АТ III до 60% проводится антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами, при дальнейшем снижении АТ III показано введение концентрата АТ III, доза которого рассчитывается по формуле: [АТ III (норма) – АТ III [пациентки]) • 0,6 • масса (кг).

Протеин С

РС инактивирует факторы Va и VIIIa, является эндогенным активатором плазминогена. Для их инактивации APC необходим кофактор — PS. Активация РС происходит на фосфолипидной поверхности под воздействием тромбина путем протеолиза с образованием APC.

Встречаемость гетерозиготной мутации РС в популяции достигает 1 на 300 человек, который повышает риск тромбозов в 5–10 раз, однако тромбозы развиваются лишь при наличии других осложняющих факторов: операции, травмы, беременности и т.д. Наследственный дефект РС делится на два типа: I тип, при котором снижается и функциональная активность, и антиген РС; II тип — более выраженное снижение функциональной активности по сравнению с содержанием антигена.

Клинические проявления: рецидивирующие венозные тромбозы и тромбоэмболии, молниеносная злокачественная пурпура новорожденных, трофические язвы голеней, акушерская патология.

При умеренном снижении протеина С (норма во время беременности 70–150%) с целью профилактики тромбозов назначают средние дозы низкомолекулярного гепарина. При тромбозах назначают гепарин 10 000–15 000 ЕД или НМГ в лечебных дозах и концентрат РС и (или) IX фактора.

Протеин S

PS служит кофактором РС и сам по себе лишен ферментативной активности. Частота выявления дефицита PS у больных с семейными тромбозами составляет около 5%. Известно три типа дефицита PS: I тип — параллельное снижение антигена и функциональной активности; II тип — низкое соотношение активности и антигена; III тип — снижено содержание свободной формы при близком к норме содержании общего PS.

Формы, связанные с аномалиями плазменных факторов свертывания

Повышение резистентности фактора Va к активированному протеину С (мутация Лейдена)

Дефект гена, кодирующий V фактор, является точечной мутацией: замена глутамина на аргинин в позиции 1691 и перемещение аргинина на глутамин в позиции 506. Мутация фактора V (Лейдена) — наиболее частая наследственная тромбофилия — встречается в 20% венозного тромбоза и в 5% общей популяции. При тромбозах во время беременности ее частота может доходить до 60%, что в 10 раз выше, чем суммарная частота выявления молекулярных дефектов AT III, PC, PS при данной патологии. Однако сам по себе дефект менее значимый, чем дефекты других компонентов системы противосвертывания. Так, риск тромбозов у гомозиготных носителей по сравнению с нормальным фактором выше в 80 раз, в то время как гомозиготное носительство дефицита AT III, PC, PS, как правило, несовместимо с жизнью. Следствием этой мутации являются нарушения в функционировании системы протеина С — важнейшей антикоагулянтной системы.

Фактор V свертывания крови входит в состав протромбиназного комплекса. Его функция заключается в отщеплении от молекулы протромбина пептидных фрагментов и превращении его в тромбин (фермент, осуществляющий полимеризацию фибрина из фибриногена). Ферментом, расщепляющим протромбин в протромбиназном комплексе, служит фактор Xa, однако без участия фактора Va эта реакция протекает очень медленно. Активированный протеин С — главный ингибитор факторов свертывания V и VIII. APC не действует на готовый протромбиназный комплекс, но препятствует его образованию и расщепляет Va-фактор только вне связанном с фактором Xa-виде.

Активированный протеин С играет огромную роль в препятствии тромбообразования в неповрежденных сосудах, в меньшей степени влияя на тромб, формирующийся в месте кровотечения. Механизмы действия APC представлены на рис. 10-1. Активированный протеин С — один из главных физиологических антикоагулянтов, расщепляющих активированные факторы V и VIII. При изучении влияния экзогенного PC на свертывание крови у членов семьи с тромбофилией обнаружен феномен резистентности к PC. Так, для достижения такой же степени удлинения АЧТВ, как на плазме доноров, к плазме больных необходимо было добавить значительно больше PC, что корригировалось добавлением нормальной плазмы. Данные факты позволили

авторам высказать предположение о наличии помимо PS еще одного кофактора PC — «кофактора 2». Им стал фактор V системы свертывания крови. В основе развития резистентности лежит молекулярный механизм замены Arg_{506} на Gln. Именно эта точка является местом действия активированного протеина С на V фактор, в связи с чем и развивается резистентность к PC. Другой причиной риска тромбоза при данной мутации служит меньшая «кофакторная активность» фактора V-Лейдена в инактивации фактора VIIIa комплексом PC–PS.

О повышенном риске развития тромбоза при резистентности к PC свидетельствует увеличение уровня маркеров активации свертывания крови. Его обнаруживают даже у асимптоматических носителей. Повышенный уровень тромбина не только усиливает внутрисосудистое свертывание, но и может повышать стабильность фибрина. В обычном состоянии тромбозы у носителей лейденовской мутации могут не наблюдаться и развиваться только при наличии дополнительных факторов риска: беременности, мутации MTHFR и гена протромбина, антифосфолипидного синдрома. Также для проявления тромбоза необходимы дополнительные факторы, как правило приобретенные, наиболее частыми из которых являются прием гормональных контрацептивов, беременность, операции, иммобилизация и др.

Диагностика мутации фактора V заключается в определении мутации гена методом ПЦР или определении АЧТВ без добавления и с добавлением APC.

Аномалия фактора II

Мутация гена протромбина G20210A — замена нуклеотида гуанина на аденин в позиции 20210. Гетерозиготными носителями являются 1–3% представителей европейской расы. Наследуется мутация протромбина G20210A аутосомно-доминантно. Среди наследственных тромбофилий данная мутация составляет 10–15%. Увеличение стабильности мРНК протромбина приводит к образованию повышенного количества протромбина (в 1,5–2 раза выше нормы), что в свою очередь приводит к повышенному образованию тромбина.

Риск тромбозов у гетерозиготных носителей данной мутации возрастает в 2–7 раз и особенно высок при сочетании с другими видами тромбофилий. Мутация протромбина G20210A, помимо тромбоза глубоких вен, может быть причиной цереброваскулярных тромбоокклюзивных заболеваний. Риск тромбозов возрастает в десятки раз во время беременности.

Формы, связанные с нарушением фибринолиза

Наименее изученными и наиболее изучаемыми в последнее время тромбофилиями являются наследственные нарушения в фибринолитической системе. В норме после выполнения гемостатической функции и регенерации тканей фибрин должен быть удален для восстановления нормального кровотока. Главную роль в системе фибринолиза играет плазмин, образование которого происходит из неактивного его предшественника плазминогена под контролем активаторов и ингибиторов плазминогена.

Дефицит и аномалии плазминогена

Наследственные дефекты плазминогена делятся на дефицит плазминогена (тип I) и аномалию плазминогена (тип II). При I типе параллельно снижаются и содержание плазминогена, и его функциональная активность. При II типе обнаруживают функционально аномальный плазминоген при нормальном его содержании. В основном встречаются гетерозиготные носители, так как гомозиготные нежизнеспособны и погибают внутриутробно.

Данная мутация изолированно встречается крайне редко и составляет всего 0,2% всех больных с тромбоэмболиями. Клинически дефицит плазминогена схож с дефицитом АТ III, заключающимся в предрасположенности больных к тромбозам, особенно глубоких вен нижних конечностей, реже отмечается ТЭЛА.

Интересный факт: во время беременности у женщин с дефицитом плазминогена тромбоэмболические осложнения не возникают. Более того, показано повышение его содержания до нормальных значений, но после родов снова снижается до исходного уровня.

Диагноз устанавливают на основании определения содержания плазминогена биологическими и иммунологическими методами. Обнаруживают параллельное снижение функциональной активности и концентрации плазминогена (до 50% нормы) при I типе и снижение только функциональной активности при II типе.

Нарушения активности тканевого активатора плазминогена

Одним из физиологических активаторов плазминогена служит тканевой активатор плазминогена (t-PA). Его выделяют из эндотелиальных клеток сосудистой стенки (аорта, артерия и вены пупочного канатика, полая вена и др.). Недостаточное содержание t-PA приводит к задержке лизиса сгустка крови. Этот дефицит обусловлен уменьшением

его синтеза или задержкой его выделения из эндотелиальных клеток сосудистой стенки или повышенной нейтрализацией t-PA.

В связи со снижением t-PA у больных появляется склонность к тромбообразованию. По данным литературы, из 435 больных с тромбоэмболией у 17,7% обнаружено снижение активности t-PA.

Повышение содержания в плазме ингибиторов активаторов плазминогена

Ингибитор активатора плазминогена типа I (PAI-1) — гликопротеин, относящийся к серинпротеазным ингибиторам, — присутствует в плазме крови, эндотелиальных клетках, тромбоцитах, плаценте, гепатоцитах. Содержание PAI-1 в плазме крови в 5–6 раз ниже, чем в тромбоцитах, и повышается с возрастом. PAI-1 ингибирует действие как t-PA, так и урокиназы. Активность PAI-1 в плазме крови вне беременности колеблется в больших пределах (0,5–47 ед/мл.) Но при этом важным фактом является то, что его концентрация избыточна по отношению к t-PA, необходимому для лизиса сгустка, образованного в локальном участке сосуда без кровоточивости.

За активацию PAI-1 ответствен участок промотера в гене PAI-1 — 4G5G. Доказано, что наиболее значимое содержание Ag PAI-1 в плазме крови отмечается у гомозиготов по аллелю 4G, чем у лиц с другими генотипами. Экспериментальные исследования на животных показали, что увеличение содержания PAI-1 в плазме крови способствует отложению фибрина в просвете сосудов *in vivo*. Отмечена взаимосвязь повышения PAI-1 и частоты возникновения инфаркта миокарда, стенокардии, сахарного диабета, у тучных женщин в постменопаузе.

Из ингибиторов активации плазминогена наибольшее значение во время беременности приобретает плацентарный тип ингибитора (PAI-2), уровень которого увеличивается в 25 раз по сравнению с уровнем у небеременных женщин. Основным источником синтеза является плацента, а также секретируется моноцитами и макрофагами. Наследственного увеличения PAI-2 не описано.

Лечение беременных с тромботическими явлениями, связанными с увеличением содержания PAI, проводится по общепринятым схемам терапии тромбоза.

Метаболические формы: наследственная гипергомоцистеинемия

В настоящее время гипергомоцистеинемия (ГГЦ) — одна из наиболее актуальных проблем медицины. Гомоцистеин — серосодержащая аминокислота, не входящая в состав белка, а являющаяся промежуточным продуктом обмена метионина. Метаболизм гомоцистеина

происходит двумя путями: реметилированием при участии фолиевой кислоты и ферментов (MTHFR и B_{12}-зависимой метилтрансферазы), а также транссульфурированием при участии зависимого фермента B_6 — цистатион-бета-синтетазы.

ГГЦ — нарушение метаболизма метионина, развивающееся в результате точечных мутаций соответствующих генов [MTHFR, CBC (B_6), вНМТ (B_{12})] и (или) дефицита в организме витаминов групп В (фолиевой кислоты, B_6 и B_{12}). У лиц, гомозиготных по мутации MTHFR, отмечается термолабильность MTHFR и снижение активности фермента примерно до 35% среднего значения. Наличие этой мутации сопровождается повышением уровня гомоцистеина. Согласно международной классификации, различают три степени ГГЦ: легкую — от 15 до 30 мкг/л, среднюю — от 30 до 50 мкг/л и тяжелую — более 50 мкг/л. Концентрацию гомоцистеина в пределах 10–15 мкг/л обозначают как тенденцию к гипергомоцистеинемии.

Даже в небольших концентрациях гомоцистеин обладает выраженной цитотоксической активностью по отношению к эндотелию. Вследствие ингибирования циклооксигеназной активности повышается продукция простациклина и уменьшается выработка тромбоксана A_2, в результате чего повышается агрегационная активность тромбоцитов. Также при ГГЦ повышается выработка тканевого фактора, снижается активность естественных антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена. ГГЦ ведет к поражению эндотелия за счет оксидантного стресса и повышения уровня свободных радикалов.

Одним из генетических дефектов обмена гомоцистеина является мутация фермента MTHFR, частота которой в общей популяции составляет 5–15%. Микротромбообразование и нарушение микроциркуляции происходит и в фетоплацентарном комплексе, что приводит к развитию плацентарной недостаточности, ЗВУР, вплоть до репродуктивных потерь. Также в связи со свободным переходом гомоцистеина через плаценту под воздействием избыточного содержания гомоцистеин может обладать тератогенным действием, приводить к формированию анэнцефалии и *spina bifida*. Получены данные о связи мутации MTHFR с синдромом Дауна. Установлено, что концентрация гомоцистеина в плазме крови у матерей детей с синдромом Дауна выше, чем в контрольной группе. Также ГГЦ может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии, проявляющейся преэклампсией во II половине беременности.

Считают, что в генезе репродуктивных потерь имеет значение только гомозиготное носительство мутации в гене MTHFR или гетерозиготное

носительство данной мутации в сочетании с наследственными или приобретенными тромбофилиями. Существуют и противоположные мнения об отсутствии связи гомозиготной мутации MTHFR и повышенного риска репродуктивных потерь. Кроме влияния мутации в гене MTHFR на репродуктивные исходы, есть данные о влиянии данной мутации на развитие таких осложнений беременности, как преэклампсия, HELLP-синдром, а также сердечно-сосудистые заболевания и атеротромбоз.

В связи с повреждающим действием ГГЦ на эндотелий и возможным развитием вторичных аутоиммунных реакций ее в настоящее время рассматривают как одну из причин антифосфолипидного синдрома.

Лечение ГГЦ проводят по следующей схеме.

- Комбинация фолиевой кислоты (до 4 мг в сутки) и витаминов B_6 и B_{12} в форме мультивитаминных комплексов: ангиовит* по 1 таблетке 1–2 раза в день (состав: фолиевая кислота 5 мг, пиридоксина гидрохлорид 4 мг, цианкобаламин 0,006 мг), витабс-кардио* (состав фолиевая кислота, витамины B_6, B_9, B_{12}).
- Антитромботическая диета (овощи, фрукты, морепродукты).

Приобретенные тромбофилии

В классификации основных видов гематогенных тромбофилий представлено 10 основных групп и около 40 видов приобретенных тромбофилий. Однако из всех приобретенных тромбофилий в акушерстве занимал и занимает первое место антифосфолипидный синдром (АФС). Также для приобретенных форм тромбофилий характерны нарушения, чаще связанные с одновременным изменением в различных звеньях системы гемостаза:

- дефицит ингибиторов коагуляционного звена гемостаза (AT III, PC, PS);
- увеличение уровня факторов (VIII, VII, XIII, I, фактора Виллебранда);
- повышение функциональной активности тромбоцитов;
- снижение фибринолитической активности крови;
- снижение антитромбогенной активности стенки сосудов.

Антифосфолипидный синдром

Выделение АФС в рамках тромбофилических состояний внесло вклад в понимание роли аутоиммунных процессов при целом ряде заболеваний, среди которых не только ревматические, но и онкологические, гематологические и др. Выявлена группа антител, объединенных в семейство антифосфолипидных (АФА). Взаимодействие АФА

с фосфолипидами является сложным феноменом, в реализации которого важную роль играют так называемые кофакторы, к которым относятся плазменные белки крови, в первую очередь β_2-гликопротеин I. Многими исследователями обнаружены антитела к β_2-гликопротеин I (анти-β_2-ГП I). Среди мембранных фосфолипидов мишенями антифосфолипидных антител служат несущие отрицательный заряд кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, фасфатидиловая кислота, а из белковых компонентов — β_2-гликопротеин I, аннексин V и протромбин (фактор II).

В общей популяции АФС встречается в 5% случаев, частота же у пациенток с привычным невынашиванием составляет от 27 до 42%.

При наличии АФА развивается тромбофилическое состояние, при котором активация факторов Va, Xa и протромбина сочетается с угнетением противосвертывающих механизмов, в частности в системах РС (вторичная резистентность фактора Va к АРС), тромбомодулина и фибринолиза. Проявлением служит развитие гипокоагуляции *in vitro* в фосфолипидзависимых тестах. Поэтому важно подчеркнуть, что АФС среди приобретенных аутоиммунных тромбофилий относится именно к гипокоагуляционной форме.

Выделяют следующие основные формы и варианты течения антифосфолипидного синдрома.

- Первичный антифосфолипидный синдром, при котором клинические проявления системной красной волчанки отсутствуют.
- Антифосфолипидный синдром у больных с достоверным диагнозом системной красной волчанки (вторичный антифосфолипидный синдром).
- Антифосфолипидный синдром у больных с волчаночноподобными проявлениями.
- Катастрофический антифосфолипидный синдром (острая диссеминированная коагулопатия и вазопатия), характеризующийся острым мультиорганным тромбозом и имитирующий синдром ДВС или гемолитикоуремический синдром.
- Антифосфолипидный синдром без антител к фосфолипидам, т.е. антифосфолипидный синдром, при котором отсутствуют серологические маркеры — антитела к кардиолипину — и волчаночный антикоагулянт (АФЛ-негативный подтип антифосфолипидного синдрома).

АФС делится на первичный (отсутствие признаков другого заболевания) и вторичный (на фоне аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований, инфекционных заболеваний и др.).

Первые сообщения о первичном АФС появились в 1988 г. Описание больных с рецидивирующими тромбозами, у части больных с тромбоцитопенией в отсутствии любого другого заболевания при наличии в крови АФА позволило идентифицировать группу больных с гипокоагуляционной тромбофилией.

Последние диагностические критерии приняты в 1999 г. в японском городе Саппоро.

Клинические критерии.

- Рецидивирующие тромбозы (обязательно должны быть инструментально верифицированы с помощью допплерометрии или морфологического исследования).
- Акушерская патология.
  - Синдром потери плода — один случай и более после 22 нед беременности (при отсутствии другой гинекологической патологии, генетических нарушений у родителей. Плод морфологически не изменен).
  - Три последовательных случая спонтанных абортов до 12 нед беременности (при отсутствии гинекологической патологии, генетических нарушений).
  - Выраженная преэклампсия или эклампсия.

Лабораторные маркеры.

- Антикардиолипиновые антитела IgG и IgM при двукратном определении с промежутком времени 8 нед на базе стандартного иммуноферментного анализа для β_2-GP-I-зависимых АФА.
- ВА с выполнением скрининговых, подтверждающих и корригирующих тестов (каолиновое время свертывания, активированное частичное тромбопластиновое время, время свертывания с разведенными ядами гадюки Рассела) с промежутком не менее 6 нед.

АФС диагностируют при наличии одного клинического и одного серологического критерия (табл. 10-2).

Тромботические проявления могут возникать в любом возрасте, в том числе и у детей. К ним относят тромбозы глубоких вен, воротной, нижней полой, селезеночной, брыжеечной вен, синдром Бадда–Киари, тромбозы артерий, мигрень, эпилепсию, транзиторные ишемические приступы и т.д. У некоторых больных возникают так называемые злокачественные, катастрофические формы АФС, которые проявляются в виде внезапной, фатальной окклюзивной болезни, острой почечной недостаточности, ретинопатии, некроза кожи и костной ткани, острого инфаркта миокарда, иммунной цитопении и др.

Таблица 10-2. Основные клинические проявления АФС

Заболевания	Проявления
Венозная окклюзия	Периферический венозный тромбоз, венозный тромбоз внутренних органов, включая синдром Бадда–Киари, тромбоз портальных вен и надпочечниковая недостаточность
Артериальная окклюзия	Гангрена конечностей, инсульт, окклюзия аорты, инфаркты внутренних органов
Невынашивание беременности	Рецидивирующие необъяснимые спонтанные аборты в I триместре или потеря плода во II–III триместре, HELLP-синдром
Гематологические осложнения	Тромбоцитопения, кумбс-положительная гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия
Кожные проявления	Сетчатое ливедо, язвы голени и др.
Неврологические (не связанные с инсультом)	Хорея, судороги, ишемия мозга, синдром, напоминающий рассеянный склероз, мигрень
Почечные нарушения	Почечная недостаточность, АГ
Поражения сердца	Поражение клапанов сердца, инфаркт миокарда, внутрисердечный тромбоз
Костные нарушения	Асептический некроз, транзиторный остеопороз (?)
Катастрофический АФС	Почечная недостаточность с АГ, легочная недостаточность, неврологические нарушения, респираторный дистресс-синдром, периферическая гангрена

Тромботические проявления могут возникать в любом возрасте, в том числе и у детей. К ним относят тромбозы глубоких вен, воротной, нижней полой, селезеночной, брыжеечной вен, синдром Бадда–Киари, тромбозы артерий, мигрень, эпилепсию, транзиторные ишемические приступы и т.д. У некоторых больных возникают так называемые злокачественные, катастрофические формы АФС, которые проявляются в виде внезапной, фатальной окклюзивной болезни, острой почечной недостаточности, ретинопатии, некроза кожи и костной ткани, острого инфаркта миокарда, иммунной цитопении и др.

Лечение АФС складывается из следующих мероприятий.

- Мембранный или дискретный плазмаферез. Методика проведения плазмафереза включает эксфузию за один сеанс 30% объема циркулирующей плазмы, что составляет 600–900 мл. Плазмозамещение проводят коллоидными и кристаллоидными растворами. Соотношение объема удаляемой плазмы к объему плазмозамещающих растворов составляет вне беременности 1:1,

а во время беременности 1:1,2. Плазмаферез является эффективным методом лечения у больных с АФС и может быть использован в комплексе с другими медикаментозными средствами.

- Антикоагулянтная терапия: фраксипарин по 0,3 анти Ха Ед/сут, эноксапарин (клексан*), надропарин (фрагмин*) по 40–60 мг/сут.
- Антиагрегантная терапия: тромбо АСС* по 100 мг, кардиомагнил* по 75–80 мг/сут.
- Сулодексид по 500–600 LCU/сут в/м или внутрь до 3 мес и более.
- Ангиопротекторы.
- При резистентных рецидивирующих тромбозах — имунносупрессивная терапия (глюкокортикоиды), иммуноглобулинотерапия, плазмаферез.

При проведении данной терапии необходим строгий лабораторный контроль: количество тромбоцитов, агрегатограмма 1–2 раза в месяц, молекулярные маркеры тромбинемии (D-димер, ТАТ, РКМФ) 1–2 раза в месяц, уровень АФА. Типичным гематологическим признаком АФС является тромбоцитопения. Обычно количество тромбоцитов снижается умеренно (70 000–100 000/мм^3) и не требует специального лечения. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, связано с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов.

Следует особо подчеркнуть, что лечение глюкокортикоидами, как правило, неэффективно, за исключением случаев катастрофического АФС. Более того, некоторые предварительные результаты указывают на то, что длительная кортикостероидная терапия может увеличивать риск рецидивирования тромбозов.

Тромбофилия и беременность

Наследственные и приобретенные нарушения функции системы гемостаза, ведущие к повышенной наклонности к внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию, встречаются в акушерской практике значительно чаще, чем нарушения, ведущие к кровоточивости. Повышенное тромбообразование у пациенток в акушерской практике — одна из значимых причин развития осложнений беременности, а иногда и потери плода. Долгое время многие осложнения беременности рассматривались лишь с позиции тромбирования сосудов плаценты. В последние годы стали известны новые механизмы физиологии и патологии системы гемостаза в процессах имплантации, инвазии трофобласта и плацентации.

PAI-1 отвечает как за депозицию фибрина в маточных сосудах для регуляции маточно-плацентарного кровотока, так и за инвазию трофобласта на ранних сроках беременности. Поэтому его дисбаланс может приводить к нарушению плацентации и, как следствие, к развитию плацентарной недостаточности, ЗРП, преэклампсии. Развитие молекулярной генетики и биологии позволило обнаружить ранее неизвестные механизмы модификации генетического аппарата клетки, способствующего развитию тромбофилий. Так, нарушения гемостаза в сторону тромбообразования (вследствие как повышения коагуляционных свойств, так и снижения фибринолитических) ведет к нарушению нормальной имплантации и формированию полноценного синцитиотрофобласта, развитию васкулитов и тромбозов в сосудах плаценты. Все это приводит или к репродуктивным потерям, или к развитию первичной плацентарной недостаточности.

Формирование гиперкоагуляционного состояния во время беременности также связано с гормональной перестройкой организма женщины. Тенденция к стазу крови в сочетании с гиперкоагуляцией при физиологических изменениях в организме беременной предрасполагает при неблагоприятных условиях к развитию тромбозов и тромбоэмболии. При предшествующей тромбофилии [генетической и (или) приобретенной] риск тромбоэмболических и акушерских осложнений увеличивается в десятки и сотни раз.

Наиболее важными негенетическими факторами риска тромбозов являются возраст, беременность, ожирение, малоподвижный образ жизни, курение. Также большое значение в развитии генерализованной микроангиопатии и тромбофилии имеет АФС. Сочетание этих факторов значительно повышает риск развития осложнений беременности.

Основные факторы риска развития тромбоэмболических осложнений в акушерской практике.

- АФС.
- Генетически обусловленные тромбофилии.
- Эндотоксемия, вирусные инфекции, септические осложнения.
- Системные аутоиммунные заболевания.
- Оперативное вмешательство (кесарево сечение, операции на беременной матке, наложение акушерских щипцов).
- Осложненное течение беременности, родов и послеродового периода, обусловленное заболеваниями, протекающими с синдромом ДВС:

- ревматические пороки сердца;
- застойная сердечная недостаточность;
- искусственные клапаны сердца;
- заболевания почек;
- артериальная гипертензия;
- преэклампсия;
- гнойно-септические заболевания.

- Возраст беременных старше 35 лет, а также многорожавшие женщины.
- Метаболические осложнения (ожирение, сахарный диабет).
- Длительная госпитализация и иммобилизация (например, при длительном токолизе).
- Тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия в анамнезе.
- Варикозно-расширенные вены.
- Группа крови [у больных с 0(I) группой крови венозные тромбозы возникают реже, чем у лиц с другими группами].
- Повышенная кровопотеря в родах.

В III триместре скорость кровотока в венах нижних конечностей уменьшается наполовину, что обусловлено частично механической обструкцией беременной маткой венозного оттока, частично снижением тонуса венозной стенки из-за гормональной перестройки организма во время беременности. Таким образом, тенденция к стазу крови в сочетании с гиперкоагуляцией создает условия, благоприятствующие повышенному риску тромбообразования. Во время беременности присутствуют по меньшей мере два элемента из триады Вирхова: повышение свертываемости крови и венозный стаз. Также в послеродовом или послеоперационном периоде вероятность тромбоза увеличивается в связи с поступлением в кровоток большого количества тромбопластина и повреждением тканей.

Тромбофилия может быть угрожающим жизни состоянием, если тромб является препятствием кровотоку, частично или полностью обтурирует сосуд. Тромб, образовавшийся на периферии, может оторваться от стенки сосуда и привести к тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) или ее мелких ветвей. Тромбообразование в сосудах плаценты приводит к нарушению жизнедеятельности имплантировавшегося плодного яйца, а на более поздних сроках беременности плода.

Тромбозы микроциркуляторного русла плаценты приводят к следующим последствиям:

- повторным потерям плода: выкидышам или преждевременным родам;
- преэклампсии и эклампсии;
- плацентарной недостаточности;
- задержке развития плода;
- преждевременной отслойке плаценты.

В норме система гемостаза находится в состоянии равновесия, обеспечиваемого слабой активацией коагуляционного каскада и противостоящей ей активности естественной антикоагулянтной и фибринолитической систем, что предотвращает развитие спонтанных тромбозов. Беременность сама по себе является состоянием, в 5–6 раз увеличивающим риск венозных тромбозов. Даже при физиологически протекающей беременности, особенно в III триместре, наступает гиперкоагуляция, что в первую очередь связано с увеличением почти на 200% I, II, VIII, IX, X факторов свертывания крови. Помимо этого, в III триместре скорость кровотока в венах нижних конечностей уменьшается наполовину в результате частичной механической обструкции беременной маткой венозного оттока, частично — снижения тонуса венозной стенки из-за гормональной перестройки организма во время беременности. С учетом особенностей физиологической адаптации системы гемостаза к беременности абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии клинически манифестирует именно во время беременности.

С точки зрения общности патогенетических механизмов в последнее время в медицинскую практику внедрился термин «синдром потери плода» (СПП), который включает неразвивающуюся беременность, мертворождаемость, неонатальную смертность как осложнение преждевременных родов, тяжелой преэклампсии или плацентарной недостаточности. Изучение причин и патогенеза более общего СПП по сравнению с привычным невынашиванием позволяет глобальнее подойти к данной проблеме, разработать основные меры профилактики осложнений этого синдрома у женщин репродуктивного возраста. Рассматривают два основных механизма развития СПП при дефектах системы гемостаза: нарушения с тенденцией к геморрагиям и нарушения с тромботической тенденцией. Частота СПП при различных тромбофилиях представлена в табл. 10-3.

Таблица 10-3. Частота синдрома потери плода при наследственных и приобретенных тромбофилиях (Баркаган З.С., Сердюк Г.В. и др.)

Вид патологии	Синдром потери плода, %
АФС	35
Гипергомоцистеинемия	35
Гиперагрегационный синдром	24
Дефицит ATIII	3
Дефицит PC	1
Резистентность Va-фактора к APC	2

Чаще всего у женщин с мутацией Лейдена обнаруживают тромбозы в плаценте, что и служит причиной повышенного риска развития всех вышеперечисленных осложнений.

Скрининг на наследственные и приобретенные тромбофилии во время беременности необходимо проводить в следующих случаях:

- любые тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе;
- тромбозы у ближайших родственников;
- репродуктивные потери (повторные потери на раннем сроке и потери во II и III триместрах);
- преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром при предыдущей беременности;
- преждевременная отслойка плаценты в анамнезе;
- плацентарная недостаточность, задержка развития плода в предыдущих беременностях.

В настоящее время изучено влияние синдрома системного воспалительного ответа, который сопровождает такие критические ситуации в акушерстве, как преэклампсия, кровотечения и т.д., на гемостаз, в частности развитие тромбофилического состояния. Синдром системного воспалительного ответа нарушает функциональное состояние всей микрососудистой сети организма.

Лечение

Принципы терапии тромбофилии заключаются в проведении антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, витаминотерапии и при необходимости лечении антифосфолипидного синдрома.

Антиагрегантные препараты — I класс — стимулируют синтез простациклина в эндотелии, активируют микроциркуляцию. К I классу относятся дипиридамол (курантил*, персантин*), пентоксифиллин (трентал*, агапурин*, флекситал*).

К антиагрегантным препаратам относится ацетилсалициловая кислота (аспирин▲). Профилактическая доза аспирина 75 мг/сут (1/3 таблетки). «Защищенные» аспирины не обладают мукозоагрессивным действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, к ним относятся аспирин кардио▲, тромбо АСС▲, кардиомагнил▲. При аспиринорезистентности (30% населения аспиринорезистентны) можно применять клопидогрел (плавикс▲) в дозе 75 мг/сут.

К антиагрегантам относятся препараты комплексного действия: трентал▲, эндотелон▲, детралекс▲, декстраны (реополиглюкин▲).

Антикоагулянты — II класс препаратов.

- Первая группа — прямые. Нефракционированный ВМГ гепарин Na-Ca соли, низкомолекулярные гепарины: фраксипарин, эноксапарин (клексан▲) по 40–60 мг/сут, дельтапарин (фрагмин▲), эксипарин.
- Вторая группа — непрямые: фенилин▲, варфарин.
- Третья группа — гепариноиды: сулодексид (весел Дуэ Ф▲) — оральный прямой антикоагулянт с пролонгированным антитромбическим действием (мягкий антикоагулянтный, антиагрегантный, профибринолитический эффект, гиполипидэмическое действие).
- Четвертая группа — концентраты антикоагулянтов: донорские концентраты АТ III (кубернин®), антитромбин III, протеин С (ципротин®), рекомбинантные концентраты антикоагулянта протеина С (дротекогин альфа, зигрис▲).

Тромботические препараты — III класс.

- Первая группа — активаторы фибринолиза и тканевого активатора плазминогена: алтеплаза (актилизе▲), стрептокиназа, урокиназа.
- Вторая группа — антипротеазы: апротинин (ингитрил▲, трасилол▲, контрикал▲).

Примерная схема лечения тромбофилии представлена в табл. 10-4.

Таблица 10-4. Основные принципы профилактики акушерских осложнений у беременных с тромбофилией

Фертильный цикл	I триместр	II–III триместры	Послеродовый период
НМГ Аспирин 50–81 мг Полиненасыщенные жирные кислоты Витамины B_6, B_{12} Фолиевая кислота Антиоксиданты Гирудотерапия	НМГ Аспирин Витаминно-минеральные комплексы Фолиевая кислота 4–5 мг Антиоксиданты	НМГ Препараты железа Витаминно-минеральные комплексы Антиоксиданты	30 дней Варфарин Витаминно-минеральные комплексы Препараты железа

Критерии эффективности длительной терапии низкомолекулярными гепаринами.

- Клинические:
  - отсутствие признаков синдрома потери плода (угроза выкидыша, плацентарная недостаточность, гипоксия и задержка роста плода);
  - положительная динамика при допплерометрическом исследовании;
  - отсутствие тромботических осложнений;
  - отсутствие задержки развития плода.
- Лабораторные:
  - снижение уровней маркеров тромбофилии, нормализация в системе тромбин–антитромбин, нормализация D-димеров;
  - нормализация функции тромбоцитов.

Принципы терапии АФС.

- Дискретный плазмаферез. Эксфузия 300–400 мл, восполняя ОЦП коллоидными и кристаллоидными растворами, 3–5 сеансов; за курс удаление 4–10 л плазмы.
- Дезагреганты.
- Тромбо АСС* по 100 мг, кардиомагнил* по 75–80 мг, клопидогел (плавикс*)
- Сулодексид внутрь 3 мес и более.
- Фраксипарин по 0,3 анти Ха ЕД/сут, эноксапарин (клексан*), надропарин (фрагмин*) по 40–60 мг/сут.

Профилактика синдрома потери плода, гипертензии беременных (преэклампсии), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты при тромбофилиях.

- Защищенный аспирин — кардиомагнил* по 75–80 мг/сут, начиная с фертильного цикла.
- НМГ: фраксипарин, клексан*, фрагмин*.
- Сулодексид.
- Препараты железа.
- Витамины для беременных.
- Омегалон (ПНЖК) + витамин Е.
- Гемаферез (дискретный плазмаферез).

Глава 11

Геморрагические заболевания в акушерстве

Дефекты гемостаза, предрасполагающие к кровотечениям, могут проявляться на любом этапе свертывания крови: на первом этапе могут нарушаться адгезия и агрегация тромбоцитов (тромбоцитопатии, тромбоцитопении, болезнь Виллебранда); на втором этапе — формирование фибринового сгустка, в котором принимают участие 12 факторов свертывания; на третьем этапе — фибринолиз при снижении ингибиторов фибринолиза.

В зависимости от того в каком звене гемостаза происходят пусковые и главные нарушения, все геморрагические заболевания и синдромы подразделяют на четыре основные группы.

- Нарушения свертываемости и фибринолиза (коагулопатии).
- Тромбоцитарные нарушения, включающие тромбоцитопении, тромбоцитопатии (качественные аномалии тромбоцитов) и тромбоцитемию.
- Вазопатии — формы, при которых главную роль играет системное поражение микроциркуляторного русла.
- Геморрагические заболевания и синдромы, характеризующиеся одновременным нарушением в разных звеньях системы гемостаза.

Из всех наследственных и приобретенных нарушений гемостаза на долю трех групп заболеваний приходится до 99% всех кровотечений после родов: тромбоцитопатии, тромбоцитопении и разные формы болезни Виллебранда.

Перед родами необходим минимальный объем исследования параметров гемостаза:

- количество тромбоцитов;
- агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристомицином, адреналином;
- активированное частичное тромбопластиновое время;
- тромбиновое время;
- концентрация фибриногена;
- определение маркеров внутрисосудистого свертывания (РКМФ, ПДФ/Ф).

При обнаружении нарушений, сохранении незавершенной адаптации гемостаза к концу III триместра беременности, а также при указании на проявления геморрагического синдрома в анамнезе показано более развернутое исследование для исключения наследственных и приобретенных нарушений гемостаза.

Тромбоцитопении

Тромбоцитопении — группа заболеваний, при которых количество тромбоцитов ниже 150×10^9/л при двукратном измерении. Механизмы развития тромбоцитопении заключаются в повышенном разрушении или недостаточном образовании тромбоцитов. Различают наследственные и приобретенные формы тромбоцитопении.

Тромбоцитопения во время беременности может быть следствием физиологических и различных патологических процессов. В период беременности у женщин часто отмечается уменьшение количества тромбоцитов. В зависимости от этиологии и патогенеза все тромбоцитопенические состояния, возникающие в период беременности, можно разделить на две группы: связанные и не связанные с беременностью.

- Состояния, связанные с беременностью:
  - гестационная тромбоцитопения;
  - преэклампсия;
  - HELLP-синдром;
  - острый жировой гепатоз;
  - ДВС-синдром.
- Состояния, не связанные с беременностью:

- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП);
- тромботическая микроангиопатическая пурпура;
- тромбоцитопения при вирусных инфекциях (ВИЧ, ЦМВ и др.);
- лекарственно индуцированная тромбоцитопения;
- болезнь Виллебранда II типа;
- врожденные тромбоцитопении;
- иммунные тромбоцитопении;
- синдром гиперспленизма.

Аутоиммунный процесс считают идиопатическим при отсутствии явной причины и симптоматическим, если он является следствием другого, основного, заболевания (хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь, лимфома Ходжкина, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезни соединительной ткани, активный гепатит).

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) (первичная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, или болезнь Верльгофа) представляет собой заболевание аутоиммунной природы, вызываемое антитромбоцитарными антителами или циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК), обычно воздействующими на мембранные гликопротеиновые комплексы тромбоцитов и вызывающие разрушение их клетками ретикулоэндотелиальной системы без признаков поражения остальных ростков кроветворения, наличия сопутствующих заболеваний (лимфопролиферативные гемобластозы, системная красная волчанка, инфекции и т.д.).

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура наиболее часто встречается в возрасте от 15 до 40 лет и у пожилых. Женщины болеют в 2,5 раза чаще, чем мужчины. Заболеваемость ИТП среди взрослых и детей колеблется от 1 до 13 на 100 000 человек. У детей, как правило, заболевание протекает остро с тенденцией к самопроизвольному спонтанному разрешению. Для взрослых характерно хроническое течение ИТП с постепенным началом. У одной трети взрослых больных отмечается вялотекущая форма тромбоцитопении с относительной устойчивостью к большинству применяемых методов лечения. Поскольку у взрослых с тяжелой или среднетяжелой формой ИТП лечение обычно начинают сразу после постановки диагноза, данных о ее естественном течении (в отсутствие лечения) нет. Имеющиеся данные позволяют предположить, что только у 5% взрослых больных с хронической ИТП ремиссия наступает спонтанно.

Этиология и патогенез

Большинство ученых, изучающих ИТП детского возраста, считают, что в развитии данного заболевания ведущая роль принадлежит вирусным инфекциям. Инфицирование и иммунизация вызывают острую тромбоцитопению, которая, по-видимому, является гетероиммунной и часто впоследствии самоликвидируется. У взрослых хроническая тромбоцитопеническая пурпура в основном характеризуется длительным рецидивирующим течением, и обнаружить явные причины возникновения заболевания, как правило, не представляется возможным.

В основе патогенеза заболевания лежит недостаточное количество тромбоцитов и связанное с этим уменьшение тромбоцитарных компонентов в свертывающей системе крови. Тромбоциты принимают участие во всех фазах гемостатического процесса. В последние годы появилась возможность обнаружить отдельные тромбоцитарные факторы, четко различающиеся по функциям. На тромбоцитах могут адсорбироваться плазменные факторы свертывания и фибринолиза, но, кроме того, они секретируют эндогенные продукты, активно участвующие в процессе гемостаза. Достаточно хорошо изучены 11 эндогенных факторов тромбоцитов. Тромбоциты обладают способностью поддерживать нормальную структуру и функцию стенок микрососудов, благодаря своим адгезивно-агрегационным свойствам они образуют первичную тромбоцитарную пробку при повреждении сосудов, поддерживают спазм поврежденных сосудов, участвуют в свертывании крови и являются ингибиторами фибринолиза.

Также важную роль в патогенезе данного заболевания играет гуморальный иммунитет. Тромбоциты реагируют с аутоантителами, принадлежащими к классу иммуноглобулинов или ЦИК, становясь уязвимыми для деструкции макрофагами, которые имеют рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулиновой молекулы. В сыворотке крови и (или) на тромбоцитах больных ИТП выявлены антитела к различным антигенам, в том числе и непосредственно к тромбоцитоассоциированным антигенам. Сывороточные антитела выявляются у больных активной иммунной тромбоцитопенией в 66%, а у пациентов в состоянии ремиссии в результате лечения кортикостероидными препаратами — в 16% случаев.

Определенную патогенетическую роль играют иммунные комплексы, которые обнаруживают у большинства больных ИТП. Эти иммунные комплексы, содержащие антиген, антитело и, возможно, комплемент, могут связываться непосредственно с поверхностью тромбоцита через Fc-рецепторы. Присутствие иммунных комплексов

не исключает наличия специфических IgG к антигенам тромбоцитов. ЦИК могут образовываться и за счет соединения антител с растворимыми антигенами тромбоцитов, усиливая тромбоцитопению благодаря связыванию с Fc-рецептором пластинок. У некоторых больных тромбоцитопения может быть следствием формирования иммунных комплексов за счет антител к циркулирующим нетромбоцитарным антигенам.

Большинство исследователей считают, что при обоих способах разрушения тромбоцитов селезенка является основным местом секвестрации и деструкции пластинок. Селезенка — важная составная часть ретикулоэндотелиальной системы — влияет на гемопоэз, находится в сложных взаимоотношениях с нервной системой и эндокринными органами. Механизм лечебного действия спленэктомии сложен и не до конца выяснен. Ряд авторов считают, что успех спленэктомии определяется тем, что удаляется орган, в котором происходит повышенное разрушение тромбоцитов.

Механизм положительного действия спленэктомии заключается в удалении основного плацдарма образования антител. Своевременно произведенная спленэктомия способствует ликвидации заболевания. J. Kelton показал, что хороший эффект спленэктомии обусловлен удалением основного органа, где образуются антитела, и с его утратой прекращается синтез последних.

В то же время ряд авторов считают, что до настоящего времени не доказана тромбоцитопоэтическая функция селезенки и ее причинная связь с ИТП. В настоящее время показано, что и другие органы ретикулоэндотелиальной системы, помимо селезенки, участвуют в разрушении тромбоцитов, поэтому спленэктомия будет эффективна лишь в случаях, где основным органом лизиса тромбоцитов выступает селезенка. У больных тромбоцитопенической пурпурой установлены три типа накопления меченных тромбоцитов Cr: исключительно в селезенке, смешанный (селезенка и печень), преимущественно в печени.

Исследования последних лет показали, что повышение уровня фиксированных на тромбоцитах антител (PA IgG) приводит к преимущественному разрушению тромбоцитов в селезенке, а при повышении уровня одного из компонентов комплемента, в частности C, на поверхности клеток (PA C) — в печени.

Диагностика

Диагностика ИТП основана на установленных лабораторных критериях, отражающих повышенную продукцию и усиленный распад тромбоцитов. Они включают изолированную тромбоцитопению

периферической крови, неизмененный костный мозг с нормальным или увеличенным количеством мегакариоцитов, наличие свободных или связанных антитромбоцитарных антител.

Для диагностики ИТП необходимы данные анамнеза, физикального обследования, анализ крови с подсчетом всех форменных элементов и мазок периферической крови. Если при плановом обследовании симптомы, не свойственные ИТП или позволяющие предположить наличие других заболеваний, отсутствуют, то в дальнейшем диагностическом поиске необходимости нет. Исследование функции щитовидной железы до проведения плановой спленэктомии поможет исключить скрытый гипер- или гипотиреоз. Дополнительные диагностические исследования обычно не нужны, а иногда и вовсе нецелесообразны.

У 65–95% больных ИТП обнаруживают фиксированные на тромбоцитах IgG (PA IgG), либо в сочетании с IgM- и IgA-антителами (PA IgM, PA IgA), либо самостоятельно, причем показана обратная зависимость между уровнем PA IgG и уровнем тромбоцитов в периферической крови. В исследованиях последних лет установлен не только поверхностный, но и мембранный пул антител PA IgG, соотношение которых изменяется в течение болезни: в обострении заболевания выявляются оба пула; в ремиссии, достигнутой применением глюкокортикоидов, несмотря на нормализацию поверхностного пула, цитоплазматический сохраняется.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с заболеваниями, способными вызывать вторичную тромбоцитопению или увеличение селезенки (например, ВИЧ-инфекция, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, лимфолейкоз, миелодисплазия, аутоиммунный тиреоидит, вирусный гепатит С, агаммаглобулинемия, лечение некоторыми медикаментозными препаратами, посттрансфузионная тромбоцитопения, врожденная и наследственная тромбоцитопения), а также тромбоцитопатиями, при которой в отличие от ИТП нарушена функция тромбоцитов. Аутоиммунную тромбоцитопению у беременных следует дифференцировать с симптоматическими формами тромбоцитопений, обусловленных воздействием медикаментов, инфекции, аллергии, а также связанными с другими заболеваниями крови. Лекарственную тромбоцитопению вызывают дигитоксин, диуретики, некоторые антибиотики, препараты фенотиазинового ряда. Тромбоцитопения наблюдается при сепсисе, циррозе печени, системной красной волчанке и др. Дифференциальную диагностику следует проводить с аплазией кроветворения, гемобластозом,

мегалобластной анемией. Особую группу составляет тромбоцитопения потребления, наблюдающаяся при ДВС-синдроме.

На основании результатов комплексного исследования изменений иммунного статуса больных ИТП можно сделать вывод о существовании двух отличающихся друг от друга клинико-иммунологических вариантов ИТП. При первом варианте преобладает механизм развития иммунных реакций за счет продукции иммуноглобулинов, которые связывают активный комплемент на поверхности тромбоцитов. При данном варианте развития болезни больные лишены такого фактора компенсации, как синтез прокоагулянтов фагоцитами, так как известно, что они вырабатывают прокоагулянты в 6 раз активнее интактных клеток. Возможно, высокие концентрации иммуноглобулинов приводят к блокаде Fc-рецепторов тромбоцитов и к прекращению их фагоцитоза аутологичными лейкоцитами. Т-дефектный механизм развития иммунологических реакций у больных данной группы также присутствует, но выражен в значительно меньшей степени, чем при втором варианте.

У больных со вторым клинико-иммунологическим вариантом наблюдается преимущественно Т-дефектный механизм изменений иммунологической реактивности, и способы компенсации у них иные. Они включают инактивацию комплемента и, следовательно, увеличение синтеза прокоагулянтов. Отсутствие значительного повышения содержания лизоцима также препятствует развитию явлений гипокоагуляции.

Таким образом, анализ изменений иммунного статуса открывает путь к возможно более ранней дифференциальной диагностике и подбору дифференцированной терапии. Например, при первом варианте на подавление антителообразования и стимуляцию фагоцитоза, при втором — на стимуляцию Т-системы иммунитета.

В периферической крови отмечается снижение количества тромбоцитов вплоть до их полного исчезновения при нормальном или повышенном содержании плазменных факторов свертывания. Содержание гемоглобина и эритроцитов может быть нормальным или сниженным в результате геморрагий. Время кровотечения по методу Дьюка увеличено. Нарушена ретракция кровяного сгустка. В пунктате костного мозга обнаруживают увеличение количества мегакариоцитов.

Изученные свойства антитромбоцитарных антител послужили основанием для разработки системы анализа антител, реагирующих с тромбоцитами, при установлении их аутоиммунной природы. Эта система включает комплекс иммунологических методов: иммунофлюоресцентную

прямую, а также непрямые пробы с аутологичными и аллогенными тромбоцитами, лимфоцитотоксический тест. Исследование начинают с выполнения прямого иммунофлюоресцентного теста. Если он четко положительный, это является достаточным для суждения об иммунной природе цитопенического синдрома ввиду наличия на тромбоцитах фиксированных иммуноглобулинов. Последующее выявление свободно циркулирующих антител подтверждает иммунную природу заболевания. В тех случаях, когда прямой иммунофлюоресцентный тест показывает отрицательный результат, продолжается исследование в направлении выявления свободно циркулирующих антител.

Суждение об аутоиммунной противотромбоцитарной сенсибилизации считается правомерным, если положительный результат получен с аутологичными тромбоцитами. В случае положительной реакции с аллогенными тромбоцитами непременным условием должно быть исследование сыворотки в лимфоцитотоксической пробе с клетками того лица, которое показало положительный результат с тромбоцитами. Об антитромбоцитарных антителах можно судить лишь при наличии отрицательной лимфоцитотоксической реакции с аллогенными лимфоцитами, в противном случае результат может быть истолкован как свидетельство о существовании в сыворотке аллоиммунных анти-HLA антител.

Клиническая картина

При тромбоцитарной недостаточности кровоточивость носит микроциркуляторный характер и возникает вследствие повышенной ломкости мелких сосудов, а также в результате выхода эритроцитов из сосудистого русла через капилляры. Для тромбоцитопении характерны кровоизлияния из мелких сосудов кожи и слизистых оболочек. Петехиальная сыпь чаще всего находится на передней поверхности ног, туловища. Часто возникают кровоизлияния в месте инъекции, при ничтожно малой травматизации сосудов — измерении артериального давления, пальпации, растирании кожи. Характерны кровотечения: носовые, десневые, желудочно-кишечные, метроррагии и др.

Между числом тромбоцитов и клинической симптоматикой заболевания существует определенная взаимосвязь: при числе тромбоцитов >50 000/мкл течение заболевания бессимптомное; от 30 000 до 50 000/мкл имеется склонность к образованию кровоподтеков при малейшей травме; от 10 000 до 30 000/мкл — спонтанные кровоизлияния, удлиняется время кровотечения из слизистых оболочек (носовые, желудочно-кишечные, мочеполовые), высок риск развития внутричерепных кровоизлияний.

Ведение беременности и родов

В структуре причин геморрагического синдрома в акушерской и гематологической практике ИТП составляет 30%. При тромбоцитопении во время беременности редко возникает истинная ИТП. Примерно в 75% случаев это тромбоцитопения беременных (обычно незначительное снижение числа тромбоцитов в поздние сроки беременности, спонтанно исчезающее после родов), а в большинстве оставшихся случаев снижение числа тромбоцитов связано с преэклампсией, а также с экстрагенитальными заболеваниями, связанными с потреблением тромбоцитов в микроциркуляторном русле вследствие развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Сочетание беременности и аутоиммунной тромбоцитопении не является редким событием. Беременность может способствовать манифестации заболевания; по некоторым данным, примерно у 10% женщин болезнь впервые была отмечена во время беременности. Однако ИТП наблюдается приблизительно у 0,02–0,2% беременных.

Выявлены факторы риска неблагоприятного течения ИТП во время беременности.

- Наличие к моменту зачатия клинико-гематологических признаков активности тромбоцитопенического процесса.
- Тяжелое, с частыми рецидивами или непрерывно рецидивирующее течение ИТП.
- Отсутствие патогенетически обоснованного курса подготовки к беременности, а также своевременной, адекватной, комплексной терапии ИТП во время беременности.
- Наступление беременности менее чем через 6 мес после спленэктомии.
- Обострение вирусной и (или) бактериальной инфекции.

Наступление и вынашивание беременности на фоне клинико-гематологической ремиссии ИТП (отсутствие геморрагического синдрома, уровень тромбоцитов >100 000/мкл) не приводят к ухудшению течения заболевания как во время беременности, так и после родоразрешения. При наличии клинических и гематологических симптомов активности ИТП при наступлении беременности обострение и ухудшение болезни наблюдается в 35% случаев во время беременности и в 21% — после родоразрешения. При рассмотрении влияния ИТП на течение беременности в литературе делается акцент на высокий риск развития осложненного течения беременности, в том числе угрозы прерывания, преэклампсии, плацентарной недостаточности и др., а также нефизиологического течения родов и послеродового

периода. По данным литературы, почти у трети женщин беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем. Значительно чаще развиваются гестозы. Наиболее грозные осложнения — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, кровотечение в последовом и раннем послеродовом периодах, которое наблюдается у 15–20% женщин с указанной патологией.

При наличии клинических и гематологических признаков активности заболевания в момент зачатия риск обострения возрастает, а при наступлении беременности на фоне полной ремиссии ИТП обостряется лишь в 12% случаев. По мнению других ученых, беременность не влияет на течение заболевания.

Течение аутоиммунной тромбоцитопении во время беременности имеет свои клинические особенности, зависящие от формы заболевания и характера лечения, предшествовавшего беременности. Существует мнение, что рецидив тромбоцитопении после спленэктомии, возможно, связан с выработкой антитромбоцитарных антител селезенкой плода.

Не было выявлено зависимости частоты обострения ИТП во время беременности от длительности заболевания. Практически однозначно признано, что возможность возрастания активности ИТП и ее неблагоприятного течения во время беременности возникает при рефрактерности к лечению глюкокортикоидами вне беременности имелась при отсутствии спленэктомии в анамнезе и наличии сопутствующей инфекции в организме. ИТП, возникшая во время беременности или непосредственно после ее завершения, манифестирует бурно и клинически проявляется высокой активностью заболевания.

Беременность противопоказана при острых формах аутоиммунной тромбоцитопении, протекающей со значительными кровотечениями из носа и десен, при кровоизлиянии в мозг, при хронической форме с частыми рецидивами и отсутствии стойкого эффекта от проводимой терапии. При течении тромбоцитопении без выраженных признаков геморрагического диатеза тактика должна быть выжидательной. Необходимо предупреждать травмы, инфекционные заболевания, не следует назначать лекарства, снижающие функцию тромбоцитов. На основании степеней риска неблагоприятного исхода для матери и плода были разработаны показания к прерыванию беременности или возможности ее пролонгирования.

- I степень риска — беременные с хроническим течением в стадии длительной клинико-гематологической ремиссии.

- II степень — беременные с хроническим течением в стадии клинической компенсации.
- III степень — больные с хроническим течением в стадии клинико-гематологического обострения.
- IV степень — беременные с острым течением заболевания; с выраженным клинико-гематологическим обострением хронического непрерывно рецидивирующего течения, резистентного к основным видам консервативной терапии, а также отсутствием эффекта от спленэктомии.

При I и II степенях риска беременность допустима. При III степени беременность допустима при тщательном мониторировании активности тромбоцитопенического процесса, своевременной диагностики ее нарастания и коррекции тактики ведения и лечения больной. При IV степени беременность противопоказана.

У беременных с тромбоцитопенией повышен риск кровотечения во время родов и геморрагических осложнений при выполнении эпидуральной анестезии, однако прямых доказательств степени этого риска, необходимости или эффективности профилактических мероприятий очень мало. Досрочное родоразрешение путем операции кесарева сечения показано при нарастании геморрагий, анемизации и ухудшении общего состояния. Существует мнение, что кесарево сечение следует производить одновременно со спленэктомией. Однако при кесаревом сечении по акушерским показаниям следует воздержаться от одновременного удаления селезенки, если операция прошла без массивной кровопотери и повышенной кровоточивости, когда надежно обеспечен гемостаз.

За 1–1,5 нед до родов рекомендуют назначать преднизолон в терапевтической или поддерживающей дозе (обычно 10–15 мг/сут) в зависимости от состояния больной. Ведение родов должно быть консервативным. В родах необходимо продолжать глюкокортикоидную терапию в той же дозе, что и перед родами. Не следует допускать затяжных родов и своевременно применять стимулирующие средства. Обязательно проводят профилактику кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах путем назначения сокращающих матку средств. В связи с высоким риском кровотечения в родах необходимо иметь заготовленные индивидуально подобранные эритроциты. В послеродовом периоде продолжается лечение преднизолоном в убывающих дозах.

Динамический контроль за состоянием беременной и ее гематологическими показателями, своевременное назначение глюкокортикоидов

при снижении количества тромбоцитов способствуют благополучному пролонгированию беременности и родоразрешению.

Лечение

Основными методами лечения ИТП во время беременности считают назначение глюкокортикоидов, внутривенное введение иммуноглобулина, плазмаферез, а также спленэктомию.

Касаясь патогенетической терапии ИТП во время беременности, препаратами выбора при назначении глюкокортикоидов являются преднизолон и метипред в связи с их относительно малой способностью проникновения через плацентарный барьер и меньшим количеством побочных эффектов. Глюкокортикоиды уменьшают фагоцитоз сенсибилизированных антителами тромбоцитов, нейтрализуют механизмы, вызывающие угнетение тромбопоэза, уменьшают проницаемость и повреждение эндотелия, оказывают иммуносупрессивное действие. В настоящее время считается, что лечение гормонами обладает непосредственной эффективностью у 65–75% пациентов, а у беременных этот процент эффективности также приближается 60%.

В данном случае под эффективностью применения препарата понимают получение так называемого полного первичного ответа — достижение уровня тромбоцитов не ниже 100 000/мкл и частичного первичного ответа — подъем уровня тромбоцитов выше 50 000/мкл. При этом только у 15–25% больных возможно достижение полной клинико-гематологической ремиссии в результате применения глюкокортикоидных гормонов.

Механизм действия глюкокортикоидов при ИТП до сих пор до конца неясен. Отмечено, что пурпура исчезает еще до подъема уровня тромбоцитов. Ряд авторов считают, что основным механизмом действия глюкокортикоидов при ИТП является нарушение взаимосвязи между поверхностью тромбоцитов и антитромбоцитарными антителами.

Имеются данные, что прием глюкокортикоидов значительно уменьшает и уровень сывороточных антител. Стероидные препараты пролонгируют время жизни тромбоцитов, уменьшая антитромбоцитарную продукцию антител селезенкой, печенью, костным мозгом, селезеночную секвестрацию пластинок, ингибируя адгезию, переваривание и деструкцию тромбоцитов фагоцитами, изменяют рецепторы фагоцитов для IgG и C.

Удовлетворительным ответом на терапию считают поднятие уровня тромбоцитов и отсутствие свежих геморрагий в течение 3 нед

применения глюкокортикоидов. При лечении ИТП во время беременности необходимо ориентироваться на «безопасный» уровень тромбоцитов не менее 50 000/мкл.

При отсутствии эффекта некоторые клиницисты увеличивают дозу препарата вдвое. При отсутствии устойчивого и продолжительного эффекта от проведения комплексной консервативной терапии либо при рецидиве заболевания с количеством тромбоцитов в периферической крови 50 000/мкл и наличием выраженного геморрагического синдрома возникают показания к хирургическому лечению ИТП как вне, так и во время беременности в виде выключения селезенки из кровотока путем спленэктомии или эмболизации селезеночной артерии.

Во время беременности необходимо учитывать, что спленэктомию проводят по жизненным показаниям со стороны матери. По данным ряда авторов, спленэктомия может быть произведена в любые сроки беременности, однако предподчтительнее осуществлять ее во II триместре беременности или после родов, так как эта операция сопровождается высокой частотой преждевременных родов и антенатальной гибели плода. Спленэктомия, выполняемая в I триместре беременности, повышает риск самопроизвольных выкидышей, а в III триместре становится технически сложной. Ремиссия после спленэктомии наступает в 50–90% случаев ИТП.

Спленэктомия оказывает благоприятное действие в основном в случаях ИТП с низким уровнем антитромбоцитарных антител; при большей их концентрации спленэктомия неэффективна. По-видимому, при низком титре антитромбоцитарных антител селезенка играет основную роль в разрушении тромбоцитов, тогда как высокая концентрация антител ведет к деструкции тромбоцитов и в отсутствии селезенки. Возникновение рецидива после спленэктомии связывают с продолжающейся выработкой антител печенью, костным мозгом, другими лимфоидными органами.

В связи с этим некоторые гематологи считают целесообразным применение глюкокортикоидных гормонов и других иммуносупрессантов как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Полагают, что в тех случаях, когда спленэктомия не влечет за собой установления ремиссии заболевания, она все-таки ликвидирует резистентность к кортикостероидам и позволяет компенсировать состояние больных средними и даже малыми дозами гормонов.

Существует группа больных с ИТП, полностью резистентных к применению стероидных гормонов и к спленэктомии или имеющих

противопоказания к применению этих методов лечения, причем группа эта довольно обширна и составляет от 15 до 44%. Для лечения этой группы больных вне беременности используют цитостатические препараты, которые противопоказаны во время беременности.

В настоящее время при резистентности к терапии кортикостероидами во время беременности наиболее эффективна иммуноглобулинотерапия. Иммуноглобулинотерапия эффективна у 80–85% больных, однако из-за высокой стоимости ограничена к использованию. Существует 5-дневный курс иммуноглобулинотерапии или 2-дневный курс в дозе 1 г/кг массы тела. Последний используют в ургентных ситуациях, когда необходимо быстрое повышение числа тромбоцитов, в частности перед оперативным вмешательством. Важно подчеркнуть, что в высоких дозах можно использовать высокоочищенный иммуноглобулин класса G (актагам, пентоглобин и др.), однако отечественный иммуноглобулин в этих дозах использовать нельзя. Больные обычно хорошо переносят лечение высокими дозами иммуноглобулина. Однако в литературе имеются сведения о случаях развития острой почечной недостаточности на фоне терапии высокими дозами препарата. Эффект высоких доз иммуноглобулина очень кратковременный (2–4 нед), поэтому чаще всего используется для подготовки к спленэктомии или перед родоразрешением.

Показания к гемотрансфузии строго ограничены (выраженная анемия). Рекомендуют переливать идивидуально подобранную эритроцитарную массу. Переливание тромбоцитов не показано в связи с риском усиления цитолиза. Индивидуальный подбор тромбоцитарной массы по антигенным свойствам затруднен.

В виду недостаточной эффективности общепринятой терапии в последние годы широко разрабатывается иммунокорригирующая терапия ИТП, в частности путем проведения плазмафереза. Положительный опыт применения плазмафереза для коррекции различных иммунных состояний создал принципиальную возможность использования данного метода и у беременных с ИТП. Удаление иммуноглобулинов из кровяного русла имеет большое значение при ИТП, также как при других аутоиммунных заболеваниях. Компенсаторное возрастание синтеза аутоантител в организме может повышать их исходный уровень, что побуждает некоторых клиницистов сочетать плазмаферез с глюкокортикоидной или цитостатической терапией. Плазмаферез необходимо проводить от 1 до 6 процедур с интервалом в 5–7 дней в течение 1–1,5 мес. Во время одного сеанса плазмафереза производится изъятие 1500–2500 мл плазмы и замещение

ее кристаллоидными и коллоидными растворами, свежезамороженной плазмой или препаратами иммуноглобулина.

Критерием эффективности плазмафереза у больных с ИТП служит исчезновение или угасание геморрагических проявлений, а также снижение уровня антитромбоцитарных антител. Уровень тромбоцитов обычно повышается через 2–12 нед после окончания лечения. Эффективность лечения выше при сочетании с глюкокортикоидной терапией в небольших дозах. В связи с непродолжительным эффектом плазмафереза большинство исследователей рассматривают плазмаферез как дополнительный к основной терапии или как метод выбора у пациентов с неэффективной или противопоказанной общепринятой терапией, а также в случаях опасных кровотечений.

Оценка эффективности проводимой терапии:

- полная клинико-гематологическая ремиссия (уровень тромбоцитов выше 150 000/мкл и отсутствие кровоточивости);
- частичная клинико-гематологическая ремиссия (неполная ремиссия на фоне полного отсутствия кровоточивости);
- минимальный ответ (уровень тромбоцитов выше 50 000/мкл при отсутствии кровоточивости или значительном ее ослаблении);
- без ответа (отсутствие положительной динамики в клинико-гематологическом состоянии больного на фоне проводимого лечения);
- рецидив (усиление или учащение эпизодов кровоточивости при сохранении или усугублении тромбоцитопении).

Состояние здоровья новорожденного

Заболевание беременной оказывает влияние на состояние новорожденного. Высока перинатальная смертность, достигающая, по данным литературы, 150–200%. У 60% новорожденных диагностируют тромбоцитопению с явлениями геморрагического диатеза. Клинически и гематологически здоровыми оказываются только 11,5% детей. Гипотрофия при рождении была установлена у 11,5%, асфиксия — у 7,7%, нарушение мозгового кровообращения — у 11,5% детей. Тромбоцитопения была выявлена у 88% новорожденных, геморрагический синдром — у 15,4% детей. Неонатальная тромбоцитопения отмечена у 35,8% новорожденных, причем геморрагический синдром был выявлен у каждого третьего ребенка.

Обнаружена положительная корреляция между количеством тромбоцитов у матери и ребенка: при низком количестве тромбоцитов у матери обнаруживается тромбоцитопения у новорожденного.

Патогенез тромбоцитопении у новорожденного связан с трансплацентарным переходом антитромбоцитарных антител от матери к плоду. Изоиммунная неонатальная тромбоцитопения аналогична резус-конфликту. Изоиммунизация возникает в результате трансплацентарного перехода тромбоцитов плода, при этом в организме матери вырабатываются антитела к различным антигенам тромбоцитов. Необходимо отметить, что ни произведенная ранее спленэктомия, ни глюкокортикоидная терапия матери не предохраняют от развития тромбоцитопении у новорожденного.

Клиническая картина тромбоцитопении у новорожденного складывается из петехиальных кровоизлияний, которые появляются сразу или вскоре после родов. Отсутствует увеличение печени и селезенки. Редко возникают наружные кровотечения, мелена, гематурия. Может развиться анемия как следствие повышенной кровоточивости. Почти в 5% случаев наблюдается кровоизлияние в головной мозг.

У новорожденных от матерей с ИТП может также возникнуть тромбоцитопения и повышенный риск развития внутричерепных кровоизлияний во время родов или после них. У 10–13% таких новорожденных число тромбоцитов может быть <50 000/мкл; риск развития внутричерепных кровоизлияний или смерти составляет 1%. Число тромбоцитов может снижаться и дальше в 1-ю неделю жизни, обычно достигая минимальных значений на 1–2-й день после родов.

Лечение новорожденных показано при развитии геморрагической симптоматики и включает использование глюкокортикоидов, иммуноглобулина и ангиопротекторов. Дети с бессимптомной тромбоцитопенией в лечении не нуждаются.

Тромбоцитопатии

Качественные изменения тромбоцитов в виде нарушения экспрессии рецепторов на поверхностной мембране, дефицит количества гранул и их содержимого изменяют функцию тромбоцитов, что способствует возникновению геморрагического синдрома. Наиболее часто геморрагический синдром проявляется в виде петехий и экхимозов, десневых и носовых кровотечений, меноррагий и т.д. Появление такой кровоточивости на фоне нормального количества тромбоцитов всегда должно наводить на мысль о возможности качественной неполноценности тромбоцитов.

Тромбоцитопатии делятся на наследственные и приобретенные формы. Из наследственных тромбоцитопатий наибольшее значение имеют:

- тромбастения Гланцманна (дефицит или аномалия гликопротеинового комплекса мембраны (тромбоцит-GPIIb/IIIa);
- аномалия Бернара–Сулье (аномалия рецептора GPIb);
- наследственный синдром «пула хранения» (плотных гранул);
- синдром «серых» тромбоцитов;
- болезнь Виллебранда (нарушение взаимодействия с коллагеном и субэндотелием) и т.д.

Из приобретенных наибольшее значение имеют формы при ДВС-синдроме, а также при гемобластозах и миелопролиферативных заболеваниях.

Болезнь Виллебранда

Болезнь Виллебранда — результат дефицита или аномалии vWF, ведущих к геморрагическому диатезу. Болезнь Виллебранда — наиболее часто встречающееся наследственное геморрагическое заболевание. В общей популяции оно встречается с частотой примерно 1%. Передается аутосомно-доминантным путем, характеризуется количественной или качественной патологией vWF и проявляется кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки. vWF синтезируется в эндотелиальных клетках, мегакариоцитах и тромбоцитах и необходим для взаимодействия между тромбоцитами и поврежденным эндотелием. vWF необходим для следующих физиологических механизмов.

- Адгезия тромбоцитов к эндотелию [взаимодействие vWF (домен A1) с рецептором тромбоцитов гликопротеином (ГП)Ib].
- Тромбоцит-тромбоцитарная когезия.
- Агрегация тромбоцитов (активируется тромбоцитарный рецептор ГП IIb-IIIa и связывается с vWF и фибриногеном).
- Перенос фактора VIII (защищает этот фактор от протеолитического расщепления).

Классификация

Тип I — частичный количественный дефект vWF, встречается у 70–80% больных с болезнью Виллебранда. У большинства больных геморрагический синдром выражен незначительно или умеренно (носовые кровотечения, экхимозы, меноррагии), у 40% женщин клинические симптомы отсутствуют.

Тип II — качественный дефект vWF, что влияет на мультимерную структуру или функцию vWF, встречается в 20% случаев. Подразделяется на подтипы IIA, IIB, IIM и IIN.

Тип III — наиболее тяжелая и одновременно редкая форма болезни Виллебранда. Встречается примерно в 1–5% случаев и проявляется в виде тяжелой кровоточивости. У больных резко выражены проявления кровоточивости (интенсивные носовые кровотечения, менорагии, спонтанные кровоизлияния в мягкие ткани, гемартрозы, внутричерепные кровоизлияния), приводящие к анемии, гиповолемическому шоку.

Болезнь Виллебранда гетерогенна и по клиническим проявлениям, и по механизму ее возникновения, что объясняет наличие различий в показателях лабораторных тестов. Клиническая картина у больных складывается из носовых кровотечений, меноррагий, кровотечений после абортов, родов, гематурии, экхимозов. Клинические проявления варьируют у разных больных, тяжесть геморрагического синдрома зависит от типа болезни Виллебранда, но также и от наличия одного или двух аномальных аллелей. При тяжелых гомозиготных формах болезни Виллебранда возникает выраженная кровоточивость.

Для диагностики болезни Виллебранда используют комплекс из четырех методов исследования:

- время кровотечения;
- АПТВ;
- агрегация тромбоцитов под воздействием ристомицина;
- количественное определение активности vWF в плазме больного по его способности в присутствии ристомицина вызывать агрегацию формалинизированных тромбоцитов донора.

Для дифференциальной диагностики типов болезни Виллебранда дополнительно должны использовать следующие методы: определение мультимерности vWF, уровня антигена vWF, афинности vWF к тромбоцитам и коагуляционной активности фактора VIII.

Во время беременности уровень фактора VIII и vWF постоянно растет со II триместра, достигая пика к родам, и падает до нормы после родов. При I типе болезни Виллебранда уровень факторов VIII и vWF увеличивается до нормальных цифр небеременных женщин. Поэтому обычно во время беременности клинические проявления минимальны и поставить диагноз трудно. При II типе уровень фактора VIII и антигена vWF обычно повышается, однако уровень активности vWF остается низким. При III типе нет повышения уровня фактора VIII и vWF во время беременности. В период беременности симптомы

геморрагического диатеза уменьшаются и могут даже исчезать в связи с тем, что содержание vWF увеличивается в 2–3 раза.

Во время беременности наиболее опасный период развития кровотечения — I триместр, когда уровень фактора VIII и vWF остается низким. Искусственное прерывание беременности, самопроизвольный выкидыш, а также инвазивная пренатальная диагностика в I триместре сопряжены с высоким риском кровотечения. При тяжелых формах заболевания и при III типе болезни содержание vWF остается низким на протяжении всей беременности.

После родов уровень падения фактора VIII и vWF у пациенток значительно варьирует, происходит в течение первых 24 ч и ассоциируется с высоким риском послеродового кровотечения. Этим пациенткам необходимо исследовать время свертывания, уровень фактора Виллебранда, а также формулу крови для решения вопроса о необходимости использовать десмопрессин или концентрат фактора VIII/vWF для нормализации их уровня. У женщин со стертой формой болезни содержание vWF в плазме крови может быть нормальным, однако после родоразрешения у них может наблюдаться снижение содержания фактора в крови, что может вызвать кровотечение через 6–9 дней после родов.

Все женщины с болезнью Виллебранда должны быть предупреждены о риске передачи заболевания. Теоретически женщины с I или IIA типом болезни Виллебранда в 50% случаев должны передать аномальный ген потомству, но так как аномальный ген имеет различную степень проявления и экспрессии, то только около 33% детей страдают от данного заболевания. Большинство женщин с I и 2 типом заболевания имеют легкую или умеренную степень выраженности геморрагического синдрома, поэтому пренатальная диагностика во время беременности не показана. Однако при III типе болезни Виллебранда показана пренатальная диагностика.

У новорожденных могут встречаться следующие осложнения: подкожные гематомы и внутричерепные кровоизлияния. Тип III болезни Виллебранда легко диагностировать при исследовании пуповинной крови новорожденного. Наибольшую сложность представляет диагностика наиболее распространенной средней степени выраженности формы болезни, что связано с повышением фактора VIII до нормальных цифр. Повышение содержания фактора VIII в плазме крови у ребенка, родившегося через естественные родовые пути, выше, чем при кесаревом сечении.

Дискутабельным остается вопрос о возможности применения эпидуральной (спинальной) анестезии в связи с риском развития гематом в месте пункции. Однако если перед родоразрешением нарастает уровень vWF, нормальные показатели коагулограммы и функции тромбоцитов, то возможно применение этого вида анестезии. Окончательный вопрос о возможности проведения эпидуральной анестезии решается совместно врачами анестезиологом-реаниматологом и гематологом индивидуально в каждом конкретном случае.

Лечение должно быть комплексным. При неинтенсивном кровотечении во время беременности и после родов используют ингибиторы фибринолиза (транексамовая кислота). Доза транексамовой кислоты при оральном использовании 15–25 мг/кг в сутки.

При более массивных кровотечениях назначают десмопрессин и концентраты vWF, полученные из плазмы крови. DDAVP (десмопрессин) — синтетический аналог вазопрессина. Механизм его действия основан на стимуляции освобождения vWF из клеток, где он хранится. Препарат должен вводиться только при I, IIA и IIM типе болезни, а при III типе его введение не показано, так как отсутствует синтез vWF. При подтипе IIB большинство авторов не рекомендуют его использование, так как синтезируемого vWF под воздействием десмопрессина будет недостаточно для надежного гемостаза, а также может усугубить тромбоцитопению или вызвать транзиторную тромбоцитопению. Десмопрессин рекомендуют вводить в дозе 0,3 мкг/кг, растворенного в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 30 мин. После введения препарата пик содержания vWF и фактора VIII в плазме крови отмечается через 30–60 мин после окончания инфузии препарата, возвращаясь к исходным значениям через 8–12 ч. Повторное введение десмопрессина может потребоваться через 12–24 ч, но через 2–3 дня запасы vWF истощаются и введение этого препарата неэффективно. Побочные эффекты десмопрессина могут проявляться в виде покраснения лица, головной боли и тахикардии. Идеально десмопрессин вводить только в послеродовом периоде, так как во время беременности может в результате вазоконстрикции и гипонатриемии у матери и плода вызывать плацентарную недостаточность.

Патогенетическим методом лечения является введение гемопрепаратов, содержащих комплекс фактора VIII, в том числе фактор Виллебранда. Все антигемофилические препараты дозируются в единицах. За 1 ед. активности принимается количество фактора VIII, содержащееся в 1 мл «усредненной» донорской плазмы, т.е. плазмы

со 100%-ным содержанием антигемофильного глобулина. Введение 1000 ед. любого препарата, например криопреципитата, равносильно переливанию 1 л «усредненной» донорской плазмы. Одна доза криопреципитата содержит в среднем 200 ед. фактора VIII. Количество доз гемопрепаратов в родах подбирается эмпирически. Гемостатический уровень фактора VIII:K у женщин с болезнью Виллебранда составляет 50%. Заместительную терапию препаратами плазмы при этом заболевании большинство авторов предлагают начинать в первом периоде родов при открытии маточного зева 6–7 см. При сочетанных дефектах гемостаза у женщин с болезнью Виллебранда ее проводят с началом родовой деятельности. Начальная доза — не менее 300 мл свежезамороженной плазмы или 3–6 доз криопреципитата. В послеродовом периоде заместительную терапию гемопрепаратами проводят каждые 2 дня в течение 5–7 дней в объеме не менее 200 мл свежезамороженной плазмы или 2–3 доз криопреципитата.

Однако следует помнить, что использование криопреципитата сопряжено с риском заражения реципиента гепатитом С. Поэтому при всех типах и подтипах болезни Виллебранда наиболее эффективным средством является концентрированный препарат плазмы, обогащенной факторами VIII и vWF. При интенсивных послеродовых кровотечениях, операции кесарево сечение, тяжелых формах заболевания (III тип) назначают концентрат в виде формы WFRCo по 30–50 ЕД/кг каждые 8–12 ч, при умеренно тяжелых — по 20 ЕД/кг.

РАЗДЕЛ 4

ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ ОКОЛОПЛОДНОЙ СРЕДЫ

Глава 12

Плацентарная недостаточность: классификация, этиология, патогенез

По данным многочисленных исследований, более 60% перинатальной патологии возникает в антенатальном периоде. Одной из основных причин ее развития является плацентарная недостаточность, имеющая мультифакторную природу. Плацентарная недостаточность (ПН) — синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями, возникающий в результате сложной реакции плаценты и плода в ответ на различные патологические состояния материнского организма.

В основе данного синдрома лежат патологические изменения в плодово- и (или) маточно-плацентарном комплексах с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. При этом нарушаются транспортная, трофическая, эндокринная, метаболическая, антитоксическая функции плаценты, лежащие в основе патологии плода и новорожденного.

Частота ПН колеблется в широких пределах и зависит от основных причин ее возникновения. По данным Г.М. Савельевой и соавт., частота хронической ПН у женщин с воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы составляет 34,4%, с анемией — 32,2%, с сердечно-сосудистыми заболеваниями — 37,2–45,1%, с эндокринной патологией — 24%. Привычное невынашивание осложняется плацентарной недостаточностью в 47,6–77,3% наблюдений. При преэклампсии данный синдром развивается в 48,4–54,6% случаев.

Достаточно высока (50–60%) частота хронической ПН у пациенток с вирусной и (или) бактериальной инфекцией. В.Л. Тютюнник установил, что у женщин с обострением инфекционных заболеваний во время беременности частота развития хронической ПН составляет 55,2%.

В этиологической структуре инфекционной патологии матери, плода и новорожденного в последние десятилетия произошли значительные эволюционные сдвиги. Особенностью бактериально-вирусных заболеваний в современных условиях стало преимущественное участие в их развитии различных аэробных, аэробно-анаэробных и вирусных ассоциаций. Это связывают со снижением иммунной реактивности населения на фоне ухудшения экологической обстановки во многих регионах, с широким и бесконтрольным применением антибиотиков и других химиопрепаратов, приводящих к нарушению экологических взаимоотношений организма хозяина и его микрофлоры, с использованием лекарственных средств, обладающих прямой иммуносупрессивной активностью.

Классификация, этиология и патогенез

Единой классификации синдрома недостаточности плаценты не существует.

M. Vogel предложил классификацию ПН с подразделением ее на латентную плацентарную дисфункцию, манифестную и хроническую недостаточность. Каждая из них может быть минимальной, средней или выраженной степени тяжести.

В нашей стране распространение получила классификация ПН по клинико-морфологическим признакам, предложенная М.В. Федоровой и Е.П. Калашниковой, согласно которой различают первичную (раннюю, до 16 нед беременности) и вторичную (позднюю, после 16 нед) ПН.

- Первичная (ранняя) недостаточность (до 16 нед) возникает при формировании плаценты в период имплантации, раннего

эмбриогенеза и плацентации под влиянием генетических, эндокринных, инфекционных и других факторов. Большое значение в развитии первичной ПН играет ферментативная недостаточность децидуальной ткани (при дисфункции яичников, анатомические нарушения строения, расположения, прикрепления плаценты, а также дефекты васкуляризации и нарушения созревания хориона). Первичная недостаточность способствует развитию врожденных пороков плода, замершей беременности. Клинически она проявляется картиной угрожающего прерывания беременности или самопроизвольного аборта раннего срока. В отдельных случаях первичная ПН переходит во вторичную.

- Вторичная (поздняя) ПН, как правило, возникает на фоне уже сформировавшейся плаценты, после 16 нед беременности, под влиянием исходящих от матери факторов.

По клиническому течению выделяют:

- острую ПН. В ее развитии первенствующую роль играют острое нарушение децидуальной перфузии и нарушение маточно-плацентарного кровообращения. Проявлениями острой ПН служат обширные инфаркты, преждевременная отслойка плаценты. В результате может быстро наступить гибель плода и прерывание беременности;
- хроническую ПН. Довольно частая патология (наблюдается приблизительно у каждой третьей беременной группы высокого риска). Она может возникать рано, уже во II триместре беременности, и протекать длительно.

На основе морфологических изменений в плаценте В.Е. Радзинский, В.И. Кулаков и соавт. выделяют следующие формы хронической ПН: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную. Кроме этих форм, И.С. Сидорова и И.О. Макаров выделяют еще критическую форму хронической ПН.

В зависимости от площади поражения плаценты М.В. Федорова, Е.П. Калашникова и H.C. Wallenburg различают относительную и абсолютную ПН.

В.А. Цинзерлинг и В.Ф. Мельникова разработали критерии морфологической диагностики следующих видов функционального состояния плаценты: компенсированное состояние, острая недостаточность, хроническая компенсированная недостаточность, хроническая недостаточность с острой декомпенсацией, хроническая субкомпенсированная недостаточность, хроническая декомпенсированная недостаточность (постепенно нарастающая).

В зависимости от того в каких структурных единицах плаценты возникают патологические процессы, Г.М. Савельева и соавт. выделяют три основные патогенетические формы ПН: гемодинамическую, плацентарно-мембранную, клеточно-паренхиматозную.

А.П. Милованов различает шесть патогенетических форм хронической ПН. Они характеризуются: недостаточностью инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в спиральные артерии плацентарного ложа; реологическими нарушениями; патологической незрелостью ворсин; нарушением перфузии ворсин; патологией плацентарного барьера; эндокринной дисфункцией.

В исследованиях И.Н. Волощук показано, что основным механизмом развития нарушений кровотока в межворсинчатом пространстве при ПН является недостаточный приток к нему материнской крови, в результате возникают инфаркты, афункциональные зоны, равномерное сужение межворсинчатого пространства. При этом патология, связанная с нарушением поступления крови от плаценты к плоду, при хронической внутриутробной гипоксии встречается редко.

К особенностям патогенеза хронической ПН при инфекционных заболеваниях относят также выраженность токсинемии, расстройств метаболизма, циркуляторных нарушений в системе мать–плацента–плод. В развитии инфекционного поражения плаценты и плода, степени тяжести их нарушений, локализации патологического процесса, темпах реализации и проявления патологии важное значение имеют вид возбудителя и его вирулентность, пути проникновения микроорганизмов от матери к плоду, тропность возбудителя к плаценте, органам и тканям плода, сроки беременности, защитные резервы матери и плода. Особую роль играет и временной фактор, так как при повторном и длительном инфицировании хроническая ПН развивается в 2–3 раза чаще, чем при однократном.

Принципиально важный вопрос, стоит ли относиться к ПН как к самостоятельному клиническому синдрому или симптомокомплексу, сопровождающему основное патологическое состояние. Анализ литературы показывает, что часто ПН рассматривают отдельно от этиологических факторов, причин и условий ее возникновения и развития. Как правило, констатируют нарушение кровообращения в сосудах фетоплацентарного комплекса вследствие гиповолемии, тромбоза, повышения резистентности сосудов и делают вывод о недостаточном снабжении плода кислородом, наличии трофической недостаточности, после чего следуют рекомендации по улучшению микроциркуляции и доставке кислорода. При этом в тени остаются причины,

вызвавшие ПН, а лечение основного заболевания не всегда связывают с профилактикой и лечением плацентарной недостаточности.

О полиэтиологичности данного осложнения свидетельствует большое число описанных факторов риска его развития. Одним из них является возраст матери до 17 и старше 35 лет. Так, ювенильная беременность протекает в условиях функциональной незрелости организма и недостаточности механизмов адаптации, у 26–30% беременных в возрасте до 17 лет обнаруживают признаки ПН. С приближением возраста матери к 35 годам возрастает частота неблагоприятных перинатальных исходов вследствие увеличения частоты экстрагенитальной патологии и осложнений беременности. К факторам риска относят вредные привычки (курение, алкоголь, наркотики), неблагоприятные социально-бытовые условия, повреждающее воздействие физических или химических факторов на ранних сроках гестационного периода, наличие очагов латентной инфекции, экстрагенитальная патология, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и осложнения настоящей беременности.

В последние годы наблюдают значительный рост ПН инфекционного генеза. Инфекционные заболевания диагностируют у 50–60% госпитализированных доношенных новорожденных и у 70% недоношенных детей. По результатам аутопсий новорожденных, у 37,5% умерших детей данная патология стала основной причиной смерти, сопутствовала или осложняла течение основного заболевания. По данным официальных статистических источников, в нашей стране число послеродовых осложнений со стороны мочеполовой системы, которые в подавляющем большинстве случаев сочетались с выраженными структурными изменениями в последе, неуклонно растет в течение последних десятилетий с 25,0 до 100,8%. Как известно, этиология инфекционно-ассоциированной ПН может быть настолько разнообразной, насколько известно современной медицине о всевозможных инфекционных и вирусных возбудителях. Так, поражение плаценты могут вызывать все классы микроорганизмов: бактерии, вирусы, микоплазмы, хламидии, простейшие, грибы и т.д.

Многие инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности имеют общие черты. Инфицирование плаценты и плода может быть вызвано как острой инфекцией матери, так и активацией хронической, персистирующей инфекции во время беременности. Большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекает в латентной или субклинической форме. Активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной.

Женщины с хроническими очагами генитальной инфекции имеют исходную гипофункцию яичников, что приводит в последующем к формированию неполноценного фетоплацентарного комплекса. Инфекционные агенты в этой ситуации проникают с большей легкостью в плодные оболочки и плаценту, вызывая нарушение ее функций.

Согласно результатам современных исследований структуры инфекционной патологии по значимости ее роли в развитии плацентарной недостаточности, ведущее место принадлежит герпетической и цитомегаловирусной (24,4%) инфекциям, а также хламидиозу (17,8%), в то время как при бактериальном вагинозе, мико- и уреаплазмозе, вагинальном кандидозе фетоплацентарная недостаточность развивается достоверно реже. По мнению многих авторов, основными важнейшими факторами риска развития ПН является тяжелое, с частыми рецидивами течение генитальной вирусной (герпетической и цитомегаловирусной), а также хламидийной инфекций до наступления беременности. Так, по данным В.Л. Тютюнника, частота встречаемости данных возбудителей у беременных с ПН составляет: вируса простого герпеса — 37,4%, цитомегаловируса — 23,1%, хламидий — 14,4%.

В последние годы появилось большое количество сообщений о роли внутриутробной инфекции как этиологического фактора развития плацентарной недостаточности. Источником инфекции при этом могут служить как экстрагенитальные, так и генитальные очаги.

Наряду с этим не следует забывать и о возможной сопутствующей соматической патологии, которая сама по себе также способна вызывать развитие плацентарной недостаточности. Многие исследования последних лет были посвящены оценкам риска ПН при наличии экстрагенитальных заболеваний. Показано, что частота ее развития составляет 24–45%.

Так, удельный вес заболеваний почек в числе факторов риска ПН составляет 9,5%, при этом наиболее часто встречается хронический пиелонефрит (в 28,4%).

Частота железодефицитной анемии у беременных с ПН достигает 40,6%. Патология фетоплацентарного комплекса обусловлена уменьшением концентрации железа в крови беременной и плаценте и, соответственно, снижением активности дыхательных ферментов.

Важную роль в формировании ПН играют заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Артериальная гипертензия до беременности у женщин с ПН отмечается в 9,4–17,9%, заболевания щитовидной железы — в 10,5%, нарушения углеводного обмена — в 22,4%. У беременных с артериальной гипотензией снижается конечный

диастолический объем левого желудочка, формируется гипокинетический тип гемодинамики с возрастанием общего периферического сопротивления, в результате чего не происходит адекватного снижения периферической резистентности в маточных артериях. Вследствие этих гемодинамических сдвигов возрастает частота ПН почти в 2 раза. Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, пороки сердца с нарушением кровообращения и хронической гипоксией у матери приводят к увеличению частоты внутриутробной задержки роста плода в 8 раз.

При сахарном диабете, как известно, гормональный дисбаланс сочетается с выраженными нарушениями иммунного статуса, что сопровождается развитием трофических нарушений, сосудистыми и неврологическими осложнениями. Результаты морфологического изучения плацент при сахарном диабете свидетельствуют об изменениях в виде нарушений кровообращения, альтерации, отека и склероза на всех структурных уровнях, включая терминальные ворсины, при этом частота гипотрофии плода составляет 35,5%.

Немаловажное значение в формировании ПН играет патология матки: эндометриоз, гипоплазия миометрия, пороки развития матки (седловидная, двурогая). Фактором риска ее развития следует считать также миому матки. К группе с высоким риском относят первородящих в возрасте 35 лет и старше с преимущественно межмышечным расположением миоматозных узлов больших размеров, особенно при локализации плаценты в области расположения опухоли. При центрипитальном росте миомы, подслизистой и шеечной локализации узлов, а также при нарушении кровообращения опухоли вероятность возникновения ПН и нарушения развития плода приближается к 85%. Группу с низким риском развития ПН составляют молодые женщины до 30 лет без тяжелых экстрагенитальных заболеваний, с небольшими миоматозными узлами преимущественно подбрюшинного расположения в дне и теле матки.

Нарушения функционирования иммунной системы в виде аутоиммунных состояний также играют большую роль в развитии ПН. В патогенезе ряда аутоиммунных состояний (системная красная волчанка, склеродермия, антифосфолипидный синдром) участвуют циркулирующие антифосфолипидные аутоантитела, повреждающие эндотелий сосудов, подавляющие продукцию ряда биологически активных веществ, что сопровождается угнетением фибринолиза. Нарушения в системе гемостаза по типу тромбозов подтверждаются результатами морфологических исследований плаценты при антифосфолипидном

синдроме: выявлены множественные инфаркты и участки ишемического некроза, представляющие собой структурную основу развития функциональных нарушений.

В последние десятилетия выявлены повреждающие эффекты воздействия на организм женщины неблагоприятных факторов внешней среды. Установлено, что кроме непосредственного их воздействия на плодное яйцо и плод отрицательное влияние на состояние репродуктивной системы проявляется еще до наступления беременности. Так, обследование работниц химической промышленности показало возможность накопления вредных веществ в структурах фетоплацентарного комплекса, при этом было установлено повышенное содержание ксенобиотиков в плодном яйце, тканях плаценты и крови новорожденных. Показана также прямая зависимость неблагоприятного исхода беременности от уровня загрязнения территории проживания солями тяжелых металлов первой группы токсичности (цинк, свинец, кадмий, ртуть, мышьяк и др.).

Безусловно, целый ряд лекарственных средств оказывает неблагоприятное влияние на формирование плаценты и развитие плода. В настоящее время определен список препаратов, не разрешенных к применению во время беременности: антикоагулянты непрямого действия, антиметаболиты фолиевой кислоты (метотрексат), противосудорожные препараты (дифенин), тетрациклины и др. Но очень часто в акушерско-гинекологической практике полностью отказаться от применения лекарственных средств во время беременности не возможно. Так, при лечении некоторых заболеваний у матери и осложнений беременности (угроза прерывания беременности на фоне надпочечниковой гиперандрогении или антифосфолипидного синдрома) применяют глюкокортикоиды. В то же время в экспериментальных исследованиях показана вероятность формирования внутриутробной задержки роста плода, особенно его лимфоидных органов, при введении бетаметазона.

Курение, алкоголизм и наркозависимость у беременных относят к медико-социальным факторам риска фетоплацентарной недостаточности. Показано, что в плаценте курящих беременных уменьшено число капилляров, увеличено отложение коллагена, чаще встречаются признаки децидуального некроза и развивается никотиновая ангиопатия плаценты, приводящая к уменьшению кровотока. Отмечаются быстро развивающиеся изменения частоты сердечных сокращений плода с увеличением резистентности сосудов артериального русла плаценты.

Также большое значение в развитии ПН имеет тромбофилия – повышенная склонность организма человека к образованию тромбов. На сегодня известно, что причиной развития акушерской патологии в 70–75% случаев являются наследственные и приобретенные аномалии гемостаза.

При генетической или приобретенной тромбофилии риск венозного и артериального тромбоэмболизма у беременных резко возрастает. Тенденция к развитию тромбозов у беременных при тромбофилиях касается всех жизненно важных органов, включая систему мать–плацента–плод. Нарушения маточно- и фетоплацентарного кровотока вследствие развития тромбозов сосудов, васкулитов, инфарктов плаценты могут быть причиной самопроизвольных выкидышей, задержки роста плода, внутриутробной гибели плода, преждевременной отслойки плаценты, преэклампсии. При тромбофилии снижена глубина инвазии трофобласта, а имплантация неполноценная (при недостаточности фибринолиза). Группу риска в отношении тромбофилии составляют беременные с отягощенным акушерским анамнезом (тяжелые формы преэклампсии, HELLP-синдром, эклампсия, преждевременная отслойка плаценты, привычное невынашивание беременности, преждевременные роды до 34 нед, антенатальная гибель плода, неудачные попытки ЭКО); пациентки с рецидивирующими тромбозами или эпизодом тромбоза в анамнезе или в данную беременность, а также с семейным анамнезом, отягощенным тромбозами.

Наконец, следует отметить, что среди осложнений беременности, наиболее часто приводящих к развитию ПН, значительное место занимает преэклампсия. Хроническая ПН при преэклампсии встречается в 30,6–51,5%, внутриутробная задержка роста плода – в 22,7–43,9%, гипоксия плода — в 28–51,5% наблюдений. На фоне преэклампсии ПН развивается не только при наличии манифестной формы данной патологии, но даже при моносимптомных вариантах преэклампсии. Частота клинических проявлений плацентарной недостаточности пропорциональна степени тяжести преэклампсии и составляет при легкой, среднетяжелой и тяжелой степени для внутриутробной задержки роста плода 16, 22 и 62%, соответственно, а для гипоксии плода — 39,5; 58,3 и 71,4%.

Второе место по частоте встречаемости среди осложнений беременности, приводящих к ПН, занимает длительная угроза преждевременного прерывания. Частота этой патологии в числе факторов риска внутриутробной задержки роста плода составляет от 9,4 до 22,6%. У пациенток с угрозой прерывания беременности преимущественно

диагностируют компенсированную и субкомпенсированную формы ПН с нарушением кровотока в артерии пуповины и ее терминальных ветвях.

Повышенная частота ПН часто сочетается с аномалиями расположения плаценты (низкая плацентация и предлежание плаценты), многоплодной беременностью. Особое место среди причин плацентарной недостаточности занимает рубец на матке. При несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения частота развития гипоксии плода возрастает в 2,5 раза, внутриутробной задержки роста — в 1,5 раза, сочетания задержки роста и гипоксии плода — в 2,2 раза.

Таким образом, нарушение функции плаценты может происходить под влиянием различных повреждающих факторов, к которым помимо инфекционных можно отнести токсические, экологические, фармакологические вследствие гормональных и иммунологических нарушений, акушерской и экстрагенитальной патологии матери.

Глава 13

Диагностика, клиническая картина, лечение, профилактика плацентарной недостаточности

Диагностика ПН включает выявление как данного клинического синдрома, так и основной причины, которая его вызвала. Диагностика хронической ПН должна быть своевременной и комплексной. Важное значение имеет тщательный и правильный сбор анамнеза. Обращают внимание на возраст женщины и ее супруга (партнера), их конституциональные данные, условия жизни и работы, наличие у них вредных привычек и профессиональных вредностей, особенности образа жизни. Особое значение имеет наличие инфекций (в том числе передаваемых половым путем), гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, хирургических вмешательств. Необходимой является информация о менструальной и генеративной функциях женщины, количестве предыдущих беременностей и родов, особенностях их течения, состоянии плодов и новорожденных. Изучают период, на фоне которого наступила данная беременность (наличие острой или рецидива хронической инфекций, прием лекарственных препаратов,

влияние профессиональных вредностей и др.). Обращают внимание на жалобы беременной: боли внизу живота, повышение тонуса матки, изменение двигательной активности плода, кровяные или другие выделения из половых путей, их запах, цвет и количество.

Постановка диагноза хронической ПН включает выделение беременных группы риска развития данного синдрома и их комплексное обследование.

Помимо тщательного сбора анамнеза, проводят объективные исследования. Их условно можно разделить на две группы: прямые, позволяющие судить о степени и характере изменений в самой плаценте, и косвенные, представляющие способы диагностики внутриутробного страдания плода.

К прямым методам относятся анализы метаболической и гормональной функций фетоплацентарного комплекса, ультразвуковое исследование, допплерометрия кровотоков в сосудах системы мать–плацента–плод, магнитно-резонансная томография, морфологическая диагностика ПН.

В I и II триместрах беременности информативны результаты гормональных исследований (содержание в сыворотке крови хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена, эстриола, кортизола).

Для диагностики хронической ПН предложено также определение уровня специфических белков беременности: трофобластического β-гликопротеина (ТБГ), плацентоспецифического α-1-микроглобулина (ПАМГ), α_2-микроглобулина фертильности (АМГФ).

Оценка нарушений метаболизма, патологических изменений кислотно-основного состояния, продуктов свободно-радикальных реакций, активности ферментов [аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), α-гидроксибутиратдегидрогеназы (α-ГБДГ), креатинфосфокиназы (КФК), глютаминтранспептидазы (ГТП)] позволяет диагностировать хроническую ПН на доклиническом этапе.

К наиболее современным методам оценки состояния плаценты, позволяющим прогнозировать развитие ПН, относится определение уровней щелочной фосфатазы (ЩФ), плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ) и коэффициента их соотношения (ПЩФ/ЩФ), ангиогенных факторов роста — сосудисто-эндотелиального (СЭФР) и его рецепторов, фактора роста плаценты (ФРП).

Морфологические методы исследования плаценты включают данные микроскопии и морфометрии, результаты ее гистологического и гистохимического исследований.

К косвенным методам диагностики хронической ПН относят методы, отражающие размеры и состояние плода (синдром задержки его развития, гипоксия). Они включают как рутинные способы (динамическое измерение высоты стояния дна матки, окружности живота, массы тела беременной, особенно в промежутке между 28-й и 32-й неделями, и сравнение их с нормативными показателями), так и современные (УЗ-фетометрия с определением бипариетального размера головки, окружностей грудной клетки и живота, длины плечевой и бедренной костей, центра окостенения дистального эпифиза бедренной кости). Именно определение УЗ-параметров плода в динамике позволяет диагностировать задержку его развития с уточнением формы и степени тяжести данного синдрома.

Под задержкой развития плода (ЗРП) понимают отставание размеров плода от предполагаемых при данном сроке беременности. Наибольшее распространение получило определение синдрома ЗРП как масса плода при рождении ниже десятого перцентиля для данного срока беременности.

Достоверным его признаком является несоответствие (на 2 нед и более) величины бипариетального размера головки плода гестационному сроку, а также взаимоотношений между размерами головы, живота и бедра.

Задержка внутриутробного развития плода, внутриутробная задержка развития плода, синдром задержки развития плода, гипотрофия плода, fetal growth retardation (FGR), small for gestational age (SGA), small for date являются синонимами. В настоящее время термины «задержка внутриутробного развития плода» и «внутриутробная задержка развития плода» не используют, так как они избыточны, включают одновременно два понятия с одинаковым смыслом: «внутриутробный» и «плод».

Выделяют следующие виды задержки развития плода по данным ультразвуковой фетометрии:

- симметричная форма (по гармоническому типу) — обнаруживают пропорциональное отставание массы тела и длины плода;
- асимметричная форма (по дисгармоническому типу) — наблюдают отставание массы тела при нормальной длине плода.

Симметричная задержка роста, при которой отмечают пропорциональное уменьшение всех фетометрических показателей (размеры головы, живота, длина бедра), встречается у 10–30% среди беременных с синдромом ЗРП. Правильная диагностика данной формы ЗРП возможна при точном знании срока беременности или при динамической

эхографии, когда выявляют отставание темпов прироста фетометрических показателей. К ультразвуковым критериям, значимым для выявления ЗРП, относят вычисление отношения окружности головки к окружности живота плода. При симметричной форме ЗРП значения окружности головки и окружности живота у плода снижены в равной степени, поэтому это отношение имеет относительную диагностическую информативность. В таких случаях используют вычисление отношения длины бедра к окружности живота. Соотношение более 24 дает основание предположить ЗРП.

В то же время симметричное отставание фетометрических показателей не всегда позволяет с уверенностью установить диагноз ЗРП, так как маленькие размеры плода («small for date») могут быть обусловлены конституциональными особенностями родителей, т.е. генетически детерминированы.

Асимметричную форму ЗРП, характеризующуюся отставанием размеров туловища (живота) при нормальных размерах головки и бедра, выявляют у 70–90% беременных с синдромом ЗРП. Диагностика асимметричной формы ЗРП не представляет затруднений при проведении ультразвуковой фетометрии, диагностическим критерием служит отношение окружности головки к окружности живота плода. При асимметричной форме ЗРП это отношение превышает гестационные нормы (при физиологическом развитии плода это отношение до 32 нед превышает 1; на 32–34-й неделе оно приближается к 1; после 34-й недели — ниже 1). Это обусловлено гемодинамическими адаптационными реакциями в организме плода, в первую очередь предупреждающими замедление роста головного мозга. Асимметричное отставание в развитии плода несет в себе угрозу рождения ребенка с неполноценным развитием ЦНС, менее способного к реабилитации.

В условиях ПН при различной патологии беременности могут встречаться оба типа отставания в развитии плода. Однако более частым является дисгармонический тип. При этом может быть ранняя или поздняя гипотрофия, а также и временное замедление роста плода, которое частично или полностью компенсируется при значительном улучшении состояния матери и плаценты.

Большинство исследователей указывают на три степени синдрома ЗРП: при I степени отмечают отставание показателей фетометрии от нормативных на 2 нед, при II степени — на 3–4 нед, при III степени — более чем на 4 нед. Степень тяжести асимметричной формы ЗРП коррелирует с такими проявлениями хронической плацентарной

недостаточности, как преждевременное созревание плаценты, уменьшение ее толщины, а также маловодие.

При ЗРП независимо от ее формы для определения компенсаторных возможностей плода необходимо оценить его функциональное состояние. ЗРП (чаще асимметричная форма) нередко сочетается с гипоксией, которую выявляют при КТГ, допплерометрии плодово-плацентарного и плодового кровотока, изучении биофизического профиля плода.

При выраженной ЗРП (II–III степени) на кардиотокограммах можно наблюдать снижение вариабельности сердечного ритма, ареактивный нестрессовый тест; биофизический профиль плода характеризуется угнетением двигательной и дыхательной активности, мышечного тонуса. При допплерометрии отмечают нарушения кровотока в артерии пуповины, аорте, средней мозговой артерии, венозном протоке плода.

Характеристика особенностей внутриутробного развития при симметричной и асимметричной форме ЗРП представлена в табл. 13-1. Отставание фетометрических параметров при симметричной форме ЗРП происходит во второй половине беременности, нередко сопровождаясь гемодинамическими нарушениями маточно- и плодово-плацентарного кровообращения. При выявлении симметричной формы ЗРП существенно увеличен риск хромосомной патологии у плода, что нередко требует проведения инвазивной пренатальной диагностики. Асимметричная форма ЗРП наблюдается после 30 нед, при этом пороки развития плода встречаются редко.

Таблица 13-1. Факторы, характерные для различных форм ЗРП

Фактор	Форма ЗРП	
	симметричная	ассиметричная
Начало проявлений	II триместр	III триместр
Фетометрия	Пропорциональное отставание всех размеров	Отставание только размеров живота
Нарушения плацентарного кровотока	Начиная с 20 нед	После 30 нед
Объем околоплодных вод	Маловодие или многоводие	Маловодие или нормальное количество вод
Пороки развития	Часто	Редко

Также большой прогностической ценностью обладает допплерография, при которой наиболее часто оценивают соотношение между максимальной систолической скоростью кровотока, отражающей

сократительную функцию сердца и эластичность стенок сосуда, и конечной диастолической скоростью кровотока, которая зависит от степени сопротивления периферического сосудистого русла. Для качественного анализа состояния кровотока вычисляют индексы сосудистого сопротивления (ИСС): систоло-диастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ).

В отечественной практике одним из наиболее популярных является СДО. Зарубежные исследователи чаще используют ИР, который позволяет математически более точно оценить качественные изменения гемодинамики.

Кроме качественного анализа кровотока, возможно определение количественных показателей, таких как абсолютная скорость движения крови в сосуде или объемная скорость кровотока.

В зависимости от степени выраженности осложнений при ПН происходят те или иные нарушения кровотока в сосудах маточно-плацентарного и фетоплацентарного бассейнов.

Характер гемодинамики в артериях пуповины позволяет судить о состоянии фетоплацентарного кровотока (ФПК) и о микроциркуляции в плодовой части плаценты.

При нормальном течении беременности имеет место адекватная васкуляризация терминальных ворсин и развитие сосудистого русла плодовой части плаценты, снижается сосудистая резистентность в артерии пуповины и ее ветвях.

Морфофункциональные изменения при ПН приводят к уменьшению васкуляризации терминальных ворсин, что влечет за собой повышение периферического сосудистого сопротивления и снижение диастолического кровотока (увеличение ИСС) в артерии пуповины.

Для диагностики нарушения МПК проводят исследования в маточных артериях с двух сторон.

Допплерография маточных сосудов обладает высокой прогностической ценностью на доклиническом этапе. По данным различных авторов, при снижении кровотока в маточных артериях в конце II триместра беременности частота возникновения ЗРП в III триместре беременности составляет от 11,5 до 22%.

Характерными признаками нарушения кровообращения в этих сосудах являются снижение диастолического кровотока (повышение ИСС) и наличие дикротической выемки в фазе ранней диастолы.

К диагностическим критериям нарушения МПК, ФПК и плодового кровотока (ПК) в III триместре беременности относят следующие численные значения СДО:

- в маточной артерии — 2,4 и более;
- в спиральных артериях — 1,85 и более;
- в артерии пуповины — 3 и более;
- в терминальных ветвях артерии пуповины — 2 и более;
- в аорте плода — 8 и более;
- во внутренней сонной артерии плода — 2,3 и менее.

Выделяют также критические показатели ФПК, к которым относят нулевой и ретроградный диастолические компоненты, выявляемые первоначально только в артерии пуповины, а при дальнейшем усугублении состояния плода — и в его аорте.

Для более надежной оценки нарушений МПК и ФПК разработана их классификация, в которой выделены три степени тяжести:

- I степень: А — нарушение МПК при сохраненном ФПК, Б — нарушение ФПК при сохраненном МПК;
- II степень: одновременное нарушение МПК и ФПК, не достигающее критических изменений;
- III степень: критические нарушения ФПК при сохраненном или нарушенном МПК.

Комплексная допплерографическая оценка состояния кровообращения в системе мать–плацента–плод позволяет достоверно определить этапы развития и степень выраженности ФПН, что имеет важное клиническое значение.

Анализ данных кардиотокографии (КТГ) — синхронной записи сердечных сокращений плода и сократительной активности матки – позволяет проводить объективную оценку степени тяжести внутриутробной гипоксии плода, решать вопрос о возможностях пролонгирования беременности, методах и сроках родоразрешения.

Перспективным в оценке функционального состояния плода после 28 нед беременности является определение биофизического профиля плода. Последний, в модификации Л.Г. Сичинава и соавт., включает характеристику нестрессового теста, дыхательных движений плода, его двигательной активности и тонуса, объема околоплодных вод, степени зрелости плаценты, т.е. представляет совокупность острых и хронических маркеров гипоксии плода. Каждый из этих показателей имеет оценку от 0 до 2 баллов. Суммарная оценка биофизического профиля плода 10–12 баллов считается нормальной, 8–9 баллов — удовлетворительной, 6–7 баллов — сомнительной, 5 баллов и ниже — патологической.

Достоверную информацию о жизнедеятельности плода (особенно при инфекционных заболеваниях), а также подтверждение наличия внутриутробной инфекции можно получить при исследовании крови

плода, взятой методом кордоцентеза (пункция сосудов пуповины под контролем УЗ-сканирования). Установление антигена должно сочетаться с определением специфических иммуноглобулинов классов G («анамнестических») и M («острых»). Однако инвазивные методы исследования у пациенток с инфекцией применяются редко, в основном из-за очень высокого риска преждевременного прерывания беременности.

Анализ газового состава крови показал, что величины pH, pO_2 и процент насыщения кислородом при задержке развития плода достоверно ниже, а величина pCO_2 и уровень бикарбонатов выше, чем при физиологической беременности. При этом отмечена корреляция степени ЗРП с его гипоксией, ацидозом, гиперкапнией, гипергликемией и анемией.

Значение имеет также и биохимическое исследование околоплодных вод, так как показатели КОС, содержания газов, α-фетопротеина, продуктов метаболизма (глюкоза, креатинин, мочевина, электролиты, ферменты) коррелируют с состоянием плода.

На основании анализа результатов проведенных исследований у беременных нами разработан алгоритм диагностики ПН, включающий ряд последовательных действий.

- Тщательный сбор анамнеза и выявление пациенток группы риска.
- Углубленное обследование беременных с высоким риском развития ПН с применением стандартных, специфических и дополнительных методов исследования.
- Выявление экстрагенитальных заболеваний и клинико-лабораторный контроль за их течением. Проводится совместно с врачами других областей медицины (терапевт, эндокринолог, уролог, хирург, флеболог, невропатолог и др.). При назначении любого исследования учитывают его возможное влияние на состояние системы мать–плацента–плод.

Необходимо отметить, что заключительный диагноз ПН ставится после морфологического исследования последа, а также клинико-лабораторного обследования новорожденного.

Профилактика и терапия плацентарной недостаточности должны начинаться с воздействия на причины, вызывающие нарушения функции и структуры плаценты.

Так, одной из частых причин первичной плацентарной недостаточности является привычное невынашивание беременности. В его профилактике и лечении современным эффективным препаратом является дидрогестерон (дюфастон®). Последний представляет собой

гестаген, который по молекулярной структуре и фармакологическому действию очень близок к эндогенному прогестерону и поэтому обладает высоким селективным сродством к его рецепторам.

Доказано, что в присутствии дюфастона* активизированные лимфоциты синтезируют белок (блокирующий фактор, индуцированный прогестероном). Последний предотвращает воспалительные и вторичные тромботические реакции отторжения трофобласта. Возмещая недостаточность лютеиновой фазы при угрозе или привычном прерывании беременности, дюфастон* оказывает также расслабляющий эффект на мускулатуру матки. К преимуществам молекулярной структуры дидрогестерона относятся высокий уровень его биодоступности после перорального применения, отсутствие метаболитов с андрогенной или эстрогенной активностью. Поэтому в отличие от многих других гестагенов дюфастон не оказывает андрогенного воздействия на материнский организм и маскулинизирующего на зародыш женского пола.

Одна таблетка дюфастона* содержит 10 мг дидрогестерона. При угрожающем выкидыше в комплексе лечения рекомендуют прием 40 мг данного препарата одномоментно, затем по 10 мг каждые 8 ч до исчезновения симптомов прерывания беременности. При привычном выкидыше назначают 10 мг дюфастона 2 раза в сутки до 18–20 нед беременности. При этом лечение лучше начинать до зачатия (по 10 мг дюфастона 2 раза в сутки ежедневно) с 16-го по 25-й день цикла с продолжением приема препарата в гестационном периоде.

Тактика ведения беременных зависит от формы плацентарной недостаточности: острая или хроническая.

При острой ПН, обусловленной преждевременной отслойкой нормально расположенной или предлежащей плаценты, проводят экстренное родоразрешение путем кесарева сечения. Последнее показано как во время беременности, так и в первом периоде родов и не зависит от функционального состояния плода. Одновременно до операции и во время вмешательства проводят коррекцию параметров системы гемостаза. При выявлении признаков матки Кювелера производят надвлагалищную ампутацию или экстирпацию матки.

В случае отслойки нормально расположенной плаценты во втором периоде родов применяют операцию наложения акушерских щипцов. При этом в третьем периоде родов обязательно выполняют ручное отделение плаценты, выделение последа, ручное обследование матки.

Акушерская тактика при отслойке низко расположенной плаценты зависит от срока беременности, площади отслоившегося участка и величины кровопотери. При доношенной беременности, значительной

площади (более 4–6 см^2) отслойки и патологической кровопотере (более 1% массы тела) показано экстренное оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения. При недоношенной беременности, небольшой площади (до 4–6 см^2) отслойки, стабильном общем состоянии женщины и плода возможно проведение консервативного лечения под строгим контролем за параметрами гемодинамики у матери и внутриутробного «пациента». Необходимо проведение амниотомии, которая уменьшает напряжение плодных оболочек и предотвращает дальнейшую отслойку плаценты. При отсутствии эффекта показано срочное абдоминальное родоразрешение.

При отслойке предлежащей плаценты тактика врача-акушера зависит от срока беременности, полного или неполного предлежания плаценты, величины кровопотери, состояния беременной и плода. При массивной кровопотере независимо от срока беременности показано экстренное родоразрешение путем кесарева сечения. При небольшом кровотечении и недоношенной беременности возможно проведение консервативной терапии под строгим контролем за состоянием беременной и плода, параметрами гемостаза. При отсутствии эффекта от проводимого лечения показано оперативное родоразрешение.

Острая ПН, вызванная обширным инфарктом или тромбозом межворсинчатого пространства, с антенатальной гибелью плода обычно не требует экстренного лечения. После коррекции показателей гемостаза и реологических параметров крови, соответствующей подготовки шейки матки, проводят медикаментозное родовозбуждение с последующими родами через естественные родовые пути.

Лечение хронической ПН более длительное и так же, как и при острой недостаточности плаценты, этиотропное. У беременных с острой или обострением хронической инфекции прежде всего проводят мероприятия, направленные на борьбу с инфекцией и улучшение защитных резервов в системе мать–плацента–плод. При плацентарной недостаточности инфекционного генеза наряду с улучшением показателей гемодинамики и метаболизма в системе мать–плацента–плод важное значение имеют профилактика и лечение острой инфекции или обострение хронической.

При бактериальной этиологии заболевания показано назначение антибактериальных препаратов. У пациенток с хронической ПН необходимо знать ряд особенностей фармакокинетики антибиотиков. При отсутствии возможности обследования или необходимости срочной терапии антибиотики применяют с учетом основного возбудителя для определенного инфекционного заболевания.

При инфекциях, вызванных другими возбудителями (грибами рода *Candida*, гарднереллами и др.), лечение беременных проводят согласно рекомендациям, которые являются специфичными для каждой нозологической формы. Противовирусные препараты обычно назначают в III триместре беременности (ацикловир по 0,2 г 4 раза в сутки, валтрекс* по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 10–14 дней) и строго по показаниям (при первичной герпетической инфекции или обострении хронического процесса).

При изменениях показателей иммунитета и интерфероногенеза необходима их коррекция. Назначают иммуноглобулин нормальный человеческий по 0,25 г/кг через день внутривенно капельно троекратно. В течение беременности возможно проведение трех курсов иммуноглобулинотерапии в I и II триместрах беременности, а также за 10–14 дней до предполагаемого срока родов. Коррекция изменений интерферонового статуса проводится препаратами кипферон* или виферон* (1 млн МЕ) по 1 свече ректально или интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней.

В работах В.Н. Серова и соавт. показано, что своевременно проведенная иммуномодулирующая терапия способствует более полной реализации компенсаторно-приспособительных возможностей последа, что обусловлено частичной нейтрализацией цитопатогенного действия вирусов. Это касается не только вирусов простого герпеса и цитомегалии, но и ассоциирующих с ними вирусов и бактерий, так как известно, что иммуноглобулин способен вызывать агглютинацию и преципитацию бактериальных возбудителей, нейтрализацию их токсинов, усиливать фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов.

Методом выбора для профилактики и лечения хронической рецидивирующей инфекции, а также ПН во II и III триместрах беременности является плазмаферез — удаление определенного объема плазмы крови, содержащей патологические элементы для коррекции клеточного, белкового, электролитного, коллоидного и водного состава крови. Детоксикация достигается путем экстракорпоральной элиминации токсических продуктов клеточного метаболизма, которые при различных патологических состояниях (особенно при инфекции) присутствуют в плазме крови. Кроме того, плазмаферез деблокирует фагоцитарную активность клеток крови, выполняя роль детоксикационного фактора. Реокорригирующий эффект реализуется посредством значительного удаления плазмы или части форменных элементов и плазменных факторов свертывания, грубодисперсных белков, определяющих уровень

вязкости плазмы крови. Иммунокорригирующий эффект осуществляется путем механического удаления из кровяного русла антигенов, в том числе аутоантигенов, обеспечивая тем самым повышение надежности функционирования иммунной системы.

Показания для проведения лечебного плазмафереза у беременных:

- тяжелое течение инфекционного процесса с частыми и длительными рецидивами;
- отсутствие эффекта от традиционной медикаментозной терапии ПН;
- нарушения иммунного и интерферонового статусов;
- изменения в системе гемостаза, проявляющиеся гиперкоагуляцией и хронической формой ДВС-синдрома;
- снижение концентрации маркеров клеточной регуляции и метаболической активности фетоплацентарного комплекса (снижение ФРП, ЩФ и величины индекса ПЩФ/ЩФ);
- обострение вирусной инфекции (ВПГ и ЦМВ) у беременных с отягощенным акушерским анамнезом;
- преэклампсия или сенсибилизация по резус-фактору.

Все мероприятия, применяемые для лечения беременных с хронической ПН, делятся на общие и направленные непосредственно на улучшение функций плаценты (транспортной, трофической, дезинтоксикационной, эндокринной и др.).

К мероприятиям общего характера относятся следующие.

- Устранение физических и эмоциональных нагрузок, дозированный постельный режим. Это способствует снижению общего периферического сопротивления сосудов, увеличению ударного объема сердца и почечного кровотока, нормализации маточно-плацентарного кровообращения и является важным немедикаментозным мероприятием. Применяют также успокоительные фитосборы (настой валерианы по 30 мл 3 раза в сутки, настойка пустырника по 30 мл 3–4 раза в сутки, успокоительные сборы по 1/2 столовой ложки 3 раза в сутки).
- Сбалансированный рацион питания, содержащий повышенное количество белка. Беременным с экстрагенитальной патологией необходима диета с учетом стола, рекомендуемого для данного вида патологии.
- Лечение сопутствующих экстрагенитальных заболеваний с привлечением врачей смежных специальностей.

Весь комплекс медицинских средств при хронической ПН, направленный на коррекцию функций плаценты, включает в себя различные группы.

- Препараты, улучшающие кровоток в сосудах системы мать–плацента–плод.
  - Препараты, расслабляющие мускулатуру матки, расширяющие сосуды в системе маточно- и плодово-плацентарного бассейнов:
    - спазмолитические средства (но-шпа* по 2 таблетки 3 раза в сутки или но-шпа форте* по 1 таблетке 3 раза в сутки, магне-В6* по 4 таблетки в день, папаверин по 1 свече 3 раза в сутки, эуфиллин по 1 таблетке 2 раза в сутки, эуфиллин в виде 2,4% раствора по 10 мл в 500 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно);
    - токолитические средства (β-миметики — партусистен, бриканил, гинипрал* и др. — по 5 мг 4–6 раз в сутки). Их можно назначать не только при наличии угрозы прерывания. Небольшие дозы этих препаратов, не вызывая гипотензии, снижают сопротивление сосудов на уровне артериол и приводят к улучшению маточно-плацентарного кровотока. Максимально быстрый эффект удается получить при их внутривенном введении. Токолитики вводят внутривенно капельно в дозе 5 мг в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью 10–30 капель в минуту, внутрь назначают по 2,5 мг или 1,25 мг 4–6 раз в сутки. При лечении β-миметиками необходим тщательный врачебный контроль, поскольку, особенно в начале терапии, могут возникнуть побочные эффекты: нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии, гипотонии, тремор пальцев рук, озноб, тошнота и рвота, головная боль, повышенная возбудимость. Следует осторожно назначать эти препараты со стероидными гормонами и диуретиками. Одновременное применение спазмолитических средств и β-адреноблокаторов (изоптин, финоптин, верапамил) уменьшает побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. Их назначают за 15 мин до введения токолитиков. Следует учитывать противопоказания к применению β-миметиков, которыми являются кровотечения во время беременности, в том числе и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. К соматическим противопоказаниям относятся сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, тиреотоксикоз.
  - Препараты, корригирующие реологические свойства крови:
    - Антиагреганты — медикаментозные средства, тормозящие агрегацию тромбоцитов, снижающие повышенную концентрацию фибриногена и улучшающие микроциркуляцию.

Одним из наиболее часто используемых антиагрегантов является курантил*. Особенности применения: средняя доза курантила составляет 50–150 мг в сутки перорально с возможностью увеличения ее до 450–600 мг. Возможна комбинации: гепарин + курантил* по 75–150 мг в сутки; ацетилсалициловая кислота по 100 мг + курантил* 75–100 мг в сутки. Как препарат для противовирусной защиты применяют по схеме: по 50 мг 1 раз в неделю в течение 8 нед — для лиц с нормальным иммунитетом, по 100 мг (50 мг, через 2 ч еще 50 мг) 1 раз в неделю — для лиц с ослабленным иммунитетом.

Другим препаратом является трентал*. Как правило, в течение 5–7 дней проводят инфузионную терапию, а затем переходят на таблетированные формы препарата. Внутривенно капельно вводят 100 мг трентала, растворенного в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы. Однако оптимально введение препарата на реополиглюкине. Таблетированные формы назначают по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 2–3 нед. Ввиду значительного сосудорасширяющего действия возможно уменьшение кровоснабжения ряда органов, в том числе и матки (синдром «обкрадывания»), для предотвращения которого рекомендуется вводить трентал через 30 мин после так называемой жидкостной нагрузки (предварительное введение жидкости, лучше — реополиглюкина), а также после предварительного внутривенного введения 1 мл 0,06% раствора коргликона.

Эуфиллин назначают по 10 мл 2,4% раствора в 500 мл 5% раствора глюкозы или струйно медленно на 10–20% растворе глюкозы. Препарат обладает сосудорасширяющим действием и может применяться в качестве заменителя трентала.

Теоникол* (ксантинола никотиниат) назначают по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 2 нед, внутримышечно по 2 мл 15% раствора. Препарат расширяет периферические сосуды, улучшает микроциркуляцию, оксигенацию и питание тканей, снижает периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

При выраженных признаках структурной и хронометрической коагуляции, гиперфибриногенемии, хронической форме ДВС-сидрома препаратами выбора являются антикоагулянты:

- гепарин подкожно 10 000–30 000 ЕД/сут;
- фраксипарин по 2850 МЕ (0,3 мл в шприце) в сутки в течение 3–4 нед;
- фрагмин* 2500–5000 МЕ (0,2 мл в шприце) в сутки в течение 3–4 нед;
- аспирин* по 0,25–2 г/сут.

Показания к терапии антикоагулянтами при хронической ПН – выраженные признаки структурной и хронометрической гиперкоагуляции, гиперфибриногенемия, хроническая форма ДВС-синдрома. Противопоказания к использованию гепарина: непереносимость препарата, признаки передозировки, исходная гипокоагуляция, наличие опухолей, гемангиом, отсутствие гемостазиологического эффекта, болезни крови с опасностью развития кровотечения и др. Длительная гепаринотерапия должна быть обоснованной, проводиться в оптимальных дозах, под тщательным динамическим контролем показателей гемостаза 1 раз в 2 нед, в условиях высококвалифицированного стационара.

- Препараты, регулирующие трофические функции плаценты и плода.
  - Вещества, нормализующие энергетический обмен:
    - 5–10% раствор глюкозы 400 мл в сочетании с 5% раствором аскорбиновой кислоты 5 мл и кокарбоксилазой 100 мг со скоростью 20–30 капель в минуту;
    - липостабил по 2 капсулы 3 раза в сутки.
  - Препараты, воздействующие на клеточный обмен путем активации поступления кислорода и повышения его утилизации.

Одним из хорошо изученных антиоксидантов является актовегин*. При лечении беременных с хронической ПН актовегин* назначают по 1 драже (200 мг) 3 раза в сутки перорально в течение 3–4 нед, при синдроме ЗРП плода I степени — по 4–5 мл (160–200 мг) на 200–400 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно через день, курс лечения 10 дней, при ЗРП II–III степени — по 5 мл (200 мг) на 250 мл 5% растворе глюкозы внутривенно капельно через день, курс лечения от 10 до 30 дней. После инфузионной терапии переходят на пероральный прием актовегина* по 1 драже форте (200 мг) 3 раза в сутки в течение 2 нед.

С целью коррекции хронической ПН в родах актовегин* вводят по 400 мг в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно.

К этой группе относятся также растворы аминокислот: инфезол, левамин по 400 мл внутривенно капельно через день. Длительность лечения зависит от степени выраженности страдания плода.

- Препараты — активаторы кровообращения и метаболизма.

К ним относится инстенон* по 2 мл на 250 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в сутки в течение 5 дней или через день; при нарушениях кровотока в мозговых артериях плода — по 2 мл + 4 мл актовегина в 5% растворе глюкозы в течение 5–10 дней под контролем допплерометрии.

Поскольку при хронической ПН и обострении инфекции происходит нарушение метаболических реакций в организме матери и плода, в общую схему лечения необходимо включать препараты, нормализующие процессы биоэнергетики на клеточном уровне и стимулирующие биосинтетические процессы и назначаемые поочередно комплексами.

К препаратам 1-го комплекса относятся кофакторы и субстраты ключевого звена цикла Кребса: тиаминпирофосфат (кокарбоксилаза), рибофлавин-мононуклеотид, липоевая кислота, пантотенат кальция, α-токоферола ацетат. Лекарственные вещества, входящие во 2-й комплекс метаболической коррекции, обладают свойствами, стимулирующими внутриклеточную регенерацию, синтез нуклеиновых кислот и белка, нормализующими процессы ана- и катаболизма на лейкоцитарном уровне (рибоксин, оротат калия), участвуют в регуляции окислительного фосфорилирования, белкового и липидного обменов, повышают защитные и стимулирующие свойства гепатоцитов при хронической ПН (пиридоксальфосфат, фитин).

Схема проведения метаболической терапии во время беременности приведена ниже.

Метаболическая терапия

- 1-й комплекс (6 дней)
  - Кокарбоксилаза по 0,1 г 1 раз внутримышечно или бенфотиамин (витамин B_1) по 0,01 г 3 раза в сутки.
  - Рибофлавин мононуклеотид (витамин B_2) по (0,005–0,01 г) 1–2 таблетке 3 раза в сутки или 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки.
  - Пантетонат кальция по 1 таблетке 3 раза в сутки или 20% раствор 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки.
  - Липоевая кислота по 1 таблетке (0,025 г) 3 раза в сутки или 0,5% раствор 4 мл внутримышечно 1 раз в сутки.
  - Витамин Е (α-токоферола ацетат) по 1–2 капсуле (0,05–0,1 г) 3 раза в сутки или 1 мл внутримышечно.
- 2-й комплекс (6 дней)
  - Рибоксин по 0,2 г 3 раза в сутки.
  - Пиридоксин (витамин B_6) по 1 таблетке (0,02 г) 3 раза в сутки.
  - Фолиевая кислота по 1 таблетке (0,001 г) 3 раза в сутки.
  - Оротат калия по 1 таблетке (0,5 г) 3 раза в сутки.
  - Витамин Е (α-токоферола ацетат) по 1–2 капсуле (0,05–0,1 г) 3 раза в сутки или 1 мл внутримышечно.

Метаболическую терапию проводят во время беременности в течение 12 дней с 2–3-недельными перерывами.

Дополнительно к метаболическому комплексу назначают троксевазин* по 1 капсуле 2 раза в сутки.

Препаратом выбора является и троксерутин*, комбинированный препарат с добавлением аскорутина. На протяжении всего периода беременности необходимым и обязательным является проведение витаминотерапии с использованием препаратов: элевит пронаталь*, витрум пренатал форте*, матерна*, формула «Lady's» *, прегнавит* и др.

При наличии анемии назначают препараты железа (феррум лек*, фенюльс*, мальтофер*, сорбифер дурулес*, гино-тардиферон* и др по 1–2 таблетке в сутки).

Важно отметить, что в комплекс лечения при плацентарной недостаточности инфекционного генеза необходимо включать энзимопрепараты (вобэнзим* по 3–5 драже 3 раза в сутки и флогэнзим* по 2–3 таблетке 3 раза в сутки за 30 мин до еды в течение 1–1,5 мес).

• III. Дезинтоксикационные средства.

Ввиду наличия признаков интоксикации у пациенток с хронической ПН, вызванной моно- или смешанной инфекцией, важным в комплексе лечения представляется применение дезинтоксикационных препаратов. К ним относится прием хофитола*. Профилактическая доза хофитола* составляет 400 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки до еды в течение 14–21 дня, в сроки до 12, в 20–22 и 30–32 нед беременности. Лечебная доза — 5–10 мл на 200–300 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно, через день или ежедневно, всего 4–8 раз с последующим переходом на пероральный прием по 400 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки до еды в течение 14–21 дня.

Беременным с воспалительными заболеваниями почек показано назначение канефрона* (по 2 драже или по 50 капель 3 раза в сутки) в качестве монопрофилактики или в составе комплексной терапии их осложнений. При выявлении бессимптомной бактериурии в количестве 10^{4-5} КОЕ/мл проводится курс лечения канефроном* по 2 драже 3 раза в сутки в течение 3 нед с последующим контрольным микробиологическим исследованием мочи.

Следует подчеркнуть, что своевременная и рациональная патогенетическая терапия при хронической плацентарной недостаточности снижает риск и степень тяжести осложнений беременности, родов и послеродового периода, позволяет пролонгировать беременность с рождением здорового и доношенного ребенка.

Для проведения клинического обследования, выявления формы, особенностей течения инфекционного заболевания, выбора метода родоразрешения необходима госпитализация женщины в 37 нед беременности.

Важным остается вопрос о сроках и оптимальных методах родоразрешения беременных с хронической ПН. При его решении следует оценить срок беременности, степень декомпенсации плаценты, выраженность гипоксии плода и синдрома задержки его развития. Для этого необходим минимум исследований: эхография, допплерометрия кровотока в маточной и пуповинной артериях, КТГ плода. Своеобразным прогностическим тестом является проводимая комплексная терапия. Наличие положительных изменений в гемостазиограмме, параметрах клеточной регуляции, иммунном и интерфероновом статусах, при допплерометрии кровотока в сосудах системы мать–плацента–плод и кардиотокографии плода позволяет пролонгировать беременность и отдать предпочтение родоразрешению через естественные родовые пути. Отсутствие выраженного эффекта от лечения, стабильность или нарастание признаков страдания плода требуют, как правило, абдоминального родоразрешения.

В основе выбора рациональной акушерской тактики лежит ряд положений.

При I степени гемодинамических нарушений (т.е. при нарушении кровотока только в маточных или только в пуповинной артериях) возможно пролонгирование беременности до срока родов и проведение родоразрешения через естественные родовые пути под строгим кардиомониторным контролем за состоянием плода.

При II степени нарушений (т.е. патологических изменениях маточного и плодового кровотока, не доходящих до критических) допплерометрию и кардиотокографию плода проводят 1 раз в 2 дня. При обнаружении патологических кривых скоростей кровотока в обеих маточных и пуповинной артериях, дикротической выемки на спектрограмме своевременно решают вопрос о досрочном родоразрешении. В том случае когда на КТГ имеются признаки выраженной гипоксии плода (с наличием децелераций), после 32 нед беременности показано срочное родоразрешение путем кесарева сечения. До 32 нед вопрос о родоразрешении решают индивидуально с учетом срока беременности, жизнеспособности плода, возможностей и квалификации неонатологов родовспомогательного учреждения.

При III степени нарушений гемодинамики (патологические изменения маточного и плодового кровотока, доходящие до критических) можно говорить о декомпенсированной форме ПН, при которой единственно правильным является досрочное родоразрешение

(до 32 нед — индивидуальное решение данного вопроса, после 32 нед производят кесарево сечение).

При досрочном родоразрешении и соответственно недоношенной беременности (28–36 нед) необходимо помнить о профилактике респираторного дистресс-синдрома плода. Для проведения данного профилактического курса обычно рекомендуют применение дексаметазона (по 4 мг 2 раза в сутки внутримышечно в течение 2–3 дней или перорально по 3 мг 4 раза в сутки в 1-й день, 2 мг 3 раза в сутки — во 2-й, 2 мг 2 раза в сутки — в 3-й день).

Показания к экстренному кесареву сечению:

- критические величины кровотока как в маточных артериях, так и в артерии пуповины при допплерометрии;
- задержка внутриутробного развития плода III степени;
- отсутствие положительного эффекта от лечения в течение 5–7 дней при синдроме ЗРП плода II степени и наличие нарушений маточно- и фетоплацентарного кровотока.

Профилактику ПН проводят в амбулаторных условиях под тщательным клинико-лабораторным контролем. Лечение обязательно начинают в условиях стационара, а при достижении положительного эффекта от проводимой терапии продолжают в амбулаторных условиях.

Одним из основных профилактических мероприятий развития ПН является раннее выявление и взятие на диспансерный учет беременных группы высокого риска. К первой группе отнесены беременные, имеющие следующие социальные и биологические факторы риска: возраст родителей, производственные вредности, злоупотребление алкоголем, курение, массо-ростовой показатель, эмоциональные нагрузки, неблагоприятное семейное положение женщины. Эти показатели в первой группе оцениваются от 1 до 4 баллов.

Во вторую группу необходимо выделить беременных, которые имели в анамнезе преждевременные роды, осложнения предыдущих родов, бесплодие, патологию матки в виде пороков развития, опухоли, истмико-цервикальную недостаточность. Эти факторы оцениваются в 4 балла. Мертворожденные дети, смерть ребенка в неонатальном периоде рассматривают как наиболее неблагоприятные факторы и оценивают в 8 баллов.

В третью группу включают беременных, имеющих экстрагенитальные заболевания: сердечно-сосудистую патологию, болезни почек, эндокринной системы, заболевания крови, острые и хронические инфекции. Наибольшее число баллов (10) отведено декомпенсированным состояниям при этих заболеваниях.

В четвертую группу необходимо отнести беременных, имеющих осложнения данной беременности: кровотечения во второй половине беременности, много- и маловодие, многоплодную беременность, перенашивание беременности и угрозу ее прерывания, тяжелые формы преэклампсии. Оценка факторов этой группы — 6–10 баллов.

К пятой группе относится гипотрофия плода (10–20 баллов) и снижение эстриола в моче (15 баллов).

Для установления степени риска баллы суммируются. При общей сумме, превышающей 10, риск считается высоким, при сумме баллов менее 5 риск можно считать малым.

Также к профилактическим мероприятиям относятся:

- исключение влияния вредных факторов в предгравидарный период, особенно в первые дни и недели беременности:
  - исключение вреда курения, алкоголя, приема медикаментов (без назначения врача);
  - санация очагов инфекции, лечение хронических заболеваний до беременности (и во время беременности);
- полноценное сбалансированное питание, полноценный и несколько удлиненный сон с наступлением беременности;
- проведение профилактических мероприятий трижды в течение беременности у женщин группы высокого риска, особенно в сроки до 12 нед, в 20–22 и 30–32 нед. До 12 нед у беременных группы риска необходимо решить вопрос о возможности сохранения беременности и коррекции нарушений, связанных с основным заболеванием.

Рекомендации по ведению беременных группы высокого риска по развитию ПН в женской консультации:

- режим дня беременной: щадящий; сон не менее 8–10 ч (8 ч — ночной и не менее 1–2 ч — дневной); пребывание на свежем воздухе не менее 3–4 ч;
- полноценное сбалансированное питание;
- ультразвуковой скрининг (обследование всех беременных):
  - до 16 нед в I триместре при первом обращении в женскую консультацию — для уточнения имплантации плодного яйца (низкая), пороков развития, патологии матки, многоплодной беременности, исключения «пустого» плодного яйца, уточнения срока беременности;
  - в 20–22 нед — диагностика пороков развития или задержки внутриутробного роста плода, обусловленных генетической патологией; установление места плацентации (низкая плацентация),

локализации плаценты на передней или задней стенке матки — для прогнозирования возможности миграции плаценты; определение локализации плаценты по отношению к рубцу на матке (например, после операции кесарева сечения); диагностика патологии оводненности и др.;
- в 28–30 нед (по показаниям в группе риска) — для диагностики ПН, предлежания плаценты, структуры и расположения плаценты; уточнения процесса миграции плаценты для биометрии плода и плаценты;
- в 34–36 нед (по показаниям) — оценка эффективности проводимой терапии;

• применение допплерометрии и кардиотокографии как метода оценки состояния плода;
• профилактическое лечение начиная с 20 нед беременности в группе женщин с высоким риском развития ПН:
- в I триместре — но-шпа*, свечи с папаверином;
- с 20 нед — трентал*, витамин Е, метионин, аскорутин*, теоникол*, но-шпа*, папаверин, корень валерианы, витамин B_6, глюкоза с аскорбиновой кислотой, кокарбосилаза; санация влагалища;
- 30–32 нед — при диагностике ПН лучше организовать лечение в стационаре с применением инфузионной терапии; в женской консультации лечение носит характер закрепляющего после стационарного лечения.

Таким образом, одной из основных и важнейших проблем практического акушерства и перинатологии является патология плаценты и связанная с ней антенатальная охрана плода.

Следует подчеркнуть, что проблемы недостаточности плаценты невозможно решить только во время беременности. Важный аспект — своевременная диагностика и лечение причин ее возникновения в процессе подготовки к следующей беременности.

Для завершения гестационного процесса рождением здорового ребенка необходимо знать причины и механизмы развития нарушений, приводящих к осложненному течению беременности, патологическим изменениям плаценты, внутриутробному страданию плода, а также владеть методами их профилактики и лечения. Только индивидуальный подход к каждой отдельной женщине может обеспечить правильную подготовку и планирование беременности, а также успешное течение периода гестации и родов.

Глава 14

Патология околоплодных вод

Амниотическая жидкость — биологически активная среда, окружающая плод и выполняющая в течение всей беременности и родов многообразные функции. Околоплодные воды предохраняют плод от механических, химических и инфекционных воздействий, защищают эмбрион и плод от непосредственного контакта с внутренней поверхностью плодного мешка. Циркуляция АЖ служит мощным формообразующим и тренирующим фактором для дыхательной и выделительной систем плода.

Образование вод в зависимости от срока гестации происходит из различных источников. В периоде эмбриогенеза АЖ — транссудат трофобласта, в период желточного питания — транссудат ворсинок хориона и представляет собой бесцветную прозрачную жидкость. К 8 нед беременности появляется амниотический мешок, который заполнен жидкостью, по составу подобной экстрацеллюлярной. Позднее околоплодные воды представляют собой ультрафильтрат плазмы материнской крови. Доказано, что во второй половине беременности и до ее конца источником АЖ, помимо фильтрата плазмы крови матери, является секрет амниотической оболочки, пуповины и легочной ткани, а также продукт деятельности почек плода.

Объем околоплодных вод зависит от массы плода и размеров плаценты. Так, в 8 нед гестации он составляет 5–10 мл, к 10 нед достигает 30 мл. В ранние сроки беременности количество АЖ увеличивается на 25 мл

в неделю, а в период с 16-й по 28-ю неделю — на 50 мл/нед. К 30–37 нед гестации объем вод составляет 500–1000 мл, достигая максимального (1000–1500 мл) к 38 нед. К концу беременности объем АЖ может уменьшаться до 600 мл, убывая каждую неделю примерно на 145 мл. Количество и качество взвешенных частиц в водах зависят от гестационного возраста плода.

Многоводие

Многоводие (hydramnion, polyhydramnion) — форма акушерской патологии, характеризующаяся увеличением объема амниотической жидкости более 1500 мл. Частота многоводия колеблется от 0,2 до 3%. Среди возможных причин многоводия выделяют следующие:

- заболевания матери: вирусные и (или) бактериальные инфекции, сахарный диабет, пороки сердца и др.;
- осложнения беременности: изосерологическая несовместимость крови матери и плода по резус-фактору, гестозы, трансфузионный синдром при многоплодии;
- первичная патология структуры плаценты (хорионангиома);
- пороки развития различных органов и систем (желудочно-кишечного тракта, центральной нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочеполовой), хромосомные аномалии, неопластические процессы у плода;
- идиопатическое многоводие.

Важную роль в развитии многоводия играет инфекционный фактор. При изучении последов у беременных с данной патологией в большинстве случаев выявлены признаки плацентита и амнионита, воспалительные инфильтраты, локализованные в различных отделах плаценты (децидуиты, виллузиты, интервиллузиты, хориониты), дистрофические изменения, приводящие к нарушению секреторной и всасывающей функции оболочек.

Многоводие диагностируют у 20–60% беременных с сахарным диабетом, чаще при диабете I типа и (или) его декомпенсации. Многоводию способствуют многочисленные обменно-эндокринные нарушения в организмах матери и плода. Также многоводие могут обусловливать нарушения гемодинамики в организме будущей матери, являющиеся причиной изменений процессов резорбции АЖ через плодные оболочки, которые сопровождают пороки сердца и такие осложнения беременности, как гестозы. При наличии резус-иммунизации частота многоводия колеблется от 5,3 до 7,2%, а при ее отсутствии составляет 0,9%. Хориоангиома — причина многоводия в 0,01–1,3% случаев.

Классификация

В зависимости от клинической картины многоводия различают две его формы: острую и хроническую.

Острое многоводие встречается крайне редко — от 0,008 до 0,03% случаев. Чаще развивается в 16–24 нед беременности, в основном при острых или обострениях хронических инфекций, особенно вирусных или вирусно-бактериальных. При остром многоводии отмечают быстрое увеличение размеров живота, не соответствующее сроку гестации, напряжение стенок матки, сильные боли в поясничной и паховой областях, одышку вследствие быстрого изменения внутрибрюшного давления, выраженные отеки. При пальпации нечетко определяются части плода, плохо выслушивается его сердцебиение.

Хроническое многоводие возникает в разные сроки беременности. Вышеуказанные симптомы многоводия менее выражены и развиваются значительно медленнее, чем при его острой форме.

Характерными отличительными признаками многоводия инфекционного генеза являются наличие его связи с эпизодом острой или обострением хронической бактериальной и (или) вирусной инфекции в период беременности, более быстрое нарастание объема околоплодных вод и клинических признаков заболевания, более высокая частота острой формы многоводия, риска инфицирования и внутриутробной инфекции, хронической плацентарной недостаточности, гипоксии и синдрома задержки внутриутробного развития плода с неблагоприятным прогнозом для матери и ребенка.

Различают три степени многоводия: легкую, средней тяжести и тяжелую с количеством АЖ соответственно до 3 л, от 3 до 5 л и свыше 5 л.

Диагностика

Важное место в диагностике занимают осмотр и полное клинико-лабораторное обследование беременной. При осмотре определяют быстрое увеличение матки, не соответствующее сроку гестации. Матка напряжена, тугоэластической, а при тяжелой степени многоводия плотной консистенции. Объем живота на уровне пупка — более 100 см, нередко достигает 110–120 см и более. При измерении окружности живота и высоты стояния дна матки полученные данные сравнивают с их нормативными показателями по шкале B. Westin на данном сроке гестации. Пальпация частей плода затруднена, часто отмечается неправильное положение плода, сердцебиение глухое или не выслушивается. При влагалищном исследовании во время родов плодный пузырь резко напряжен как во время, так и вне схваток. При

остром многоводии отмечают быстрое увеличение размеров живота, не соответствующее сроку гестации; напряжение стенок матки; сильные боли в поясничной и паховой областях; одышка вследствие быстрого изменения внутрибрюшного давления; выраженные отеки. При пальпации четко не определяются части плода, плохо выслушивается его сердцебиение. При хроническом многоводии вышеуказанные симптомы менее выражены и развиваются значительно медленнее, чем при его острой форме. Также при УЗ-исследовании могут быть обнаружены структурные дефекты плода (петрификаты в легких и паренхиматозных органах, перивентрикулярный кальциноз и др.), воспалительные и деструктивные изменения плаценты (плацентит, кальциноз и др.).

При УЗИ обнаруживают большие эхонегативные пространства в полости матки, характерные для многоводия. Индекс АЖ определяют путем деления матки на четыре квадранта двумя перпендикулярными линиями (поперечная — на уровне пупка, продольная — по белой линии живота) и суммирования показателей, полученных при измерении глубины наибольшего кармана АЖ в каждом квадранте. При нормальном количестве вод индекс АЖ находится в пределах 6–24 см, при многоводии составляет более 24 см. Степень тяжести многоводия определяют по глубине наибольшего кармана АЖ. При умеренном многоводии глубина кармана может быть более 8 см, при среднем — 12–16 см, при тяжелом — 16 см и более.

Многоводие осложняет течение беременности и родов, более часто встречаются ранний токсикоз, преэклампсия, угроза прерывания беременности, преждевременных родов, плацентарная недостаточность. Повышенная подвижность плода при многоводии зачастую приводит к его неправильному положению: поперечному, косому или тазовому предлежанию.

Течение беременности и родов нередко (от 15 до 29,7%) осложняется преждевременным или ранним излитием околоплодных вод, как следствие этого, возможны выпадение петель пуповины или мелких частей плода. Частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты составляет 10–14%, слабости родовой деятельности 16–26%.

Серьезное осложнение многоводия — кровотечение в последовом и раннем послеродовом периодах. При остром многоводии его частота составляет 41,3%, при хроническом — 6,2%. Частыми причинами бывают атония или гипотония матки (65,6%), а также частичное плотное прикрепление плаценты (21,9%). В связи с ростом акушерской

патологии возрастает и частота оперативных вмешательств (от 17,8 до 27,8%). Послеродовой период в 1,5–2 раза чаще осложняется гнойно-септическими заболеваниями (эндометрит, раневая инфекция и др.).

Помимо осложнений у матери, многоводие оказывает патологическое воздействие и на плод. Среди осложнений со стороны плода часто встречаются его хроническая гипоксия и его задержка внутриутробного развития (до 42%). Пороки развития плода выявляют в 13,7–26,7% случаев. Наиболее частыми из них являются аномалии развития центральной нервной системы: анэнцефалия, спинномозговая грыжа, реже гидроцефалия. Также часто встречаются атрезия верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, поликистоз почек, легких плода, крестцовая тератома, макроглоссия, косолапость.

У всех беременных с многоводием проводят обследование на наличие вирусной и (или) бактериальной инфекции. Применяются микробиологические (бактериальный посев мазка из цервикального канала, заднего свода влагалища и АЖ), вирусологические (мазок из цервикального канала и АЖ методом ПЦР на антигены вируса простого герпеса, цитомегаловируса, хламидий, уреа- и микоплазм) и иммунологические (анализ крови, АЖ методом ИФА на антитела к IgM, IgG вируса простого герпеса, цитомегаловируса, хламидий, уреа- и микоплазм) методы исследования.

С введением в практику метода амниоцентеза появилась возможность динамического исследования АЖ в период беременности. С введением в практику метода амниоцентеза появилась возможность динамического исследования АЖ в период гестации. Однако следует учитывать, что данная методика сопряжена с риском развития осложнений (преждевременное излитие вод, ранения плода, мочевого пузыря, кишечника матери, преждевременные роды, отслойка плаценты, хорионамнионит и повреждение пуповины) и проводится по строгим показаниям. Широкое применение ультразвукового контроля способствует снижению вышеуказанных осложнений.

Микробиологическое исследование АЖ с определением степени ее колонизации — важный этап в прогнозировании, доклинической диагностике ВУИ, определении объема лечебно-профилактических мероприятий в раннем неонатальном периоде. Обнаружение при посеве АЖ, полученной методом трансабдоминального амниоцентеза, этиологически значимых микроорганизмов в количестве, превышающем 5×10^2 КОЕ/мл, является критерием микробиологической диагностики ВУИ.

Маловодие

Маловодие (олигогидрамнион) — уменьшение количества околоплодных вод до 500 мл и менее при доношенной беременности, связанное с нарушением процессов их секреции. Частота маловодия варьирует от 0,3 до 0,4% всех родов, но при врожденных пороках развития (агенезия и стеноз уретры, двусторонняя обструкция мочеточников или лоханочно-мочеточникового соединения, агенезия почек, двусторонняя мультикистозная дисплазия почек) регистрируется в 10 раз чаще. Уменьшение количества околоплодных вод возникает на фоне плацентарной недостаточности, осложняет течение беременности при хронической внутриутробной гипоксии плода и внутриутробной инфекции, преэклампсии, переношенной беременности, антенатальной гибели плода. Появление маловодия не зависит от возраста пациенток. С равной частотой оно встречается как у первородящих, так и у повторнородящих. Примерно у 50% пациенток с маловодием заболевание сочетается с угрозой прерывания беременности. Инфекционно-воспалительные заболевания в анамнезе у беременных с умеренным маловодием встречались до 30% случаев. Также при маловодии в 2 раза чаще происходят преждевременные роды, чем при обычном течении беременности (чаще при выраженном маловодии). При доношенной беременности наиболее частым осложнением родов при маловодии бывает слабость родовой деятельности (до 80% родов). При выраженном маловодии чаще, чем при обычных родах, наступает острая гипоксия плода (около 20%). В случае тяжелых изменений возможна внутриутробная гибель плода. При умеренном маловодии довольно часто (около 20%) дети рождаются с гипотрофией различной степени выраженности, но при этом исход беременности бывает благоприятным у преобладающего большинства женщин (дети рождаются в удовлетворительном состоянии). У новорожденных, родившихся от матерей с выраженным маловодием, чаще отмечаются признаки гипотрофии различной степени (до 75%).

Классификация

Принято выделять две формы маловодия:

- раннюю (диагностируют с помощью УЗИ в сроке от 18 до 20 нед беременности), чаще обусловлена функциональной несостоятельностью плодных оболочек;
- позднюю (обнаруживают после 20 нед беременности) наступающую вследствие гидрореи из-за частичного разрыва плодных оболочек или их функциональной несостоятельности и встречающуюся в 24% всех случаев маловодия.

В зависимости от степени снижения количества околоплодных вод все беременные с маловодием могут быть разделены на две группы: с умеренным маловодием и с выраженным маловодием.

Диагностика

Диагностика маловодия основывается на клиническом наблюдении за течением беременности. К клиническим признакам маловодия относят отставание размеров высоты стояния дна матки и окружности живота от нормативных для данного срока беременности, снижение двигательной активности плода. При влагалищном исследовании при открытии шейки матки плодный пузырь вялый, передние воды практически отсутствуют. Более точное определение маловодия и его степени возможно с помощью УЗИ. Диагноз маловодия основан на определении количества околоплодных вод и на вычислении индекса АЖ. Количество околоплодных вод считают нормальным, если величина индекса АЖ находится в пределах от 5 до 8 см, индекс АЖ от 2 до 5 см расценивается как умеренное маловодие, индекс АЖ менее 2 см — выраженное маловодие. Также при УЗИ определяют степень ЗРП и патологию плаценты.

Допплерометрическое исследование кровотока проводят в артерии пуповины, в средней мозговой артерии плода и обеих маточных артериях беременных. По мере снижения количества околоплодных вод нарастает частота выраженных форм ЗРП (II и III степени). Иногда при выраженном маловодии обнаруживают преждевременное «созревание» плаценты. У 70% беременных с маловодием при допплерометрии кровотока наблюдают изменения показателей гемодинамики. Также для уточнения состояния плода при маловодии обязательно проводят кардиотокографию после 32 нед гестации.

Профилактика и лечение патологии околоплодных вод

Профилактика патологии околоплодных вод включает следующие мероприятия:

- выделение беременных группы высокого риска данной патологии (сахарный диабет, хронические инфекционные заболевания, беременные с многоплодием, пороками развития плода и многоводием или маловодием в анамнезе);
- обследование беременных группы высокого риска с активным выявлением очагов инфекции;
- раннее выявление и лечение осложнений беременности;
- своевременную госпитализацию при установлении диагноза;

- досрочное бережное родоразрешение при нарастании симптомов многоводия (маловодия) и отсутствии эффекта от лечения;
- профилактику послеродовых заболеваний;
- обследование и лечение данных детей.

Тактика ведения беременной с патологией околоплодных вод зависит от срока беременности и степени выраженности мало- или многоводия.

При нерезко выраженных симптомах, развившихся в III триместре, беременность пролонгируют до физиологического завершения на фоне динамического наблюдения и соответствующего лечения.

В случае развития острой или тяжелой формы многоводия на сроке беременности более 28 нед показано лечение до появления признаков зрелости плода при отсутствии выраженных расстройств кровообращения и дыхания у пациентки. В случае острого многоводия, при явлениях нарастающей сердечной декомпенсации, необходимо досрочное родоразрешение. Ряд исследователей для эвакуации избыточного количества жидкости предлагают проводить процедуру трансабдоминального амниоцентеза; процедура малоэффективна и часто приводит к осложнениям.

Учитывая высокий перинатальный риск у беременных с выраженным маловодием, развившимся во II триместре, необходимо решить вопрос о целесообразности дальнейшего пролонгирования беременности. В случае выявления врожденных пороков развития плода, несовместимых с жизнью, беременность прерывают по медицинским показаниям.

При выявлении патологии околоплодных вод проводимая терапия должна быть направлена на лечение основного заболевания, на фоне которого возникло маловодие, и включать метаболическую, иммунокорригирующую, инфузионную и симптоматическую (по показаниям) терапию.

Курс комплексной терапии включает применение антибиотиков (по показаниям и с учетом чувствительности, после предварительной микробиологической идентификации бактерий из цервикального канала, мочи) в течение 7 дней, хофитола* (по 2 таблетки 3 раза в день за 20 мин до еды в течение 4 нед), введение препаратов 6% гидроксиэтилированного крахмала (в/в капельно по 500 мл через день 4 раза), актовегина* (в/в капельно по 5–200 мг на 200 мл 5% раствора глюкозы с последующим приемом по 1 таблетке, или 200 мг, 3 раза в день после

еды в течение 3 нед), супрастина* (по 1 таблетке, или 25 мг, на ночь в течение 7 дней), иммуноглобулина нормального человеческого (в/в по 0,25 г/кг через день 3 раза). Противопоказания к проведению терапии: индивидуальная непереносимость препаратов, непроходимость желчных путей. После курса интенсивной комплексной инфузионной терапии назначают прием вобэнзима* по 3 драже 3 раза в день до еды в течение 1–1,5 мес.

По мнению ряда авторов, лечение плода путем парентерального введения беременной антибиотиков бесперспективно, так как практически невозможно создать терапевтические концентрации препарата в очагах инфекции, которые формируются в легких и желудочно-кишечном тракте плода. В связи с вышеуказанным перспективный нетрадиционный метод лечения пациенток с синдромом «инфекции околоплодных вод» — озонотерапия. Данный метод благоприятно воздействует на иммунный статус пациентки с хроническими очагами инфекции, способствуя увеличению функционального резерва нейтрофилов, содержания IgG, нормализует Т-клеточный иммунитет, снижает концентрацию циркулирующих иммунных комплексов.

Некоторые исследователи рекомендуют при сроке гестации 28–31 нед использование низкоинтенсивного инфракрасного излучения в комплексном лечении пациенток с многоводием инфекционного генеза. Данный метод способствует нормализации иммунологических показателей, оказывает положительное влияние на морфологические изменения в плаценте, проявляющиеся в замедлении «старения» плаценты, стимуляции адаптивных и компенсаторных процессов на различных структурных уровнях, снижении количества острых и хронических нарушений маточно-плацентарного кровообращения и экссудативного воспаления.

При многоводии необходимо бережное родоразрешение. В первом периоде родов рекомендуют производить раннюю амниотомию (при раскрытии маточного зева на 3–4 см). Околоплодные воды выпускают медленно, не извлекая руки из влагалища, для предупреждения выпадения петли пуповины или ручки. При слабости родовых сил с осторожностью назначают средства, стимулирующие сократительную активность матки, проводят профилактику гипоксии плода и кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах.

Таким образом, много- и маловодие — грозные осложнения беременности и родов как для матери, так и плода.

Уточнение особенностей патогенеза патологии околоплодных вод с использованием новых технологий, разработка современных методов диагностики, профилактики и лечения — актуальные проблемы акушерства, решение которых позволит снизить частоту акушерских осложнений, а также улучшить перинатальные исходы.

РАЗДЕЛ 5

ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Глава 15

Заболевания органов мочевыделительной системы

Острый пиелонефрит

Острый пиелонефрит — инфекционно-воспалительный процесс с первоначальным поражением интерстициальной ткани, чашечно-лоханочной системы и канальцев почек, с дальнейшим вовлечением в процесс клубочков и сосудов почек. Важно отметить, что при прогрессировании заболевания у беременных острый пиелонефрит может привести к септическому шоку. Развитие острого пиелонефрита повышает риск преждевременных родов. Наиболее распространенные возбудители *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. При пиелонефрите беременную госпитализируют, назначают антимикробные средства внутривенно, инфузионную терапию. При сохранении лихорадки и болей более 48–72 ч исключают обструкцию мочевых путей камнями, паранефрит или инфицированную кисту почки. В случае обнаружения устойчивости возбудителя назначают другой препарат. Если в течение 24 ч лихорадка и боли отсутствуют, переходят на прием антимикробных средств внутрь.

Лечение

Независимо от сроков начала антимикробной терапии определяют чувствительность возбудителя. До получения результатов посева мочи на чувствительность к антибиотикам следует начать лечение с антибиотиков широкого спектра действия. При остром пиелонефрите внутривенное введение антимикробных средств проводят с учетом токсичности препарата для матери и плода. В I триместре наиболее оптимальным считают назначение аминопенициллинов: амоксициллин + клавулановая кислота (0,375–0,625 г 3 раза в сутки внутрь), ампициллин + сульбактам (1,5–3 г 2–4 раза в сутки парентерально). Во II и III триместрах кроме защищенных пенициллинов можно применять цефалоспорины II и III поколения, а также макролиды.

Сульфаниламиды противопоказаны в I триместре и в последние 4 нед беременности, поскольку повышают риск развития билирубиновой энцефалопатии у плода. При наследственной недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы не применяют нитрофураны и сульфаниламиды, поскольку эти препараты могут вызвать гемолиз.

Профилактика

После курса антимикробной терапии необходимы повторные (каждые 2 нед) посевы мочи для своевременной диагностики и лечения обострения инфекции. Относительно профилактической антимикробной терапии мнения расходятся. Одни авторы рекомендуют проводить ее после острого пиелонефрита или двух обострений цистита в течение беременности, другие считают, что профилактика не требуется и антимикробные средства следует назначать только при обострениях. При рецидивирующей инфекции мочевых путей во время беременности после родов рекомендуют консультацию уролога, однако выявить какое-либо заболевание удается менее чем в 5% случаев. При поликистозе почек в семейном анамнезе, артериальной гипертонии, хронической почечной недостаточности, при обнаружении гематурии, а также при неэффективности антимикробной терапии, подобранной с учетом чувствительности возбудителя, или рецидивах инфекции, вызванных тем же возбудителем, непосредственно после лечения показано обследование.

Мочекаменная болезнь

Несмотря на повышенную концентрацию кальция в моче, мочекаменная болезнь у беременных встречается редко. Заболевание может проявляться почечной коликой и гематурией. Камни могут вызывать

обструкцию мочевых путей, способствовать их инфицированию и стать причиной неэффективности лечения. Клинические проявления: односторонняя боль в пояснице и микрогематурия. УЗИ — более безопасный метод исследования для беременных по сравнению с рентгенографией. Однако из-за физиологического расширения мочевых путей результаты УЗИ бывает трудно интерпретировать. Диагноз подтверждают с помощью экскреторной урографии. Снимки делают до и через 20 мин после введения контрастного вещества. Мочу фильтруют, при обнаружении камней анализируют их состав.

Лечение

Лечение почечной колики заключается в обезболивании и введении большого количества жидкостей. При неэффективности консервативных мероприятий или присоединении инфекции показано хирургическое вмешательство. Мочевые камни, состоящие из трипельфосфатов, часто содержат бактерии (*Proteus spp.* и *Pseudomonas spp.*). Обнаружение таких камней — показание для антимикробной терапии на протяжении всей беременности. В послеродовом периоде проводят исследование минерального обмена.

Беременность на фоне заболеваний почек

Гломерулонефрит

При уровне креатинина в сыворотке более 2 мг% зачатие и благоприятное вынашивание беременности происходит редко. Артериальная гипертония, особенно в первой половине беременности, повышает риск преждевременных родов, задержки развития плода и смерти новорожденного. Прогноз для плода также неблагоприятен при развитии в ранние сроки беременности нефротического синдрома с выраженной гипопротеинемией. Исход беременности зависит от срока снижения АД, а также тяжести и длительности нефротического синдрома. Особого внимания требует мембранозная нефропатия, поскольку она часто осложняется тромбозом почечных вен и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Тромбоз вен в анамнезе и постельный режим служат показаниями для профилактического назначения гепарина. При интерстициальном нефрите, пузырно-мочеточниковом рефлюксе и поликистозе почек высок риск развития инфекции мочевых путей, поэтому посев мочи повторяют каждый месяц.

Концентрацию мочевой кислоты и креатинина определяют на 14–20-й неделе беременности. Нарастание протеинурии у беременных с заболеваниями почек не всегда связано с прогрессированием патологического процесса. До тех пор пока АД остается в пределах нормы, беременность не усугубляет хроническую почечную недостаточность легкой и средней тяжести (при уровне креатинина сыворотки ниже 2 мг%). При тяжелой артериальной гипертонии или выраженной азотемии показано прерывание беременности.

Биопсию почек беременным проводят редко, так как она может осложниться кровотечением, а в редких случаях даже привести к смерти.

Поражение почек при системных заболеваниях

У беременных, страдающих системными заболеваниями, повышается риск развития преэклампсии и поражения почек. Во время беременности системные заболевания обостряются чаще.

Системная красная волчанка

Прогноз для беременности благоприятен, если зачатие произошло на фоне ремиссий заболевания, длящейся более 6 мес, а уровень креатинина в сыворотке крови ниже 1,5 мг%. При зачатии и беременности на фоне обострения СКВ повышается риск гибели плода и осложнений у матери. Повышение АД у больных СКВ может указывать на поражение почек. Нарастание протеинурии не всегда связано с СКВ, однако появление протеинурии или гематурии свидетельствует об обострении. Во время беременности проводят активное лечение СКВ, функцию почек тщательно контролируют. При необходимости назначают глюкокортикоиды и азатиоприн (в I триместре беременности противопоказан). Циклофосфамид назначать не следует. Другие аутоиммунные заболевания во время беременности встречаются реже.

Сахарный диабет

Появление протеинурии у беременных с сахарным диабетом в подавляющем большинстве случаев свидетельствует о диабетической нефропатии. У беременных на этом фоне часто развиваются артериальная гипертония и преэклампсия, в поздние сроки беременности — преходящее снижение скорости клубочковой фильтрации. Часто возникают инфекция мочевых путей и некроз почечных сосочков. Во избежание кровоизлияний в сетчатку и для поддержания функции почек проводят лечение артериальной гипертонии. Согласно

сообщениям, беременность не влияет на течение диабетической нефропатии. Артериальная гипертония с поражением почек резко повышает риск преэклампсии, которая может возникать в ранние сроки беременности. При длительных эпизодах повышения АД в первой половине беременности прогноз для матери и плода неблагоприятен. Нормализация АД не всегда предотвращает развитие преэклампсии, однако значительно улучшает прогноз беременности.

Серповидноклеточная анемия и родственные ей заболевания повышают риск некроза почечных сосочков.

Отторжение сосочков может сопровождаться болью в пояснице, гематурией, а также обструкцией и инфекцией мочевых путей. Больным назначают антимикробную терапию и внутривенное введение жидкостей.

Острая почечная недостаточность

Для острой почечной недостаточности характерно острое нарастание азотемии вследствие неспособности почек экскретировать креатинин и другие продукты метаболизма. При ОПН снижается диурез, возникают олигурия и анурия (выделение мочи менее 400–500 и 50–100 мл/сут соответственно). При выяснении причины ОПН оценивают клиническую картину, показатели ОЦК, АД, диуреза и результаты лабораторных исследований.

Одной из причин ОПН является инфицированный аборт. Самые частые возбудители инфекции — *Clostridium welchii* и *Streptococcus pyogenes*. Летальность достигает 30%. Безотлагательно назначают инфузионную терапию и антимикробные средства внутривенно. Нередко требуется хирургическое вмешательство. Функция почек обычно восстанавливается. Иногда развивается некроз их коркового вещества.

Преренальная острая почечная недостаточность может возникнуть в результате потерь жидкости и электролитных нарушений (при чрезмерной рвоте беременных), уменьшения ОЦК (при маточном кровотечении или преждевременной отслойке плаценты), а также относительного уменьшения ОЦК (из-за вазодилатации при сепсисе). Профилактика заключается в быстром восстановлении ОЦК путем введения препаратов крови, коллоидных и солевых растворов.

Острый канальцевый некроз — синдром, причинами которого могут быть артериальная гипотония, спазм сосудов, ДВС-синдром, переливание несовместимой крови и инфекции. Наличие лишь одного из этих факторов, как правило, не приводит к острому каналь-

цевому некрозу. Во время беременности течение и прогноз острого канальцевого некроза более благоприятны. Лечение включает диету, ограничение жидкости, при необходимости — гемодиализ.

Двусторонний некроз коркового вещества почек (в настоящее время встречается реже, чем несколько десятилетий назад) обычно связан с преждевременной отслойкой плаценты, маточным кровотечением, эмболией околоплодными водами, длительным пребыванием мертвого плода в матке, реже — с преэклампсией. Заболевание можно заподозрить при длительной (более 10 сут) олигурии или анурии. Диагноз подтверждают с помощью биопсии или артериографии почек. Через несколько недель в корковом веществе почек рентгенологически можно обнаружить кальцификаты. Функция почек полностью не восстанавливается. Причина развития некроза коркового вещества почек преимущественно у беременных неизвестна. Возможно, это связано с нарушениями гемостаза и повышенной чувствительностью эндотелия почечных артериол. Лечение такое же, как и при остром канальцевом некрозе.

Послеродовая острая почечная недостаточность развивается в период от нескольких суток до 10 нед после родов независимо от течения беременности. У женщины развивается гемолитико-уремический синдром: микроангиопатическая гемолитическая анемия и ОПН. Другие проявления заболевания сходны с тромботической тромбоцитопенической пурпурой и связаны с поражением ЦНС. Лечение симптоматическое, часто требуется гемодиализ. Прогноз неблагоприятный. Однако благодаря гемодиализу и лечению нарушений гемостаза продолжительность жизни этих больных увеличилась.

Хроническая почечная недостаточность. Беременность после трансплантации почки

Для терминальной стадии хронической почечной недостаточности, или в соответствии с современной классификацией хронической болезни почек (ХБП), характерна дисфункция половых желез, что означает для большинства женщин отсутствие менструальной функции. Современная заместительная терапия (гемодиализ и перитонеальный диализ) сопровождается восстановлением менструальной и репродуктивной функции. Зачатие на гемодиализе — явление достаточно редкое и встречается примерно в одном случае на 200 пациенток. Описаны случаи пролонгирования беременности у пациенток, получающих заместительную терапию. Частота удачных исходов беременности у пациенток на гемодиализе и перитонеальном диализе

составляет от 9 до 33%. Рост удачных исходов беременности можно объяснить, безусловно, улучшением качества заместительной терапии и использованием рекомбинантного эритропоэтина.

Несмотря на то что беременность при ХБП встречается редко, следует подчеркнуть, что благоприятный исход беременности зависит прежде всего от тщательного многопрофильного ведения этой категории больных. Все еще трудно рекомендовать беременность и роды у пациенток, находящихся на диализе. Важно, чтобы пациентка и ее супруг понимали и были точно информированы относительно риска для плода и будущей матери, что позволит принять правильное решение.

Наиболее кардинальным методом коррекции ХБП является трансплантация почки, которая позволяет пациентам вернуться к нормальной жизни. Самый важный показатель реабилитации пациента после трансплантации — способность женщины к деторождению. В последнее время расширяется программа помощи больным ХБП. Ежегодно в мире выполняют более 60 000 трансплантаций почки, в том числе и женщинам детородного возраста. Беременной становится 1 из 50 женщин фертильного возраста с пересаженной почкой.

Первые упоминания о беременности у женщины, перенесшей пересадку почки, относятся к 1958 г. В этом сообщении речь идет о женщине, которой была выполнена пересадка почки от сестры-близнеца. Данная беременность была единственным описанным в литературе случаем вплоть до 1963 г., когда стали появляться единичные сообщения. В нашей стране начиная с конца 1980-х годов, ведется активная работа по изучению и оказанию специализированной помощи беременным реципиенткам, перенесшим трансплантацию почки, печени, сердца. В этой области накоплен большой практический и научный опыт на стыке двух направлений: трансплантологии и акушерства и гинекологии (ФГУ «Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» и ФГУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»).

После удачной трансплантации менструальная функция восстанавливается у всех пациенток в течение 3–6 мес. Беременность наступает в разные сроки после трансплантации. Однако только у части женщин беременность завершается рождением детей, в то же время многие из них предпочитают искусственное прерывание. Большее количество абортов пришлось на 1980–1990-е годы. У женщин, прервавших беременность, чаще не было противопоказаний к вынаши-

ванию беременности, по результатам опроса во всех случаях отказа от беременности была боязнь потери трансплантата или неуверенность в ее успешном исходе. Кроме того, возможно, в связи с их недостаточной квалификацией по данной проблеме, до сих пор у акушеров-гинекологов бытует негативное отношение к ведению таких беременных, поэтому они считают беременность у таких пациенток в принципе противопоказанной.

Однако следует заметить, что число абортов в последние годы значительно снизилось. Большая часть реципиентов выбирают беременность. Это связано во многом со значительным расширением терапевтической эффективности трансплантации, возможностью достижения длительной, многолетней выживаемости трансплантата и пациента и, конечно, с накопленным опытом ведения реципиенток почечного аллотрансплантата в период беременности.

До трансплантации почти все пациентки имеют длительный нефрологический анамнез, завершившийся формированием ХБП. Почечная недостаточность является следствием различных заболеваний: хронического гломерулонефрита, врожденных аномалий развития органов мочевыделительной системы, сахарного диабета 1 или 2 типа, а также многих системных заболеваний. Большая часть пациенток находится на заместительной терапии, некоторым пациенткам трансплантация выполняется на преддиализной стадии.

Современные успехи трансплантологии связаны с целым рядом факторов, включающих совершенствование хирургической техники, современную поддерживающую терапию, более эффективную подготовку реципиентов, а также раннюю диагностику осложнений и сопутствующих заболеваний. Однако ведущим среди этих факторов все же является развитие методов иммуносупрессивной терапии. Все пациентки получают базисную иммуносупрессию, однако дозы и комбинация препаратов различные.

В настоящее время компонентами стандартного протокола иммуносупрессии в клинической практике являются следующие группы препаратов:

- глюкокортикоиды;
- цитостатики (азатиоприн), ингибиторы биосинтеза пуринов (микофенолат мофетила);
- ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус и др.);
- ингибиторы пролиферативного сигнала (сиролимус, рапамун*, сертикан*).

Глюкокортикоиды при трансплантации органов используют уже на протяжении 45 лет. Однако, несмотря на столь длительный срок их применения, высказывают мнения по поводу их исключения из схемы лечения больных после трансплантации. В акушерской практике преднизолон считается безопасным препаратом, что позволяет его использовать в дозах, не превышающих 15 мг/сут.

Открытие циклоспорина А — ингибитора активности и пролиферации Т-лимфоцитов — было первым крупным открытием в области фармакологической трансплантологии, которое заметно повысило выживаемость трансплантатов, а также значительно снизило уровень смертности реципиентов. В настоящее время циклоспорин является основным иммуносупрессантом при трансплантации солидных органов.

С внедрением циклоспорина в клиническую практику количество пациентов, страдающих артериальной гипертензией, несомненно, стало больше. По данным различных авторов, АД повышено более чем у половины пациентов с пересаженной почкой. Среди причин АГ наиболее частой можно считать действие циклоспорина. В механизме АГ, индуцированной циклоспорином, ключевое значение имеет ингибиция кальцинейрина, вследствие чего возникает вазоконстрикция. Конечным результатом этой цепи является АГ. Случаи гипертонии и преэклампсии среди беременных реципиентов солидных органов варьируют в зависимости от того, какой орган пересажен. По нашим данным, у женщин, получающих циклоспорин, гипертония, требующая медикаментозной коррекции, встречается в 51% до наступления беременности и увеличивается до 70% после ее наступления. Среди беременных реципиенток, не получающих циклоспорин, АГ отмечается только у 18,5%. Если АГ развилась у женщины еще до наступления беременности, то необходимо часто мониторировать АД в течение беременности. На сегодня нет конценсуса относительно лечения гипертонии у беременных реципиенток почечного аллотрансплантата. Ясно одно, что АГ у этой категории больных требует более агрессивного подхода. Протеинурия – важный показатель страдания трансплантата. В настоящее время ей придается большое значение в патогенезе нефропатии, что позволяет рассматривать протеинурию как фактор риска хронической трансплантационной нефропатии (ХТН). Умеренно нарастающую протеинурию в период беременности не считают признаком прогрессирования почечной патологии при отсутствии АГ. Гипертония, усугубленная нарастающей протеинурией, опасна развитием преэклампсии и эклампсии. Большая часть пациенток с преэклампсией имели предсуществующую гипертонию или хроническое отторжение трансплантата.

Как правило, преэклампсия развивается в середине II или начале III триместра беременности и протекает значительно тяжелее у реципиенток почечного трансплантата, чем у женщин основной популяции. Гипертония может быть причиной преждевременных родов, что объясняет завершение практически половины беременностей досрочно, т.е. преждевременно.

Микофеноловую кислоту (селлсепт*, майфортик*) стали применять в трансплантологии с 1995 г. и сегодня с успехом используют для профилактики как острого, так и хронического отторжения во многих трансплантологических центрах мира, в том числе и в России. Микофеноловая кислота относится к категории D, ее нельзя применять во время беременности. В связи с этим рекомендуют использование приемлемых форм контрацепции при приеме препарата и его отмену за 3 мес до предполагаемой беременности.

В нашей стране в конце 1990-х годов совместными усилиями трансплантологов (И.Е. Кандидова) и акушеров-гинекологов (В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко) сделана попытка анализа фертильности и деторождения у реципиенток почечного аллотрансплантата. Накопленный опыт позволил разработать алгоритм ведения данной категории больных с учетом выявленных осложнений.

На основании мирового и собственного опыта сформированы критерии, допускающие беременность у реципиенток почечного аллотрансплантата.

Показания к сохранению и пролонгированию беременности при трансплантированной почке:

- промежуток между трансплантацией и наступлением беременности не менее 2 и не более 7 лет;
- уровень креатинина плазмы не более 0,15 ммоль/л;
- суточная протеинурия не более 0,5 г/л в сутки;
- артериальная гипертензия не более 140/90 мм рт.ст.;
- минимальная иммуносупрессия (преднизолон <15 мг/сут, концентрация циклоспорина в крови 100–150 нг/мл).

К сожалению, подобных четких директив нет для реципиенток других солидных органов.

Анализ данных по течению и исходу беременности у пациенток, перенесших трансплантацию почки, показал, что специфическими осложнениями в течение гестационного процесса являются артериальная гипертензия, гестационный пиелонефрит, анемия, обострения вирусно-бактериальной инфекции.

В ходе работы с этой категорией пациенток выявлены определенные осложнения, возникающие в период беременности. Надо отметить, что в структуре заболеваний, приводящих к ХБП, второе место по частоте встречаемости занимают пиелонефрит и врожденные аномалии развития органов мочевыделительной системы. Предрасполагающими факторами к возникновению гестационного пиелонефрита служит не только наличие пиелонефрита в анамнезе, но и некоторые физиологические изменения, которые возникают в период беременности. У всех женщин имеются нарушения уродинамики, выражающиеся нарушением тонуса, сократительной способности, гипотензией, гипокинезией, дилатацией чашечно-лоханочной системы и мочеточника. На этом фоне развивается пузырно-мочеточниковый и лоханочно-почечный рефлюкс. Эти изменения связаны с высоким уровнем прогестерона, продуцируемого плацентой. В таких условиях создается благоприятный фон для возникновения инфекции.

Пиелонефрит — наиболее частое осложнение в период беременности у реципиенток почечного аллотрансплантата, встречается в 40% случаев, в то время как в основной популяции женщин гестационный пиелонефрит бывает в 2–12% случаев.

При лечении данного заболевания применяют общепринятые методы, в том числе антибактериальную терапию. Особо необходимо отметить противопоказания назначения у беременных с пересаженной почкой макролидов и аминогликозидов в связи с их отрицательным воздействием на функцию трансплантата.

Известно, что одним из наиболее частых осложнений гестационного процесса у пациенток с трансплантированной почкой является также анемия, частота которой в разные сроки беременности может достигать 80–90%. Успешная трансплантация приводит к эффективной коррекции анемии, связанной с ХБП. Но даже после успешной трансплантации у части больных остается анемия как побочный эффект приема цитостатиков, β-блокаторов, ингибиторов АПФ, часто обнаруживают дефицит железа. В качестве терапии назначают препараты железа и рекомбинантный эритропоэтин.

Мониторинг во время беременности;

- ежедневное измерение артериального давления;
- дважды в неделю или месяц (по показаниям):
  - осмотр акушером-гинекологом и нефрологом;
  - клинический анализ крови;
  - биохимический анализ крови;
  - концентрация электролитов в сыворотке крови;

– клиренс креатинина;
– суточная протеинурия;
– уровень циклоспорина, такролимуса в крови;
• в каждом триместре беременности (по показаниям чаще):
– выявление IgM к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, токсоплазме;
– УЗИ, допплерометрия фето- и маточно-плацентарного кровотока, кардиотокография.

Особое место среди инфекционных осложнений после трансплантации занимают вирусные инфекции, которые оказывают влияние не столько на течение беременности, сколько на плод. Частота инфицирования вирусами гепатита В и С среди реципиентов солюдных органов значительно выше по сравнению с основной популяцией, что связано с проведением гемодиализа, многократными гемотрансфузиями, повторными оперативными вмешательствами, возможным инфицированием самого трансплантата и др. Другую группу наиболее распространенных вирусов у реципиенток солюдных органов составляют цитомегаловирус, вирус простого герпеса, которые являются частыми возбудителями внутриутробной инфекции. На долю этих возбудителей приходится примерно 30%.

Многих специалистов (нефрологов, акушеров-гинекологов, неонатологов) до сих пор волнует вопрос о влиянии беременности на выживаемость реципиентки, трансплантата, ребенка. На основании имеющегося опыта можно сказать, что беременность не оказывает отрицательного влияния на пациентку и трансплантат при условии удовлетворительной и стабильной функции пересаженной почки, минимальных дозах иммунодепрессантов и одновременно их адекватности и регулировке иммуносупрессии во время беременности и после родов.

Женщины-реципиентки почечного аллотрансплантата безусловно относятся к категории рожениц высокого риска. В связи с уникальностью случаев и возможно единственным шансом для женщины родить ребенка при определении тактики родоразрешения предпочтение отдают оперативному родоразрешению. По согласованию с женщиной во время кесарева сечения возможно проведение хирургической стерилизации маточных труб. Послеродовой период — заключительная стадия гестационного процесса. К наиболее важным процессам этого периода относится эндокринная перестройка. В это время за короткий срок выводятся выработанные плацентой стероидные гормоны (эстрогены, прогестерон). Да и сами роды являются большим

стрессом для организма женщины. В связи с этим для профилактики стрессорной реакции организма и реакции отторжения трансплантата интраоперационно и дробно в течение суток вводят метипред в суммарной дозе 500–750 мг. Физиологические роды, безусловно, возможны, поскольку трансплантат расположен забрюшинно и риск обструкции или повреждения трансплантата во время родов минимален.

Важный аспект проблемы деторождения у реципиенток после трансплантации — дальнейшее развитие детей. Отмечено, что, несмотря на меньший гестационный возраст, в дальнейшем они соответствуют в физическом и психомоторном развитии детям основной популяции. При решении вопроса о грудном вскармливании рекомендуем воздержаться от кормления грудью в виду риска попадания иммунодепрессантов, которые женщина принимает весь период беременности, с молоком в организм ребенка, что может оказать на него негативное действие.

Таким образом, ведение беременности у реципиенток почечного аллотрансплантата остается крайне сложным и ответственным и возможно только на базе специализированных отделений при совместном участии трансплантологов и акушеров-гинекологов.

Все реципиентки солюдных органов должны рассматриваться как пациенты очень высокого риска. Будущая мама должна часто мониторироваться (минимум каждые 2 нед) с трансплантологической стороны, а ее перинатальную курацию должны осуществлять специалисты акушеры-гинекологи по высокому риску. Пациентки должны быть крайне внимательны и аккуратны в отношении своего трансплантологического состояния и лекарственной терапии иммунодепрессантами. Неонатолог осуществляет курацию за состоянием плода. В идеале беременные реципиентки солюдных органов должны консультироваться с неонатологом и педиатром еще до родов.

Глава 16

Острый живот

Термин «острый живот» объединяет большую группу заболеваний органов брюшной полости, остро возникающих и угрожающих жизни, от которых большинство больных могут быть излечены только с помощью экстренного хирургического вмешательства. Частота отдельных заболеваний этой группы у беременных сходна или несколько превышает таковую вне беременности. Чаще всего встречаются поражения органов желудочно-кишечного тракта (аппендицит до 90% случаев). Известны некоторые особенности течения этих заболеваний у беременных. Помимо повышенной опасности для матери, острые заболевания органов брюшной полости неблагоприятно влияют на течение беременности, вызывая преждевременное ее прерывание, возможна гибель плода. Подобные осложнения отмечаются у 5–7% женщин с острым аппендицитом, у 50–70% при кишечной непроходимости. При перитоните частота гибели плода достигает 90%.

Прогноз для матери и плода при любых острых заболеваниях органов брюшной полости существенно ухудшается с увеличением срока беременности и в родах, что связано с возрастанием диагностических трудностей и, следовательно, с задержкой операции.

Беременность и острый аппендицит

Самое распространенное хирургическое заболевание органов брюшной полости у беременных. В первой

половине беременности возникает 75% случаев заболевания острым аппендицитом и лишь 25% — во второй половине.

Особенности течения заболевания

Во время беременности создаются условия, способствующие развитию острого или обострению хронического аппендицита. Под влиянием прогестерона наступает снижение тонуса и моторной функции желудочно-кишечного тракта, развиваются запоры. В связи с атонией кишечника происходит задержка его содержимого. Одновременно изменяется секреторная функция желудочно-кишечного тракта, что приводит к усилению вирулентности кишечной флоры. По мере прогрессирования беременности и увеличения объема матки изменяется расположение толстой кишки. Во время беременности значительно усиливается региональное кровообращение в матке. Причиной обострения хронического аппендицита может быть гиперемия тазовых органов.

Диагностика

Диагностика основывается на тех же симптомах, что и вне беременности: внезапность заболевания, боли в эпигастральной области и смещение их в правую подвздошную область, рвота, тахикардия, повышение температуры. Наиболее типична клиническая картина в I триместре беременности. Однако ряд симптомов (боли в животе, рвота, лейкоцитоз) наблюдаются и при обычном течении беременности, что затрудняет диагностику заболевания. Также беременность изменяет реактивность организма, в результате клинические симптомы острого аппендицита нередко бывают стертыми и появляются уже при распространенном процессе. Диагностика заболевания затруднена при доношенной беременности. Вследствие изменения локализации отростка и перерастяжения брюшной стенки картина заболевания становится менее четкой. Накладывает отпечаток на клинические проявления острого аппендицита и форма заболевания (простая или деструктивная). Выраженность интоксикации, высокий лейкоцитоз при сдвиге лейкоцитарной формулы влево могут свидетельствовать о деструктивной форме (флегмонозной, гангренозной и перфоративной). Важно отметить, что распространенные формы у беременных диагностируют значительно чаще. Так, гангренозная форма встречается в 5–6 раз, а перфоративная в 4–5 раз чаще, чем у небеременных.

В сомнительных случаях для подтверждения диагноза больную наблюдают в динамике 1,5–2 ч, повторяют клинический, биохимический анализ крови, анализ мочи. Лабораторные данные сопоставляют с результатами клинического наблюдения, температурой тела, частотой пульса, осмотром и пальпацией живота. Давать заключение о наличии заболевания и его тяжести следует не столько по местным, сколько по общим проявлениям (тахикардия, гипертермия, рвота, вздутие живота, одышка). Наблюдение осуществляют совместно хирург и акушер-гинеколог.

Течение беременности осложняется угрозой выкидыша, преждевременных родов.

Тактика ведения беременности и родов

При подтверждении диагноза острого аппендицита больной показано оперативное лечение. Аппендэктомию проводят под эндотрахеальным наркозом в условиях повышенной оксигенации. Никакая форма аппендицита не является основанием для прерывания беременности любого срока. К кесареву сечению прибегают в редких случаях при сочетании острого аппендицита с акушерской патологией, требующей оперативного родоразрешения, или в случаях препятствия за счет величины матки выполнению основной операции. Оперированным беременным назначают терапию, направленную на сохранение беременности (спазмолитики, токолитики) и профилактику гипоксии плода. В случаях наступления родов в послеоперационном периоде показано наложение акушерских щипцов.

Беременность и острый холецистит

Острый холецистит встречается у беременных нередко. Возникновению этого заболевания способствует гиперхолестеринемия, развивающаяся во время беременности. Существенную роль играет инфекция, отрицательно сказываются нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта. Образование камней в желчном пузыре и развитие в последующем желчнокаменной болезни патогенетически связаны с холециститом. Известна семейная предрасположенность к холециститу.

Диагностика

Диагностика острого холецистита во время беременности сопряжена с известными трудностями, которые обусловлены изменением топографо-анатомических взаимоотношений. Для диагностики

используют специфические симптомы острого холецистита: симптом Ортнера (боль при поколачивании правой реберной дуги ребром ладони), симптом Кера (усиление боли при глубоком вдохе, когда пальпирующая рука касается воспаленного желчного пузыря), симптом Мерфи (непроизвольная задержка дыхания на вдохе при давлении на область правого подреберья) и симптом Мюсси (болезненность при пальпации между ножками правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы).

Клиническая картина

Заболевание проявляется болями в правом подреберье с иррадиацией в область правой лопатки, в плечо, иногда боли носят тупой характер. Присоединяются тошнота, рвота, изжога. Общее состояние больной в начале заболевания остается удовлетворительным. При пальпации обнаруживается болезненность в области желчного пузыря.

Помогают диагностике острого холецистита общие и биохимические показатели крови, мочи, УЗИ печени и печеночных протоков.

Дифференциальную диагностику холецистита во время беременности проводят прежде всего с пиелонефритом, мочекаменной болезнью, при наличии желтухи — с вирусным гепатитом, преэклампсией.

Течение беременности осложняется невынашиванием.

Тактика ведения беременных

Больных госпитализируют в отделение патологии беременных, лечение проводят совместно с терапевтом и хирургом. Назначают постельный режим, голод на 24–48 ч, спазмолитики (но-шпа*, баралгин*, папаверин), внутривенное введение изотонического раствора натрия хлорида и глюкозы, солевых растворов, комплекс витаминов. При отсутствии эффекта от консервативного лечения должен быть решен вопрос об операции. Показанием для перехода к оперативному лечению служит осложнение холецистита перитонитом, холангитом, механической желтухой. Операцию на желчном пузыре и протоках производят по тем же правилам, как и вне беременности. В послеоперационном периоде проводят лечение, направленное на сохранение беременности. При заболевании в конце беременности одновременно с консервативным лечением холецистита проводят подготовку родовых путей к последующему родоразрешению. При неосложненном холецистите прогноз для матери и плода в целом удовлетворительный.

Беременность и острый панкреатит

Среди острых заболеваний органов брюшной полости панкреатит занимает третье место после острого аппендицита и острого холецистита. У беременных заболевание протекает тяжелее. Развитию панкреатита способствуют не только механические нарушения, препятствующие оттоку панкреатического сока, но и гормональные изменения, свойственные беременности. Фоном для развития панкреатита являются инфекционные заболевания, интоксикации, стрессовые ситуации, заболевания печени и желудочно-кишечного тракта, холецистит, преэклампсия. У беременных чаще всего встречается отечный панкреатит, реже — панкреонекроз и гнойный панкреатит. Заболевание начинается с острого панкреатита, затем переходит в жировой и геморрагический панкреонекроз, который может поражать отдельные участки железы, бóльшую часть ее или целиком (очаговый, субтотальный или тотальный панкреонекроз). От клинической формы зависит выраженность симптомов заболевания.

Клиническая картина

Беременные жалуются на рвоту и появление болей в эпигастральной области, ухудшение общего состояния, плохой аппетит, бессонницу. Боли со временем становятся резкими, рвота приобретает мучительный, неукротимый характер. Повышается температура тела, появляется вздутие живота, парез кишечника. У 40% больных появляется желтушность кожных покровов и склер. Иногда возникают неврологические симптомы, головная боль, спутанность сознания. Язык становится сухим, с налетом. На коже могут появиться высыпания, кровоизлияния, васкулиты. Пульс урежается, артериальное давление снижается. Вздутие живота выражено большей частью по ходу поперечной ободочной кишки. При пальпации живота отмечается зона болезненности в эпигастральной области в проекции поджелудочной железы.

Диагностика

Диагностика острого панкреатита у беременных представляется трудной. Необходимо дифференцировать острый панкреатит от преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, мочекаменной болезни, острого холецистита.

В диагностике острого панкреатита имеют определенное значение лабораторные исследования. В клиническом анализе крови выявляется высокий лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. Наибольшее

диагностическое значение имеет определение активности, возрастающей в несколько раз амилазы в крови и моче. О тяжести заболевания может свидетельствовать развитие гипергликемии и гипокальциемии. Обязательно следует провести УЗИ поджелудочной железы, проанализировать гемостазиограмму. Данные лабораторных исследований сопоставляют с результатами клинического наблюдения за беременными.

Течение беременности и родов

Заболевание вызывает ряд серьезных осложнений беременности, в частности выкидыш, преждевременные роды, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах, гибель плода.

Тактика ведения беременных

Лечение серозного панкреатита начинают с исключения питья и приема пищи, эвакуации желудочного содержимого (через нос тонким зондом), назначают спазмолитические препараты и анальгетики.

Для восстановления водно-электролитного баланса под контролем содержания в плазме крови натрия, калия, кальция, хлора вводят полиионные растворы (изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера–Локка, лактасол*). Для борьбы с интоксикацией используют кокарбоксилазу, аскорбиновую кислоту с 10 или 20% раствором глюкозы (под контролем содержания глюкозы в крови). Под контролем pH крови вводят 4% раствор натрия бикарбоната. Для снятия отека поджелудочной железы используют 1% раствор калия хлорида. Для улучшения микроциркуляции назначают реополиглюкин. Для борьбы с инфекцией беременным вводят антибиотики пенициллинового ряда и его синтетические аналоги (амоксиклав*, аугментин*). При тяжелом панкреонекрозе назначают антибиотики широкого спектра действия, в основном цефалоспорины последних генераций. Учитывая тяжесть состояния больных, назначают комплекс витаминов, белковые препараты. Обязательно вводят ингибиторы ферментов поджелудочной железы (трасилол*, контрикал*, гордокс*). Инфузионную терапию проводят под контролем гематокрита, суточного (почасового) диуреза с учетом потери жидкости с рвотой и дыханием. Через каждые 3 ч измеряют артериальное давление и температуру тела. При температуре свыше 38 °С вводят жаропонижающие средства (анальгин*, парацетамол*). Назначают внутривенное введение магния сульфата. При остром серозном панкреатите возможен благоприятный исход,

при остальных формах высок процент материнской и перинатальной смертности.

Тактика ведения беременности и родов

При возникновении отечной формы острого панкреатита до 12 нед беременности после стихания симптомов заболевания беременность желательно прервать. В случае развития острого отечного панкреатита в поздние сроки беременности параллельно с консервативным лечением проводят подготовку родовых путей к досрочному родоразрешению. Если заболевание возникает в любые сроки беременности и сопровождается угрозой ее прерывания, то назначение лечения, направленного на сохранение беременности, нецелесообразно. Роды проводят через естественные родовые пути с тщательным обезболиванием, одновременно продолжают интенсивную инфузионную терапию, вводят достаточное количество спазмолитиков. Второй период родов заканчивают наложением акушерских щипцов. Одно из грозных осложнений родов — кровотечение, связанное с нарушением коагуляционных свойств крови. В связи с тяжелой интоксикацией рожениц увеличивается интра- и постнатальная смертность детей. После родов состояние больных улучшается мало, но появляются условия для проведения массивной терапии, расширения спектра антибиотиков, направленных на лечение перитонита или сепсиса. Показаниями к оперативному лечению служит переход отечной формы в деструктивную, гнойный панкреатит, перитонит. Цель оперативного вмешательства — создать отток активных ферментов из протоков поджелудочной железы, наложить разгрузочную холецистому и дренировать малый сальник, создать канал для отхождения секвестров поджелудочной железы (тампоны, дренажи). Для выполнения подобного объема операции основного заболевания необходимо опорожнить матку. С другой стороны, на фоне тяжелого состояния больных выполнение двух операций еще больше усугубляет состояние женщины. Послеоперационный период протекает тяжело, высок процент осложнений и летальных исходов.

Беременность и острая кишечная непроходимость

К предрасполагающим факторам развития заболевания относят наличие сращений, спаек, хронических воспалительных процессов, осложненное течение послеоперационного периода в прошлом, изменение моторной функции желудочно-кишечного тракта, связанное с беременностью.

Клиническая картина

У беременных встречается как механическая, так и динамическая непроходимость кишечника. Клинические проявления динамической непроходимости развиваются постепенно, начинаясь с задержки стула и газов, растяжения толстой кишки, которое впоследствии распространяется на тонкую кишку. Затем присоединяется «каловая» рвота, нарастают явления перитонита.

Механическую непроходимость разделяют на обтурационную, странгуляционную, смешанную и сосудистую (инфаркт кишечника). Клиническая картина острой кишечной непроходимости (ОКН) отличается большим разнообразием и зависит от уровня непроходимости, отсутствия или наличия сдавления сосудов и нервов брыжейки, их степени и разновидности, от времени, прошедшего с начала заболевания, а также от срока беременности и объема плодного яйца. Чем выше уровень непроходимости, тем более выражены общие проявления болезни, рвота и тяжелое обезвоживание, но менее выражено вздутие живота, отсутствует задержка стула, метеоризм.

Сдавление сосудов брыжейки, приводящее к острому нарушению трофики кишки (при завороте, узлообразовании, внутреннем ущемлении, реже и в меньшей степени при инвагинации и спаечной непроходимости), вызывает в короткие сроки ее некроз с последующим прободением. При преобладании сдавления вен некроз кишки развивается за 1–2 ч до начала заболевания, отмечаются острейшие боли из-за нарастающего отека и имбибиции кишки кровью, возможны клинические проявления шока, смертельный исход. При нарушении притока и оттока крови в брыжейке симптомы резко выражены, но чаще преобладают явления быстро прогрессирующего перитонита, вызванного легкой проницаемостью кишечной стенки, иногда и ее перфорацией. В начальном периоде развития острой непроходимости кишечника (2–12 ч) больные жалуются на внезапно появившиеся боли в животе, его вздутие, связанное с задержкой газов и стула, рвоту. Боли имеют схваткообразный характер (их появление совпадает с усилением кишечных шумов), но могут быть и постоянными, приступообразно усиливающимися (при странгуляции). Во второй фазе заболевания (12–36 ч) преобладают гемодинамические расстройства. Вследствие ослабления сокращений кишечника боли уменьшаются, при этом меняется их характер: они становятся постоянными, увеличивается метеоризм, нарастает рвота. Появляются признаки нарушения деятельности паренхиматозных органов (печени, почек), нарастают нарушения водно-солевого обмена (дегидратация, гипо-

хлоремия, гипонатриемия, гипокалиемия, сдвиг КОС). В позднем периоде болезни («периоде исхода») состояние больных крайне тяжелое, высока летальность матери и плода как результат интоксикации материнского организма.

Диагностика

У беременных, рожениц и родильниц трудно диагностировать заболевание, особенно во II и III триместрах беременности, поскольку отсутствуют типичные симптомы острой кишечной непроходимости при пальпации и перкуссии живота при доношенной беременности, невозможно рентгенологически исследовать желудочно-кишечный тракт и определить горизонтальный уровень жидкости в чашах Клойберга. Боли при острой кишечной непроходимости могут быть ошибочно приняты за начало родовой деятельности, и больных доставляют в акушерские стационары, в результате теряется время для хирургического лечения. Почти у половины беременных операцию производят позднее 36 ч после появления начальных симптомов острой кишечной непроходимости. Последняя может являться причиной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, может быть принята за другую патологию острого живота, разрыв матки и др. В результате всех осложнений исход беременности при ОКН неблагоприятен.

Тактика ведения беременности и родов

Тактика ведения беременности зависит от вида кишечной непроходимости. Консервативные методы лечения имеют не только лечебное, но и диагностическое значение. Консервативное лечение можно начать с введения атропина сульфата, назначения сифонной клизмы. Применение средств, усиливающих перистальтику, до выяснения характера непроходимости не доказано. Одновременно проводят эвакуацию желудочного содержимого (через нос, тонким зондом).

Инфузионную терапию следует проводить в полном объеме, она должна предшествовать оперативному лечению. Безуспешность консервативных мер в течение 1,5–2 ч служит показанием для операции. Оперировать больных можно в условиях акушерского стационара начиная с 28 нед беременности (в ранние сроки больные могут находиться в хирургическом отделении). Если при поступлении в стационар диагноз острой механической непроходимости ясен, то беременную сразу начинают готовить к операции. Обязательна профилактика гипоксии плода. Объем оперативного вмешательства определяет

и выполняет хирург. Прерывание беременности показано в случаях динамической кишечной непроходимости, обусловленной самой беременностью, если хирургическое лечение оказывается неэффективным. У остальных больных следует избегать операций на матке, если только не возникает настоятельной необходимости в ее опорожнении по техническим причинам или строжайшим акушерским показаниям. В условиях перитонита при кесаревом сечении вслед за опорожнением матки должно следовать ее удаление. Интересы спасения жизни больной при тяжелом заболевании должны преобладать над всеми другими соображениями.

Глава 17

Заболевания органов пищеварения

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Признаки нарушений функции печени

Незначительные нарушения функции печени могут длительно протекать бессимптомно. К клиническим проявлениям относятся желтуха, значительное повышение активности ферментов (аминотрансфераз, γ-глутамилтранспептидазы), а также уровня билирубина в сыворотке крови. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови повышается и при нормальном течении беременности.

Выделяют заболевания печени, связанные с беременностью и не связанные с ней. К первой группе относятся внутрипеченочный холестаз беременных (идиоматическая желтуха беременных, рецидивирующая семейная желтуха беременных, зуд беременных) и острая жировая печень беременных. Вторую группу составляют острый вирусный гепатит и хронические заболевания печени.

Наиболее часто во время беременности встречаются внутрипеченочный холестаз и острый вирусный гепатит. Другие заболевания возникают реже.

Заболевания печени, связанные с беременностью

Внутрипеченочный холестаз беременных

В основе патогенеза лежат нарушения желчеобразования и желчевыделения. Нельзя исключить генетические дефекты секреции желчи и влияние гормонов, продуцируемых плацентой.

Клиническая картина

Симптомы заболевания возникают в III триместре беременности, характерны нарушения сна, упорный кожный зуд, появление на туловище расчесов, может быть слабо и умеренно выраженная желтуха.

Диагностика

Основана на лабораторных данных: анализе протеинограммы (уровень общего белка, содержание альбуминов, фибриногена, протромбина). Отмечается нерезкая гипербилирубинемия, холестеринемия. Обязательно исследование маркера синтетической функции печени — щелочной фосфатазы. При внутрипеченочном холестазе беременных ее уровень повышен за счет термолабильного изофермента, в то время как повышение щелочной фосфатазы при физиологической беременности связано с увеличением термостабильной (плацентарной) фракции. Активность трансфераз нормальная или незначительно повышена. Обязательно проведение осадочных (сулемовой и тимоловой) проб, УЗИ печени.

Течение беременности и родов

Беременность и роды протекают удовлетворительно, у некоторых больных возможно развитие преждевременных родов.

Лечение

Назначают соответствующую диету: количество жира ограничивают до 40–50 г/сут, в основном в виде растительного масла. Назначают уменьшающие кожный зуд клофибрат, холестирамин. Показан билигнин — препарат из активированного угля, тормозящий реабсорбцию желчных кислот в кишечнике. Одновременно назначают инфузионную терапию, антигистаминные препараты, седуксен*, витамины группы А, Е, К (применяют в таблетках или инъекциях). Желтуха и зуд ослабевают, но полностью исчезают лишь после окончания беременности.

Тактика ведения беременности и родов

Беременные с внутрипеченочным холестазом беременных подлежат тщательному обследованию для исключения острого вирусного гепатита. Лечение можно проводить в амбулаторных условиях, при тяжелом течении — в условиях стационара. За 2 нед до родов показана госпитализация. Накануне родов обязательно следует определить содержание факторов свертывания крови. Роды проводят через естественные родовые пути. У большинства больных исход родов для матери и плода благоприятный.

Острая жировая дистрофия печени беременных

Острая жировая дистрофия печени беременных (острая желтая атрофия печени во время беременности, синдром Шихана) характеризуется диффузным жировым превращением печеночной паренхимы без воспаления и некрозов, сопровождается высокой летальностью вследствие печеночной недостаточности. Встречается у беременных крайне редко. Этиологию и патогенез связывают с гормональными и метаболическими изменениями у беременных, белковым голоданием. Нельзя исключить генетические дефекты ферментных систем печени.

Клиническая картина

Заболевание развивается во II–III триместрах беременности. В дожелтушную стадию беременные жалуются на общее недомогание, слабость, кожный зуд, изжогу, тошноту, рвоту. Иногда рвота вследствие эрозирования и изъязвления слизистой оболочки пищевода приобретает характер «кофейной гущи». Желтушная стадия начинается остро, может сопровождаться болями в животе. Желтуха нарастает быстро, интенсивно, но размеры печени уменьшены. Одновременно быстро нарастает гипопротеинемия, диспротеинемия, билирубинемия; уровень холестерина, наоборот, снижается. Активность АСТ и АЛТ нормальная или несколько повышена, что является основным дифференциальным признаком (отличие от вирусного гепатита). Развивается синдром внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови. Одновременно с печеночной недостаточностью нарастает клиническая картина тяжелой почечной недостаточности. Несмотря на тяжелое состояние и полиорганную недостаточность, у больных сохраняется сознание.

Тактика ведения беременности и родов

При развитии симптомов острой жировой дистрофии печени беременность должна быть немедленно прервана при неподготовленных

родовых путях посредством операции кесарева сечения. Возможны самопроизвольные роды, нередко мертвым плодом. Прерывание беременности проводят на фоне интенсивной детоксикационной терапии. Прогноз исхода беременности для матери и плода неблагоприятен ввиду высокой летальности.

Заболевания печени, встречающиеся вне беременности

Цирроз печени

Цирроз печени развивается как исход гепатитов, токсического поражения печени или метаболических нарушений. Заболевание сопровождается нарушением структурной организации печеночной ткани за счет фиброза и появления регенераторных узлов. Клинические проявления разнообразны: от легкой дисфункции печени до печеночной недостаточности и портальной гипертензии с асцитом и кровотечениями из варикозных вен пищевода и желудка. В результате нарушения обмена половых гормонов фертильность у таких больных снижена.

Беременность в большинстве случаев не влияет на течение заболевания. Однако у 20% больных отмечается ухудшение состояния.

Прогноз для матери и плода зависит от течения заболевания до беременности, в частности от степени метаболических нарушений и наличия варикозного расширения вен пищевода, которое развивается при портальной гипертензии. Самое частое осложнение — кровотечение обычно возникает в III триместре беременности и связано с увеличением ОЦК. Портокавальное шунтирование, проведенное до беременности, значительно снижает риск кровотечения и улучшает прогноз для плода. При обнаружении варикозно расширенных вен пищевода впервые во время беременности проводят склеротерапию.

Первичный билиарный цирроз

Первичный билиарный цирроз печени в 90% случаев развивается у женщин в возрасте 35–60 лет. Нередко единственный признак заболевания — повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Симптомы цирроза: зуд, желтуха, гепатоспленомегалия, боль в костях, гиперпигментация кожи. Позже могут присоединиться асцит и варикозное расширение вен пищевода. При выраженных клинических симптомах продолжительность жизни не превышает 5–10 лет.

Диагностика

В случае если заболевание впервые выявлено во время беременности или на фоне приема пероральных контрацептивов, его нередко принимают за холестаз. Сохранение симптомов после родов или отмены гормональных контрацептивов указывает на первичный билиарный цирроз печени. Дифференциальную диагностику проводят с холестазом беременных на основании лабораторных исследований. Для первичного билиарного цирроза печени характерны:

- повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови в 2–6 раз, а иногда и в 10 раз;
- нормальное или несколько повышенное содержание билирубина в сыворотке крови;
- повышение уровня желчных кислот, холестерина, IgM в сыворотке крови;
- появление антимитохондриальных антител (в 95% случаев);
- снижение протромбина;
- гипокальциемия (вследствие нарушения всасывания витамина D).

Лечение

Специфическая терапия не разработана. Вне беременности используют азатиоприн, глюкокортикоиды и пеницилламин. Эффективность лечения невысока. Во время беременности первичный билиарный цирроз лечат так же, как холестаз беременных.

Болезнь Вильсона

Болезнь Вильсона — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, встречается у 1 из 100 000 новорожденных. В основе заболевания лежит нарушение синтеза церулоплазмина. В результате медь не выводится с желчью и после попадания в кровь откладывается в роговице, почках, ядрах головного мозга и мышцах. Заболевание проявляется нарушением функции печени, развитием цирроза и неврологическими расстройствами вследствие дегенерации чечевицеобразных ядер головного мозга.

Диагностика

К характерным признакам болезни Вильсона относятся наличие кольца Кайзера–Флейшера (неспецифический симптом, может встречаться при первичном билиарном циррозе), низкое содержание церулоплазмина в сыворотке, повышение фракций свободной меди в сыворотке крови, снижение ее общего содержания в сыворотке крови, повышение экскреции меди.

Лечение

Эффективны пеницилламин и триентин®, образующие комплексные соединения с медью. Во время беременности эти препараты не назначают, поскольку есть подозрения об их неблагоприятном воздействии на плод. Если лечение было начато ранее, препарат отменяют или снижают дозу. С 26–28 нед беременности регулярно проводят УЗИ для оценки развития плода.

Синдром Бадда–Киари

Синдром Бадда–Киари (тромбоз печеночных вен) чаще встречается у детей, реже у взрослых. В последнем случае провоцирующими факторами могут служить беременность, прием комбинированных оральных контрацептивов, травма живота и повышение свертываемости крови.

Диагностика

К клиническим проявлениям относятся боль в животе (острая или ноющая) и асцит. При лабораторных исследованиях обнаруживают незначительное повышение активности аминотрансфераз и уровня билирубина в сыворотке крови. Возможно выраженное повышение активности щелочной фосфатазы в крови. При допплерометрическом исследовании отмечают снижение скорости кровотока в печеночных венах. Обнаружение центролобулярного застоя крови при гистологическом исследовании биоптата печени (в отсутствие сердечной недостаточности и других причин нарушения оттока крови из печени) свидетельствует о синдроме Бадда–Киари. Диагноз уточняют с помощью нижней кавографии.

При подозрении на синдром Бадда–Киари исключают недостаточность антитромбина III, антифосфолипидный синдром, эритремию и пароксизмальную ночную гемоглобинурию.

Тактика ведения беременности и родов

Летальность у небеременных женщин составляет 50–90%. Однако имеются данные о благоприятном течении беременности на фоне синдрома Бадда–Киари, даже при развитии заболевания после ортотопической трансплантации печени.

Назначение диуретиков для лечения асцита у беременных часто неэффективно. Кроме того, их применение у беременных с тяжелыми заболеваниями печени изучено недостаточно.

Лекарственные поражения печени

Лекарственные средства, вызывающие поражение печени, перечислены в табл. 17-1. После отмены препарата функция печени обычно восстанавливается.

Таблица 17-1. Лекарственные препараты, вызывающие поражения печени

Поражение печени	Вещество
Токсический гепатит	Галотан Изониазид Метилдофа Сульфаниламиды Фенитоин
Жировая дистрофия печени	Вальпроевая кислота Глюкокортикоиды Тетрациклины Этанол
Холестаз	Анаболические стероиды Андрогены, антигонадотропные средства
Другие поражения печени	Аспирин Парацематол Четыреххлористый углерод

Наследственные гипербилирубинемии

Наследственные гипербилирубинемии — группа заболеваний, которые проявляются повышением содержания прямого (синдромы Дубина–Джонсона и Ротора) или непрямого (синдромы Криглера–Найяра I и II типов и синдром Жильбера) билирубина. Больные с синдромом Криглера–Найяра I типа обычно погибают в детстве. Остальные заболевания протекают благоприятно. Повышение уровня билирубина в большинстве случаев обнаруживают случайно. Синдром Дубина–Джонсона часто впервые проявляется на фоне приема оральных контрацептивов или во время беременности. В последнем случае у половины больных отмечается желтуха. При биохимическом исследовании крови обнаруживают повышение уровня билирубина. Другие биохимические показатели остаются в пределах нормы. Для синдрома Криглера–Найяра II типа обычно характерен уровень билирубина 8–18 мг%, реже до 40 мг%. При синдромах Дубина–Джонсона, Ротора и Жильбера содержание билирубина обычно не превышает 2–5 мг%. Хроническая гипербилирубинемия у матери повышает риск билирубиновой энцефалопатии у плода. Вероятна гибель плода у беременных, страдающих синдромом Дубина–Джонсона.

БОЛЕЗНИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Острый холецистит

Среди неакушерских показаний к хирургическому вмешательству во время беременности острый холецистит стоит на втором месте после острого аппендицита. Холецистэктомия требуется примерно 1 беременной из 1 000. Заболевание чаще всего развивается на фоне желчнокаменной болезни вследствие закупорки пузырного протока камнями. У 3,5–11% беременных желчнокаменная болезнь протекает бессимптомно, а камни случайно обнаруживают при УЗИ.

Диагностика

Беременность не изменяет клиническую картину острого холецистита. Заболевание проявляется тошнотой, рвотой, а также острыми болями в правом подреберье, которые могут иррадиировать в спину. При лабораторных исследованиях обнаруживают:

- повышение уровня билирубина в сыворотке (как прямого, так и непрямого);
- повышение активности аминотрансфераз;
- появление билирубина в моче (билирубинурия).

Поскольку активность щелочной фосфатазы сыворотки повышается во время беременности в норме, этот показатель малоинформативен. Для диагностики острого холецистита у беременных используют УЗИ. Признак обструкции — расширение желчных протоков. При отсутствии признаков патологии во время УЗИ, но выраженных симптомах острого холецистита проводят холесцинтиграфию с производными иминодиуксусной кислоты. Рентгенографию с использованием контрастных веществ проводят только при экранировании живота.

Лечение

Для уменьшения болей назначают наркотические анальгетики. Рекомендуют обильное питье, голод в течение нескольких суток, затем назначают щадящую диету. Для обеспечения функционального покоя желчного пузыря проводят аспирацию содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки через назогастральный зонд в преры-

вистом режиме. С целью профилактики инфекционных осложнений назначают антибиотики широкого спектра действия.

Вопрос о хирургическом лечении решают индивидуально. При сохранении обструкции желчных путей или постоянно повторяющихся приступах желчной колики показана холецистэктомия. В связи с высоким риском осложнений операцию нельзя откладывать на послеродовой период.

Небеременным женщинам для растворения желчных камней назначают препараты хенодезоксихолевой и других желчных кислот. Поскольку эти вещества проникают через плаценту и, как показали экспериментальные исследования, оказывают тератогенное действие на плод, беременным они противопоказаны.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Влияние беременности на функцию поджелудочной железы до конца не установлено. Известно, что во время беременности увеличивается секреция глюкагона. Секреция инсулина также повышается, особенно в конце беременности. Активность амилазы сыворотки крови, согласно одним сообщениям, не изменяется, согласно другим — увеличивается, достигая максимума к концу II триместра. С помощью электрофореза белков сыворотки выделено два изофермента амилазы: P и S. Амилаза P образуется в поджелудочной железе, амилаза S — в других органах и тканях. В связи с этим при повышении активности амилазы проводят электрофорез белков сыворотки крови для определения источника фермента.

Острый панкреатит

Заболеваемость среди беременных составляет 1:3000–1:10 000. Острый панкреатит, как правило, сопряжен с желчнокаменной болезнью, чаще развивается в III триместре беременности.

Причины острого панкреатита следующие.

- Лекарственные средства:
  - азатиоприн;
  - тиазидные диуретики;
  - фуросемид;
  - вальпроевая кислота.

- Нарушение оттока:
  - желчнокаменная болезнь;
  - стеноз после хирургического вмешательства;
  - воспаление и отек фатерова соска;
  - дивертикул двенадцатиперстной кишки.
- Метаболические нарушения:
  - гипертригицеридемия;
  - гиперкальциемия;
  - хроническая почечная недостаточность.
- Инфекции:
  - аскаридоз;
  - эпидемический паротит и другие вирусные инфекции;
  - микоплазменная инфекция.
- Другие заболевания:
  - острая жировая дистрофия печени;
  - системная красная волчанка;
  - пенетрирующая язва желудка или двенадцатиперстной кишки;
  - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Причины хронического панкреатита.

- Алкоголизм.
- Гемохроматоз.
- Муковисцидоз.
- Недостаточность α1-антитрипсина (наследственная или приобретенная).
- Недостаточность трипсиногена или энтерокиназы (наследственная или приобретенная).
- Нарушение питания, сопровождающееся гипоальбуминемией.
- Наследственная предрасположенность.
- Неясная этиология.

Диагностика

Беременность не влияет на клиническую картину острого панкреатита. В 70–90% случаев возникают тошнота и рвота. Часто наблюдаются острые, интенсивные и продолжительные боли в эпигастральной области, иррадиирующие в спину. Панкреонекроз может осложниться кровоизлиянием в забрюшинную клетчатку, что сопровождается цианозом боковых поверхностей живота (симптом Грея–Тернера) и цианозом в околопупочной области (симптом Каллена).

Дифференциальную диагностику проводят с острым аппендицитом, расслаивающей аневризмой брюшной аорты, кишечной непро-

ходимостью, острым холециститом, диабетическим кетоацидозом, язвенной болезнью желудка, пиелонефритом, перфорацией полого органа и почечной коликой.

В лабораторных исследованиях:

- незначительная гипербилирубинемия (в 15% случаев уровень билирубина около 4 мг%);
- лейкоцитоз выше $15–30\times10^9$;
- уровень амилазы сыворотки выше 2000 ЕД/л.

Повышение активности амилазы сыворотки крови может свидетельствовать об остром панкреатите. Параллельно повышается активность липазы сыворотки, однако норма этого показателя для беременных пока точно не установлена.

Проводят обзорную рентгенографию брюшной полости (исключают скопление свободного газа). Для выявления обызвествления, отека и ложных кист поджелудочной железы выполняют УЗИ. При подтверждении диагноза проводят лечение острого панкреатита и профилактику его частых осложнений, к которым относятся гипокальциемия, гиповолемия, гипомагниемия и гинергликемии. Кроме того, при остром панкреатите высок риск ОПН, ДВС-синдрома, кровотечений и образования ложных кист поджелудочной железы.

Лечение

Лечение такое же, как вне беременности. При консервативном лечении заболевание обычно разрешается в течение 3–7 сут.

Проводят обезболивание, инфузионную терапию и тщательный контроль за содержанием кальция, магния и глюкозы в сыворотке крови. Отменяют прием пищи, жидкости и лекарственных средств внутрь. Энтеральное питание возобновляют после снижения активности амилазы и липазы в сыворотке, а также восстановления функции кишечника. Рекомендована регулярная аспирация содержимого желудка через назогастральный зонд с использованием насоса, работающего в прерывистом режиме с малым разрежением. При тяжелом течении заболевания показано парентеральное питание. При остром панкреатите возможно повышение температуры. В том случае когда оно сохраняется длительно, необходимо исключить инфекционные осложнения. Эффективность профилактической антимикробной терапии не доказана. При формировании ложной кисты или абсцесса поджелудочной железы показаны неотложные меры, включающие чрескожное или открытое дренирование.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА

Язвенная болезнь желудка

Язвенная болезнь желудка встречается у 1 из 4000 беременных.

Диагностика

Язвенная болезнь желудка проявляется тупыми, ноющими болями в эпигастральной области, иногда с иррадиацией в спину. Боли обычно проходят после приема пищи или антацидов. Иногда бывает рвота с примесью крови. Помогает подтвердить диагноз, а также провести дифференциальную диагностику гастроскопия.

Лечение

Исключают курение и алкоголь. Назначают антациды, сукральфат и H_2-блокаторы гистамина. Жидкие антациды применяют по 30 мл внутрь каждые 2–3 ч. Перед назначением сукральфата или H_2-блокаторов гистамина обязательно проводят гастроскопию.

Сукральфат — основная алюминиевая соль октасульфата сахарозы. При попадании в желудок препарат образует на области дефекта слизистой оболочки защитную пленку. Сукральфат применяют в случае, если лечение антацидами неэффективно. Препарат назначают внутрь по 1 г за 1 ч до приема пищи и перед сном. Антациды можно принимать не ранее чем через 1 ч после приема сукральфата. Побочное действие препарата — запоры.

H_2-блокаторы гистамина (циметидин, ранитидин и фамотидин) обратимо связываются с H_2-рецепторами обкладочных клеток слизистой оболочки желудка и подавляют секрецию желудочного сока. В настоящее время эти препараты не рекомендуют широко использовать во время беременности.

Осложнения

При желудочно-кишечном кровотечении резко повышается риск гибели плода и развития осложнений у матери. Массивное кровотечение во время беременности — показание к экстренному хирургическому вмешательству.

Кишечные инфекции

У беременных кишечные инфекции встречаются с той же частотой, что и среди населения в целом. Чаще всего они обусловлены бактериями или вирусами и протекают в виде острого гастроэнтерита.

Бактериальные инфекции

Симптомы гастроэнтерита — схваткообразные боли в животе, жидкий стул с примесью крови и слизи. Может быть лихорадка. Трансплацентарного заражения не происходит, поскольку возбудитель обычно не выходит за пределы кишечника. Гастроэнтерит, как правило, не оказывает влияния на плод, за исключением случаев, сопровождающихся выраженными водно-электролитными нарушениями.

Диагностика

При длительности диареи более 24–48 ч показаны исследование мазков кала на лейкоциты; посев кала на *Campylobacter jejuni, Salmonella spp., Shigella spp.* и *Escherichia coli*; исследование мазков кала на яйца гельминтов и простейших (*Entamoeba histolytica* и *Giardia lamblia*). Чтобы обнаружить возбудителя, мазки исследуют не позднее нескольких часов после приготовления. Исследование повторяют не менее 3 раз.

Общие принципы лечения

При легком обезвоживании назначают обильное питье. При значительном обезвоживании или неэффективности пероральной регидратации показано внутривенное введение жидкостей. Критерием достаточной регидратации служит удельный вес мочи ниже 1010. Бактериальные гастроэнтериты, как правило, не требуют антимикробной терапии и заканчиваются самостоятельно в течение нескольких суток. При назначении антимикробных средств без учета чувствительности возбудителя возрастает риск развития носительства. Дифеноксилат с атропином (комбинированный препарат ломотил) и другие средства, подавляющие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Отдельные бактериальные инфекции

Энтерит, вызванный *Campylobacter jejuni*

При бактериологическом исследовании *Campylobacter jejuni* обнаруживают чаще других возбудителей бактериальных инфекций.

Диагностика

Заболевание проявляется лихорадкой, болями в животе, тенезмами и примесью крови в кале. Обычно заканчивается самостоятельно через 5 сут, изредка возможно длительное течение до 4 нед.

Лечение

Несмотря на то что заболевание заканчивается самостоятельно, антимикробная терапия ускоряет излечение и предотвращает распространение инфекции. Препарат выбора — эритромицин.

Холера

Возбудителем холеры является *Vibrio cholerae* — грамотрицательный аэроб. Механизм заражения фекально-оральный, как правило, через воду. Заболевание сопровождается тяжелым обезвоживанием.

Диагностика

Для уточнения диагноза проводят посев кала на селективные среды.

Лечение

При длительном течении холеры показана антимикробная терапия. Препарат выбора — хлорамфеникол. Антибиотики резерва — эритромицин и гентамицин.

Псевдомембранозный колит

Псевдомембранозный колит вызывается токсинами *Clostridium difficile*. Этот анаэробный микроорганизм входит в состав кишечной микрофлоры у 5% здоровых людей. В основе патогенеза псевдомембранозного колита лежит размножение *Clostridium difficile* на фоне угнетения нормальной кишечной микрофлоры антибиотиками. Симптомы появляются на 4–9-е сутки антимикробной терапии, иногда через 6 нед. Токсин оказывает цитопатическое действие на слизистую оболочку и вызывает понос. В кале обнаруживают большое количество лейкоцитов, иногда примесь крови.

Диагностика

Диагноз устанавливают при обнаружении в кале токсина *Clostridium difficile*. Посев кала для диагностики не используют, поскольку микроорганизм присутствует в кишечнике у здоровых людей.

Лечение

Назначают ванкомицин по 125 мг внутрь 4 раза в сутки. Препарат резерва — метронидазол (по 500 мг внутрь 3 раза в сутки). Лечение проводят в течение 5–10 сут. Назначение метронидазола противопоказано до 12–16 нед беременности.

Диарея путешественников

Диарею путешественников вызывает *Escherichia coli*. Пути передачи инфекции — водный и пищевой. Слизистую оболочку кишечника поражают как токсин, так и сам возбудитель. Заболевание обычно заканчивается самостоятельно. Лечение заключается в регидратации. При тяжелой форме заболевания или бактериемии назначают антимикробную терапию. До получения результатов посева кала на чувствительность к антимикробным средствам назначают гентамицин или другие аминогликозиды.

Сальмонеллезные инфекции

Пути передачи инфекции — водный и пищевой. *Salmonella typhi* вызывает брюшной тиф, *Salmonellae paratyphi* A и B — паратифы. Другие виды сальмонелл служат возбудителями пищевых токсикоинфекций. Опасность сальмонеллезных инфекций для беременных связана с обезвоживанием, заражение плода происходит редко.

Диагностика

Классические проявления брюшного тифа: скудная розеолезная сыпь, длительная лихорадка, лейкопения и относительная брадикардия (увеличение ЧСС отстает от роста температуры).

Лечение

Лечение включает симптоматическую терапию и регидратацию. Назначают хлорамфеникол, ампициллин, цефалоспорины III поколения, например цефтриаксон. Поскольку хлорамфеникол вызывает апластическую анемию, беременным его назначают только в тяжелых случаях, вызванных возбудителями, устойчивыми к другим препаратам. У новорожденных может развиться серый синдром (серый цвет кожных покровов, вялость, гипотермия и артериальная гипотония). Носители сальмонеллезных инфекций часто страдают желчнокаменной болезнью, при которой антимикробная терапия неэффективна. В 85% случаев носительство удается устранить только путем холецистэктомии. В отсутствие желчнокаменной болезни назначают ампициллин

в сочетании с пробенецидом в течение 2–3 нед. У беременных лечение носительства обычно проводят после родов, за исключением случаев обострения инфекции.

Дизентерия

Дизентерию вызывают *Shigella spp.*, грамотрицательные микроорганизмы, которые поражают эпителий толстой кишки. Бактерии выделяют энтеротоксин, вызывающий диарею. В кале появляется примесь крови и слизи. Лечение заключается в регидратации. Средства, подавляющие перистальтику, противопоказаны. При тяжелой форме заболевания назначают ампициллин по 1 г внутривенно 4 раза в сутки. В случае устойчивости возбудителя к ампициллину применяют хлорамфеникол или триметоприм (сульфаметоксазол).

Пищевой токсикоз

Возбудитель — *Staphylococcus aureus*. Микроорганизм размножается в продуктах, чаще молочных, которые находятся в тепле, что приводит к накоплению энтеротоксина. Инкубационный период заболевания составляет несколько часов. Затем появляется диарея, тошнота и рвота (иногда значительно выраженные). Поскольку поражение кишечника обусловлено только токсином, при исследовании кала лейкоциты или эритроциты не обнаруживают. Предположительный диагноз ставят на основании данных анамнеза (недавнее употребление молочных продуктов) и результатов лабораторных исследований (отсутствие роста патогенных микроорганизмов при посеве кала).

Протозойные инфекции

Лямблиоз

Лямблиоз — самая распространенная протозойная инфекция. Механизм заражения фекально-оральный, при употреблении зараженной воды и несоблюдении личной гигиены.

Клиническая картина

Развивается острый гастроэнтерит или паразитоносительство. Последнее сопровождается приступами метеоризма, болями в эпигастральной области и частым стулом. Диагноз устанавливают при обнаружении трофозоитов и цист в кале или дуоденальном содержи-

мом. Кал исследуют еженедельно. Для диагностики также используют твердофазный иммуноферментный анализ и метод непрямой иммунофлюоресценции.

Лечение

Беременным назначают метронидазол по 2 г/сут внутрь в течение 3 дней или 750 мг/сут внутрь в течение 5 дней. В связи с риском тератогенного действия препарат противопоказан в I триместре беременности.

Амебиаз

Entamoeba histolytica вызывает амебиаз. Тяжесть клинических проявлений различна — от легкого недомогания до тяжелой диареи с примесью крови. Встречаются случаи носительства. Источником инфекции, кроме человека, могут служить кошки, собаки и крысы. Механизм заражения фекально-оральный. Внекишечный амебиаз развивается при гематогенной диссеминации возбудителя и чаще всего проявляется абсцессами печени, которые иногда прорываются в плевральную полость.

Диагностика

Диагноз устанавливают при обнаружении в свежем кале трофозоитов или цист. Поскольку трофозоиты не встречаются у носителей, их обнаружение, как правило, свидетельствует об острой форме (или рецидиве) заболевания. В связи с тем что трофозоиты быстро разрушаются, исследование кала проводят не позднее чем через 1 ч после акта дефекации. Если результаты исследования кала не информативны, применяют серологические методы: реакцию непрямой гемагглютинации и метод иммунодиффузии.

Лечение

Во время беременности применяют метронидазол по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5–10 сут. Хлорамфеникол беременным назначают только при тяжелой форме заболевания.

Гельминтозы

Клинические проявления описаны в руководствах по терапии и инфекционным болезням.

Хронические воспалительные заболевания кишечника

К ним относятся болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. Проявления этих заболеваний сходны, что нередко затрудняет диагностику. Заболеваемость составляет 1 на 1000 беременных. При болезни Крона возможно поражение как толстой, так и тонкой кишки с образованием глубоких язв. Часто возникают свищи прямой кишки. При неспецифическом язвенном колите поражается только толстая кишка с образованием множественных сливающихся язв. Основной симптом обоих заболеваний — частый жидкий стул с примесью крови. Данные об их влиянии на беременность противоречивы. Есть мнение, что хронические воспалительные заболевания кишечника, находящиеся в стадии ремиссии, не сопровождаются значительным увеличением риска осложнений (преждевременные роды, самопроизвольный аборт или врожденные пороки развития плода). С другой стороны, имеются сообщения о том, что у больных неспецифическим язвенным колитом чаще развиваются преждевременные роды. Риск обострения во время беременности незначительно превышает таковой у небеременных женщин. Обострение во время беременности повышает риск преждевременных родов и невынашивания.

Лечение

Лечение обострений включает следующие мероприятия.

- Голод. В течение нескольких суток больной разрешают принимать только лекарственные средства.
- Назначение глюкокортикоидов (преднизон или преднизолон) вначале в клизмах, затем по 20–60 мг/сут внутрь. Перед их назначением исключают паразитарные заболевания. Глюкокортикоиды не обладают тератогенным действием.
- Прием сульфасалазина (по 3–4 г/сут внутрь в 3–6 приемов).
- Проведение регидратации путем внутривенного введения растворов глюкозы и электролитов.
- Назначение клизмы с сульфасалазином (препарат не обладает тератогенным действием).
- Парентеральное питание при тяжелом обострении.
- Нередко показано хирургическое вмешательство. В поздние сроки беременности его проведение затруднено.

Глава 18

Онкогематологические заболевания

В последние годы жизнь многих женщин в развитых странах претерпевает значительные изменения: формирование семьи и рождение ребенка откладывают на период достижения профессиональной карьеры. Именно поэтому деторождение в возрасте после 30 лет значительно увеличивается, что ассоциировано с высоким риском для матери и ребенка, а также более частой диагностикой онкологических заболеваний во время беременности. Онкогематологические заболевания (гемобластозы) — опухоли гемопоэтической и лимфоидной тканей — согласно классификации ВОЗ (2001, 2008), составляют большую группу миело- и лимфопролиферативных заболеваний. Гемобластозы довольно распространены среди женщин репродуктивного возраста, из них лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз, болезнь Ходжкина) — самое частое онкологическое заболевание пациенток в возрасте от 15 до 24 лет (табл. 18-1).

Таблица 18-1. Частота встречаемости онкологических заболеваний во время беременности*

Онкологическое заболевание	Частота (на количество беременностей)
Лимфома	1:1000–6000
Злокачественная меланома	1:1000–10 000
Рак шейки матки	1:2000–10 000
Рак молочной железы	1:3000–10 000
Рак яичников	1:10 000–100 000
Рак кишечника	1:13 000
Лейкоз	1:75 000–100 000

*Pavlidis N.A., 2002.

Успехи, достигнутые в лечении ряда онкологических заболеваний, молодой возраст части пациенток, хороший прогноз на длительную жизнь при некоторых заболеваниях, а также различные побочные эффекты противоопухолевого лечения поставили перед онкологами и врачами других специальностей ряд вопросов о повышении качества жизни этих больных. Реализация детородной функции — одна из составляющих высокого качества жизни.

До сих пор в отечественной литературе существует догма, что при диагностике онкогематологического заболевания (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, лейкоз и др.) во время беременности необходимо экстренное прерывание беременности. Появление в последние годы новых программ лечения с использованием препаратов, не нарушающих развитие плода во II и III триместрах беременности, и отказ от облучения лимфатических коллекторов ниже диафрагмы потребовали пересмотра этого мнения.

Побочные действия облучения и полихимиотерапии проявляются не только повреждением различных органов и тканей, но и изменением регуляции гомеостаза, прежде всего иммунной и эндокринной систем, что особенно важно учитывать при наступлении беременности у пациенток с новообразованиями. Среди всей популяции онкологических больных реактивацию герпетической инфекции наиболее часто наблюдают у больных гемобластозами (лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, лейкозы). Эти пациенты составляют до 90% всех онкологических больных, перенесших герпес-вирусную инфекцию. Не возникает сомнений во взаимосвязи иммунодепрессии, сопровождающей эти заболевания, и активации вирусов. Реактивация герпетической инфекции обусловлена как самим заболеванием, кото-

рое сопровождается снижением количества $CD4^+$ Т-лимфоцитов, так и воздействием иммуносупрессивной терапии (полихимиотерапия, лучевая терапия, глюкокортикоиды). Восстановление иммунной системы происходит в течение 5 лет после окончания лечения при сохранении полной ремиссии.

Вышеуказанные факты подтверждают актуальность проблемы онкогематологических заболеваний в акушерской практике. В современной литературе нет четких данных как об особенностях течения гемобластозов у беременных, так и об изменениях в период беременности, родов и послеродового периода, состоянии новорожденных, отсутствуют рекомендации по ведению и психотерапевтической поддержке пациенток, прогнозам состояния матери и новорожденного.

Онкогематологические заболевания (гемобластозы) представляют очень большую и разнородную группу онкологических заболеваний крови, варьирующих от острых лейкозов, характеризующихся быстрым прогрессированием болезни и высокой летальностью, до заболеваний с индолентным течением (хронические лейкозы, лимфомы Ходжкина, лимфогранулематоз), характеризующихся благоприятным прогнозом и высокой частотой выздоровления. По месту первичного возникновения гемобластозы могут быть разделены на две большие группы. Первично возникающие в костном мозге опухоли обозначают термином «лейкоз», возникающие в лимфоидной ткани, расположенной вне костного мозга (в лимфатических узлах) — термином «лимфома».

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

Лимфома Ходжкина — самое частое онкологическое заболевание у женщин молодого возраста, и потому из всех онкологических заболеваний оно наиболее часто встречается у беременных. Число молодых женщин, излеченных от лимфомы Ходжкина, непрерывно увеличивается и все большее число гинекологов и акушеров встречаются с ситуацией, когда беременность сочетается с данным заболеванием либо в его активной фазе, либо в ремиссии.

В отличие от лимфомы Ходжкина большинство неходжкинских лимфом (НХЛ) возникают преимущественно во второй половине жизни, поэтому их распространенность в популяции беременных минимальна. НХЛ представляют гетерогенную группу разных злокачественных

лимфопролиферативных опухолей, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу. В России НХЛ составляют 2,6% всех злокачественных опухолей, занимая пятое место среди наиболее часто встречающихся опухолей у женщин (после молочной железы, легких, кишечника, прямой кишки, а также матки). В западных странах частота НХЛ за последние 20 лет растет, что связано с ее ассоциацией с ВИЧ-инфекцией.

Во время беременности наиболее часто диагностируют лимфому Ходжкина, пик заболеваемости которой приходится на репродуктивный возраст 15–35 лет, в отличие от НХЛ, при которых средний возраст заболевания составляет 42 года. Именно поэтому сочетание НХЛ с беременностью отмечают гораздо реже: всего в литературе описано 110 случаев.

Лимфома Ходжкина — опухолевое заболевание, при котором первично поражается лимфатическая система. Название введено ВОЗ в 2001 г. (синонимы лимфогранулематоз, болезнь Ходжкина). Заболевание впервые было описано Томасом Ходжкиным в 1832 г. В России заболеваемость составляет 2,3 на 100 000 населения, болеют люди любого возраста, мужчины несколько чаще, чем женщины. Основной пик заболеваемости приходится на возраст 15–40 лет (в этой возрастной группе преобладают женщины).

Одним из возможных этиологических факторов в настоящее время считают вирус Эпштейна–Барр. Однако сероположительная реакция на этот вирус отмечается всего у 50–70% больных со смешанноклеточным вариантом заболевания и лишь в 10–42% среди больных с вариантом «нодулярный склероз».

Опухолевый субстрат лимфомы Ходжкина — гигантская клетка Штернберга (синонимы — клетка Березовского–Штернберга или Штернберга–Рид). Клетки Штернберга представляют собой малигнизированный клон клеток лимфоидного ряда, происходящих из зародышевого центра фолликулов лимфатического узла, и в 80% случаев являются В-лимфоцитами. Метастазирование происходит сначала лимфогенно в сопредельные лимфатические узлы и лишь значительно позже гематогенно в другие органы.

Клиническая картина

При всем многообразии клинической картины лимфомы Ходжкина основным симптомом болезни является увеличение лимфатических узлов. Заболевание начинается чаще всего с поражения шейно-

надключичных лимфатических узлов. На первых этапах распространяется лимфогенным путем на сопредельные зоны лимфатических коллекторов и лишь позже происходит гематогенная диссеминация. Селезенка вовлекается в патологический процесс в 25% случаев. Из органов чаще всего поражаются легкие (20–30% случаев), несколько реже кости (14–20% больных), еще реже у первичных больных встречается поражение печени и костного мозга (10–12%). Остальные органы (почки, молочные железы, яичники, щитовидная железа, центральная нервная система и др.) поражаются крайне редко (1–3%). Приблизительно у трети больных заболевание сопровождается симптомами интоксикации (профузные поты, потеря массы тела, лихорадка). У 10–15% больных отмечается кожный зуд до расчесов, а у очень небольшого числа больных — боли в пораженных лимфатических узлах после приема алкоголя. Синдром сдавления верхней полой вены возникает только при очень большом увеличении лимфатических узлов средостения.

Диагностика лимфом у беременных

Следует отметить, что беременность препятствует полноценному обследованию, а именно топографическому описанию болезни при впервые диагностируемой лимфоме в связи с тем, что некоторые дополнительные исследования инвазивны или потенциально тератогенны. Все это может осложнить течение самого заболевания. Диагностика лимфом может быть запоздалой в связи с похожестью симптомов, характерных для беременности (утомляемость, тошнота и рвота, потеря массы тела, боли в животе). Есть некоторые отличительные особенности выявления лимфом у беременных. Так же как и вне беременности, необходимо производить пункцию и последующую биопсию лимфатического узла (узел должен быть взят целиком) с обязательным иммунофенотипированием. Данную операцию проводят под местной анестезией, которая безвредна для плода.

Международная гистологическая классификация лимфомы Ходжкина была предложена в 1966 г. R.J. Lukes и соавт. и почти без изменений внесена в последнюю классификацию лимфом (ВОЗ, 2001), где получила название «лимфома Ходжкина». Выделяют четыре гистологических варианта классической лимфомы Ходжкина.

- Богатый лимфоцитами (5–6% случаев).
- Нодулярный (узловатый) склероз (30–45%).
- Смешанно-клеточный (35–50%).
- Лимфоидное истощение (до 10%).

Распределение гистологических вариантов лимфомы Ходжкина во время беременности аналогично их распределению у небеременных женщин, превалирующий гистологический вариант — нодулярный склероз (табл. 18-2).

Таблица 18-2. Распределение больных лимфомой Ходжкина по гистологическим вариантам

Гистологический вариант	Лимфома Ходжкина во время беременности, n=73*	Лимфома Ходжкина вне беременности, n=264**
Лимфоидное преобладание	0	3 (1,1%)
Нодулярный склероз	44 (60,3%)	168 (63,6%)
Смешанноклеточный вариант	24 (32,8%)	64 (24,3%)
Лимфоидное истощение	1 (1,4%)	8 (3,0%)
Без варианта	4 (5,5%)	24 (9,0%)

* Данные РОНЦ и НЦ АГиП.
** Данные РОНЦ.

Современная морфоиммунологическая классификация неходжкинских лимфом основана на теории возникновения различных лимфоидных опухолей из лимфоцитов, находящихся на различных этапах лимфопоэза, и наличии их нормальных аналогов в лимфопоэзе. Это касается всех лимфоидных опухолей, кроме лимфомы Ходжкина, так как данное заболевание возникает при выживании лимфоцитов из выбракованных в процессе нормального лимфопоэза клеток. С точки зрения клиницистов, деление на опухоли низкой степени злокачественности и высокоагрессивные опухоли позволяет адекватно выбрать программу лечения.

К опухолям низкой степени злокачественности относятся (в соответствии с классификацией REAL):

- В-клеточные опухоли:
  - фолликулярная НХЛ (I–II степени);
  - диффузная лимфоцитарная НХЛ;
  - НХЛ маргинальной зоны;
- Т-клеточные опухоли:
  - грибовидный микоз.

В группу высокоагрессивных лимфом включены следующие варианты:

- В-клеточные опухоли:
  - диффузная крупноклеточная НХЛ;
  - НХЛ Беркитта и беркиттоподобные опухоли;

- Т-клеточные опухоли:
  - лимфобластная лимфома;
  - периферические Т-клеточные НХЛ;
  - анапластическая крупноклеточная НХЛ;
  - ангиоиммунобластная НХЛ.

Приблизительно 85% всех неходжкинских лимфом — В-клочные опухоли, 15% — Т-клеточные опухоли и небольшой процент из всех остальных клеток, в основном макрофагов.

Что касается неходжкинских лимфом, то для популяции молодых пациенток характерны преимущественно агрессивные варианты, в основном крупноклеточные В-клеточные или периферические Т-клеточные лимфомы. Высокую частоту тяжелых форм у беременных можно объяснить запоздалым установлением диагноза и гормональными особенностями во время беременности, вызывающими иммунодепрессию. Во время беременности в 70% случаев встречаются локальные (I и II стадии) лимфомы Ходжкина, неходжкинская лимфома в 70–80% представлена, наоборот, распространенными стадиями III и IV. Часто диагностируют поражение вне лимфатического узла и примерно в 2/3 случаев — IV стадия заболевания. Во время беременности гормональные изменения и повышение объема циркулирующей крови могут предрасполагать к диссеминации особо агрессивных форм лимфом (например, лимфома Беркита). С другой стороны, гормональные и иммунологические изменения могут стабилизировать пролиферацию лимфом во время беременности. Морфологические варианты НХЛ, выявленные в нашем исследовании, представлены в табл. 18-3.

Таблица 18-3. Гистологические варианты неходжкинской лимфомы во время беременности

Варианты неходжкинской лимфомы	Число наблюдений*
Диффузная крупноклеточная В-клеточная	7
Фолликулярная	4
MALT-лимфома	3
Вариант не определен	3

*Данные НЦ АГиП.

Во время беременности следует проводить следующие исследования: общий анализ крови с формулой, тромбоцитами и СОЭ, биохимический анализ крови с исследованием уровня белка и щелочной фосфатазы, рентгенографию легких — обязательно в прямой и боковой проекциях с использованием специального свинцового фартука для

защиты плода. При лимфомах отсутствие изменений в грудной клетке на стандартных рентгенограммах, а также очень большие размеры лимфатических узлов средостения в обычных условиях требуют обязательного выполнения компьютерной томографии грудной клетки. У беременных выполнение этого исследования затруднено, данное решение требует отдельного обсуждения в зависимости от сроков беременности, состояния больной, необходимости срочного начала лечения и его агрессивности. Всем женщинам необходимо ультразвуковое исследование всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, печени и селезенки, щитовидной железы при больших лимфатических узлах шеи. Следует обратить внимание на трудности диагностики гемобластозов во время беременности, которые заключаются в сложности ультразвуковой визуализации забрюшинных лимфоузлов при больших сроках беременности.

Доза радиации, получаемая плодом во время радиологических исследований, включающих рентгенографию и компьютерную томографию грудной клетки, намного ниже, чем пороговая доза для повреждающего воздействия на плод. Исследование же с помощью компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза сопровождаются более высоким уровнем облучения плода. В этих случаях предпочтение необходимо отдавать более безопасным методам исследования: МРТ и УЗИ. Для исключения поражения костного мозга показана трепанобиопсия подвздошной кости.

Международная клиническая классификация делит лимфому Ходжкина на четыре стадии.

- Стадия I — поражение одной лимфатической зоны или структуры (I) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (I E). К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, тимус, кольцо Вальдейера, аппендикс, пейеровы бляшки.
- Стадия II — поражение двух или более зон лимфатических коллекторов по одну сторону диафрагмы или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани и регионарных лимфоузлов с или без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (II E).
- Стадия III — поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы, которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (III E), или с поражением селезенки (III S), или поражением того и другого (III E+S).

- Стадия IV — диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов.

Для определения стадии лимфомы Ходжкина используется классификация Энн–Арбор 1971 г. с дополнениями, предложенными в Cotswald в 1989 г.

Рекомендации по подготовке к беременности женщин с лимфомами

Большинство рецидивов лимфом приходится на первые 2–3 года после окончания специфической терапии, поэтому планирование беременности возможно не ранее чем через 3 года после окончания специфической терапии.

Индуцированное химиотерапией нарушение менструальной функции обычно временное, цикл восстанавливается в первые 2–3 года после окончания специфического лечения. Однако при проведении высокоцитотоксических схем полихимиотерапии возможно повреждение большого пула фолликулов и наступление преждевременной менопаузы, особенно у женщин старше 25 лет. Именно поэтому необходимо динамическое наблюдение за функцией яичников (при УЗИ — определение количества фолликулов и объема яичников; при гормональном исследовании — уровня ингибина В, ЛГ, ФСГ, эстрадиола).

Важна оценка функции щитовидной железы и постоянное мониторирование пациенток с высоким риском гипотиреоидизма (например, при облучении шейно-надключичных областей). Гипотиреоидизм во время беременности может привести к преждевременным родам и прерыванию беременности.

До беременности необходимо исследование иммунного и интерферонового статусов, а также проведения серологического исследования и ПЦР-диагностики ДНК вирусов простого герпеса I и II типов, герпеса Зостер, цитомегаловируса и вирусов инфекционных гепатитов.

При использовании схем полихимиотерапии, содержащих большие дозы глюкокортикоидов перед беременностью, целесообразно проведение денситометрии. В случае снижения минеральной плотности костной массы (остеопения или остеопороз) показано лечение.

Физикальное обследование онкологом беременной после лимфомы необходимо проводить не менее 1–2 раза в течение беременности.

Не требуется постоянного контроля беременной, если при полноценном обследовании в начале беременности признаки лимфомы

отсутствуют, а также при отсутствии симптомов болезни во время физикального обследования.

Женщины, перенесшие лимфому, должны быть отнесены в группу высокого акушерского риска.

Тактика ведения беременности

В соответствии с приказом № 736 Минздравсоцразвития РФ от 3 декабря 2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» прерывание беременности до 12 нед показано пациентам в следующих случаях.

- Лимфомы из групп высокого риска (фолликулярная неходжкинская лимфома, диффузная неходжкинская лимфома, периферические и кожные Т-клеточные лимфомы, другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы, злокачественные иммунопролиферативные болезни, множественная миелома).
- Лимфогранулематоз III–IV стадии.

Во II и III триместрах к вопросу о прерывании подходят индивидуально совместно с гематологом. Для решения вопроса о необходимости прерывания беременности должны привлекаться онкологи, акушеры-гинекологи, неонатологи, терапевты и, конечно, мать будущего ребенка и ее родственники. Несмотря на то что основное решение по этому поводу принимают врачи, решение матери и ее близких следует обязательно принимать во внимание и учитывать, при этом необходимо грамотно объяснять возможные осложнения как для матери, так и для будущего ребенка.

Многолетний опыт большинства зарубежных клиник и ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» показывает, что лечение женщин по поводу гемобластоза как во время беременности, так и до нее не влияет на здоровье потомства. Если мать будущего ребенка страдает гемобластозом и категорически отказывается от прерывания беременности, необходимо помочь сразу двум пациентам — матери и ребенку, не навредив никому из них. Лечение гемобластоза во время беременности должно быть адекватным и эффективным и при этом не принести вреда плоду.

Тактика ведения беременности зависит от трех слагающих:

- агрессивности лимфомы;
- времени возникновения (I, II, III триместр);
- желания женщины.

При любых формах, агрессивности и стадиях лимфом возможно три варианта тактики ведения:

- прерывание беременности;
- ожидание и наблюдение;
- противоопухолевое лечение.

Разработана тактика ведения беременности у женщин с лимфомами.

Сочетание беременности с лимфомой Ходжкина, НХЛ в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности.

При выявлении лимфомы Ходжкина и НХЛ во II или III триместрах возможна, если это необходимо, полихимиотерапия. Желательно избегать схем полихимиотерапии, содержащих алкилирующие препараты, предпочтительна схема ABVD при лимфоме Ходжкина и CHOP при неходжкинских лимфомах. Лимфома Ходжкина имеет индолентное течение, которое можно успешно контролировать у большинства пациенток некоторое время без лечения. При этом возможно пролонгирование беременности до времени жизнеспособности плода с последующим бережным родоразрешением.

При выявлении лимфомы Ходжкина в I триместре беременности у женщин с благоприятным и промежуточным прогнозом (больные с I A и II A стадиями без факторов риска — массивного поражения средостения и поражения более четырех областей лимфатических коллекторов) возможно ее пролонгирование и начало лечения во II или III триместре беременности.

При рецидивирующем течении лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы, а также всем женщинам с впервые диагностированными заболеваниями, выявленными в I триместре, и неблагоприятным прогнозом показано прерывание беременности.

Во II и III триместрах в случае тяжелой дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточности необходимо прерывание беременности или преждевременное родоразрешение. Всегда необходимо стремиться организовать родоразрешение в перинатальных центрах или роддомах с наличием детской реанимации.

Во всех случаях возможность пролонгирования беременности при активном течении лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы без лечения, а также вопросы выбора схем лечения во время беременности решает только онколог или гематолог.

Особенность тактики ведения беременности у женщин с НХЛ, в отличие от ЛХ, заключается в том, что при обнаружении НХЛ во время беременности длительность ее пролонгирования без лечения очень ограничена. Это обусловлено тем, что у женщин детородного возраста преимущественно выявляют агрессивные варианты лимфом и чаще необходимо экстренное начало лечения. Во-вторых, если для

лечения ЛХ существуют схемы полихимиотерапии, которые включают препараты, не обладающие высоким тератогенным воздействием, то для лечения НХЛ используют более агрессивные схемы, которые могут назначать во время беременности только в крайних случаях. Все это обусловливает большую частоту прерывания беременности по медицинским показаниям, особенно если заболевание диагностируется в I или в начале II триместра беременности.

Особенности течения беременности у женщин с лимфомами

Сочетание лимфомы и беременности может наблюдаться в трех вариантах:

- перенесенная и пролеченная до беременности лимфома (ремиссия заболевания);
- наступившая впервые во время беременности лимфома (активная фаза);
- рецидив заболевания во время беременности.

Ремиссия заболевания

Как показал опыт ряда отечественных и зарубежных клиник, беременность и роды в период стойкой ремиссии не отягощают прогноза болезни. Частота рецидивов лимфомы Ходжкина у женщин, рожавших в полной ремиссии, составляет 14%, что не превышает числа рецидивов в популяции больных с лимфомой Ходжкина в целом. Число рецидивов (9%) достоверно ниже в группе женщин, находившихся в полной ремиссии более 3 лет, но достигает 44% в группе женщин, рожавших в течение первых 3 лет после окончания лечения. Последнее связано с большим риском рецидива в первые 2–3 года после окончания лечения в общей популяции больных. В связи с этим необходимо сообщать женщинам о нежелательности беременности в первые 3 года после окончания лечения как лимфомы Ходжкина, так и НХЛ.

Активная фаза заболевания

Выбор тактики ведения беременности наиболее труден именно при данном сочетании и зависит от срока беременности, распространенности заболевания, ответа на лечение.

Рецидив заболевания

Наиболее сложный вариант — рецидив заболевания во время беременности, так как наиболее неблагоприятный в плане прогноза болезни и требует применения высокотоксичных схем лечения.

Следует обратить внимание на высокую частоту многоплодной беременности у женщин с лимфомой Ходжкина, получавших химио- и лучевую терапию. Так, из 96 беременностей многоплодных было 7 (7,3%). Если же взять только случаи наступления беременности в первые 5 лет после химиолучевого лечения, то частота многоплодной беременности составляет 12% (6 из 50 женщин), что в 10–20 раз превышает частоту многоплодной беременности в общей популяции.

Среди всех онкологических больных реактивацию герпетической инфекции наиболее часто наблюдают именно у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (лимфома Ходжкина, НХЛ, лейкозы) и составляет до 90% всех онкологических больных. Реактивация герпетической инфекции обусловлена как самим заболеванием, которое вызывает иммунодефицит за счет снижения количества $CD4^+$ Т-лимфоцитов, так и воздействием иммуносупрессивной терапии (полихимио-, лучевая терапия, глюкокортикоиды). В большинстве схем полихимиотерапии содержатся достаточно большие дозы глюкокортикоидов, в них включается все больше лимфотропных цитостатиков, поэтому больные, получающие лечение по поводу лимфопролиферативных заболеваний, имеют значительный комбинированный гуморальный и клеточный иммунодефицит.

Из осложнений беременности наиболее часто наблюдаются рецидивы вирусно-бактериальной инфекции, так, у 20 (19,6%) беременных было обострение герпетической инфекции (табл. 18-4). У 9 (8,8%) больных диагностировали гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита.

Таблица 18-4. Структура осложнений беременности у женщин с лимфомами*

Осложнение	Процент
Ранний токсикоз	22,5
Угроза прерывания беременности	30,4
Плацентарная недостаточность	8,8
Задержка внутриутробного развития	2,9
Анемия	18,6
Отеки беременных	13,7
Преэклампсия	5,9
ОРВИ	9,8
Обострение хронического пиелонефрита	8,8

Окончание табл. 18-4

Осложнение	Процент
Генитальный герпес	10,8
Герпес другой локализации	8,8
Пневмония	0,9
Без осложнений	35,3

* Данные НЦ АГиП.

У всех женщин первые эпизоды герпетической инфекции были и до беременности, что подтверждалось присутствием противогерпетического иммунитета (наличие антител к вирусу простого герпеса при серологической диагностике). Учитывая специфику вирусных инфекций (стертые, латентные и другие формы), связанную с нею возможность пропустить последующие осложнения у новорожденных, перед родами необходимо проводить тщательное обследование родовых путей с целью выявления очагов герпетической инфекции, а также ПЦР-диагностику ДНК вирусов герпеса. При обострении генитального герпеса или при обнаружении вируса простого герпеса в слизистой оболочке шейки матки незадолго до родов с целью профилактики возможного заражения плода назначают 1 г ацикловира (200 мг 5 раз в сутки) в течение 10 дней. При отсутствии активации герпетической инфекции родоразрешение проводится через естественные родовые пути.

Другим частым осложнением беременности является анемия, которую выявили у 19 (18,6%) женщин. У 31 (30,4%) пациентки диагностировали угрозу прерывания беременности, которая в большинстве случаев выявлялась только в одном из триместров, а у 3 из них симптомы сохранялись во всех трех триместрах. Преэклампсию диагностировали во время беременности лишь у трех женщин, а плацентарную недостаточность — у 7 пациенток, из них у 2 наблюдали задержку внутриутробного развития I степени.

Более чем у 30% женщин, перенесших лимфопролиферативное заболевание с коротким реабилитационным периодом, наблюдается герпетическая инфекция различной локализации. Анемию беременных также выявляют в 2 раза чаще у женщин с короткой ремиссией заболевания. Угроза прерывания беременности при короткой ремиссии лимфопролиферативного заболевания — в несколько раз ниже, чем при длительной. Не отмечено ни одного случая преэклампсии у беременных с короткой ремиссией.

Различие осложнений беременности в зависимости от длительности ремиссии нашло свое подтверждение при исследовании системы иммунитета и интерферонообразования. Наибольшие проявления иммунодефицита выявлены у женщин с короткой ремиссией, что выражалось в снижении процентного и абсолютного числа лимфоцитов CD3 (Т-лимфоциты) и CD4 (Т-хелперы), но повышении CD8 (Т-киллеры) и CD16 (NK-клетки) лимфоцитов по сравнению с этими показателями как у женщин с длительной ремиссией, так и в контрольной группе беременных. Более значимое снижение доли Т-хелперных лимфоцитов (CD4) и повышение Т-киллерных лимфоцитов (CD8) у беременных с короткой ремиссией привело к снижению иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8). Содержание CD19-лимфоцитов, а также уровень иммуноглобулинов G, A, M в большинстве случаев не отличался от физиологической нормы беременных.

Проведенные исследования показали, что снижение иммунитета у женщин после специфического лечения изменяет палитру осложнений беременности. На фоне возникающего иммунодефицита частота бактериально-вирусной инфекции значительно увеличивается.

Роды

Время родоразрешения должно быть определено совместно акушерами и онкологами. Когда это необходимо, плод должен быть извлечен в срок наибольшей безопасности для его здоровья и здоровья матери. Диагностическая лапаротомия, выполняемая одновременно с родоразрешением, не обязательна, но должна производиться, если нет другой возможности получить материал для гистологического исследования. Если беременная получала химиотерапию до родов, важно иметь в виду, что показатели крови матери и плода могут быть различны, например цитопения у плода может быть более длительной, чем у матери. В идеале никакой миелосупрессивной терапии не должно проводиться за 3 нед до предполагаемого родоразрешения.

В Дании с 1973 по 2002 г. было проведено национальное когортное исследование 292 случаев родов у женщин с лимфомой Ходжкина. Было показано, что частота преждевременного родоразрешения, задержки внутриутробного развития, антенатальной гибели плода не превышает популяционных значений у женщин, перенесших лимфому Ходжкина до беременности или в течение 2 лет после родоразрешения. В группе пациенток, заболевших лимфомой Ходжкина во время беременности, была выше частота преждевременного родоразрешения (53,3%), так как у 5 из 8 женщин были преждевременные

роды в плановом порядке в связи с необходимостью начала противоопухолевого лечения. В нашем исследовании при активном течении заболевания во время беременности родоразрешены преждевременно на 30–36-й неделе беременности половина женщин — 6 с лимфомой Ходжкина и 4 с НХЛ. У остальных 10 женщин с активной лимфомой роды произошли в срок.

Сама лимфома как в активной фазе, так и в ремиссии заболевания не является показанием для оперативного родоразрешения. Показанием к оперативному родоразрешению при лимфомах может послужить либо необходимость немедленного начала противоопухолевого лечения при неподготовленных родовых путях, либо осложнения, связанные с противоопухолевым лечением. К таким осложнениям относят: постлучевой кардиофиброз, сердечно-легочную недостаточность II–III степени, асептический некроз тазобедренного сустава, переломы поясничного отдела позвоночника и др. В нашем исследовании у 89 (87,3%) женщин с лимфомами как в активной фазе, так и в ремиссии заболевания роды произошли в срок. Из 23 женщин с активным течением лимфомы 10 были родоразрешены преждевременно в плановом порядке. Еще у 3 женщин из всей группы роды были преждевременными в связи с излитием околоплодных вод или отслойкой нормально расположенной плаценты. Противопоказанием к регионарным методам обезболивания (эпидуральная или спинальная) во время родов или кесарева сечения со стороны заболевания служит только обусловленная полихимиотерапией тромбоцитопения (менее 100×10^9/л) в связи с риском образования пункционных гематом. Основные осложнения в родах — слабость родовой деятельности (14%), острая гипоксия плода (6%), раннее послеродовое кровотечение (у 1 женщины), дефект плацентарной ткани (6%). Частота этих осложнений сравнима с общепопуляционными данными. У женщин с ремиссией лимфом нет противопоказаний к родоразрешению в родильных домах общего профиля. Однако если диагностируется активная фаза и особенно рецидив заболевания, то целесообразнее родоразрешать в специализированных стационарах или родильных домах при многопрофильных больницах.

Особенности послеродового периода

После родов анемию наблюдали у 24 (23,5%) женщин, из них у 19 — I степени тяжести, а у 5 — II степени тяжести, лохиометру — у 3 женщин. Развитие послеродовой и послеоперационной анемии не зависело от длительности ремиссии лимфомы Ходжкина.

Противоопухолевое лечение у женщин с активным течением лимфомы необходимо начинать не ранее чем через 3–4 нед после родов в онкологическом стационаре. При показаниях возможно и более раннее начало терапии, однако необходимость экстренного начала лечения решает онколог или гематолог.

Лактация не противопоказана у женщин в ремиссии онкогематологического заболевания. Подавление лактации целесообразно только у женщин с активным течением заболевания в связи с необходимостью начала экстренного противоопухолевого лечения.

Лечение во время беременности

Основным и достаточно сложным вопросом остается возможность применения полихимиотерапии и лучевой терапии при гемобластозах во время беременности. Проблема лечения лимфом во время беременности имеет множество потенциальных «подводных камней»: необходимость отсрочки проведения курсов полихимиотерапии (I триместр), высокий риск эмбрионально-фетальных (тератогенность, задержка развития плода) или неонатальных (недоношенность, цитопения) осложнений. Эффекты цитотоксических препаратов на плод могут быть двух видов: ближайшие, которые хорошо известны и заключаются в прерывании беременности ввиду тератогенного воздействия на плод, и отдаленные. Отдаленные эффекты менее изучены в популяции, но известны по лабораторным исследованиям, важнейшими из них являются гонадные и эндокринные нарушения, патология роста и развития центральной нервной системы, иммуносупрессия и генетические нарушения. Тератогенный эффект зависит от многих факторов: в какой период беременности проведена терапия, от класса химиопрепаратов, их дозы, а также молекулярной массы химиопрепарата. Различные классы химиопрепаратов, а также их суммарная доза обладают разным мутагенным эффектом.

Большинство лекарственных препаратов при назначении их матери достигают плода в значительной концентрации, так как плацента не служит эффективным барьером. Размер молекулы лекарственного препарата, липорастворимость и степень ионизации препарата — факторы, определяющие скорость проникновения в плаценту. Препараты с молекулярной массой более 1000 D практически не проникают через плаценту, в то время как низкомолекулярные препараты (600 D и ниже) обычно диффундируют через нее. Следует подчеркнуть, что большинство химиопрепаратов имеют молекулярную массу 250–400 D, легко проходят через плаценту и достигают плода.

Периоды развития плода можно разбить на преимплантационный и ранний постимплантационный, эмбриональный, или период органогенеза (3–8 нед после оплодотворения), в течение которого развивается большинство органов, и фетальный (с 9-й недели до родов). Применение химио- и лучевой терапии в преимплантационный и постимплантационный периоды до 4 нед беременности чаще всего проявляется самопроизвольным выкидышем или дальнейшим нормальным развитием эмбриона, так как действует закон «все или ничего».

С 5-й по 12-ю неделю беременности, когда происходит формирование органов и систем плода, наблюдается наибольшее повреждающее воздействие химиопрепаратов, заключающееся в формировании различных аномалий плода. Если назначают монохимиотерапию во время I триместра беременности, то риск развития пороков плода колеблется от 7,5 до 17%, если полихимиотерапию — риск тератогенного эффекта возрастает.

С 12-й недели органогенез завершен кроме головного мозга и гонад, поэтому с этого срока химиотерапия не ассоциируется с тератогенным воздействием, однако может вызывать задержку развития плода, преждевременные роды, антенатальную гибель, а также миелосупрессию у матери и плода. Анализ, проведенный среди 180 детей, при внутриутробном развитии которых их матери получали химиотерапию и возраст которых на момент обследования составлял от 1 мес до 22 лет, не выявил значительного влияния химиотерапии на неврологическое развитие и познавательные способности детей. Более того, у детей, подвергнутых химиотерапии в утробе матери, риск развития онкологических заболеваний и бесплодия не был повышен. Однако, по некоторым данным, частота тяжелых пороков развития после применения полихимиотерапии в I триместре беременности составляет 10–20%, причем эти пороки развития развивались во всех системах и органах. При обзоре 32 статей в 139 случаях применения цитотоксической терапии в I триместре выявлено 17% детей с пороками развития после применения монохимиотерапии и 25% новорожденных после полихимиотерапии.

Безопасность же применения химиотерапии как во II, так и в III триместрах при различных онкологических заболеваниях подтверждает подавляющее большинство исследователей. Пороки развития плода констатированы у 1,3% из 150 беременных, получавших химиотерапию во II и III триместрах, что не отличается от числа пороков развития плода в общей популяции (3,1%). Если женщина настаивает

на сохранении беременности, для адекватной терапии лимфом следует выбирать химиопрепараты, не обладающие выраженным мутагенным воздействием (например, антрациклины, винкаалкалоиды – винкристин, винбластин). Таким требованиям отвечает схема ABVD. В ФГЦ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» родоразрешены 6 женщин с лимфомой Ходжкина, получавших специфическое противоопухолевое лечение во время беременности по схемам MOPP и ABVD. При сравнении физического развития, заболеваемости новорожденных с детьми, рожденными матерями, не получавшими специфических противоопухолевых препаратов, различий не выявлено. Также не было выявлено пороков развития у этих новорожденных.

В исследовании A. Aviles, N. Neri (2001) было обследование 84 новорожденных, матерям которых проводили полихимиотерапию (по схеме ABVD, ABD, EBVD или MOPP) во время беременности, у 10 из которых в I триместре. Все пациентки родоразрешены на сроках 36–40 нед без развития аномалий у плода. У 11 пациенток сохранялась полная ремиссия от 3 до 17 лет после лечения. Однако в сообщении D.C. Doll (1989) аномалии развития имели 4 из 7 плодов, матери которых получали лечение по схеме MOPP. Некоторые авторы предполагают, что наиболее тератогенным препаратом является прокарбазин. Для лечения НХЛ во время беременности в настоящее время предпочтительнее использование схемы CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон). В исследовании A. Aviles, N. Neri (2001) 29 беременных прошли курсы полихимиотерапии по схеме CHOP (из них 17 во время I триместра). Масса при рождении, память и возможность обучения у детей были в норме, не было выявлено врожденных неврологических и психологических нарушений. В последние годы предпочтителен химио-иммунотерапевтический подход – схема CHOP в комбинации с анти-CD20 моноклональными антителами, Rituximab (R-CHOP). CHOP безопасен для плода во II или III триместрах беременности, безопасность же препарата Rituximab (схема R-CHOP) недостаточно изучена. В некоторых исследованиях показано, что Rituximab проникает через плаценту и может взаимодействовать с фетальными B-клетками. Несколько исследований показывают безопасность применения данной схемы во время беременности.

Очень агрессивные формы лимфом требуют более агрессивного лечения, чем R-CHOPP, и предпочтение необходимо отдавать очень интенсивным химиотерапевтическим схемам, которые нежелательно применять во время беременности. Именно поэтому в таких случаях сложно дать обычные рекомендации, и решение должно приниматься

индивидуально, сбалансировано между прогнозом жизни для матери и риском для плода.

Важно подчеркнуть, что противоопухолевое лечение необходимо закончить за 3 нед (до 37 нед беременности) до предполагаемого срока родоразрешения и начинать через 3–4 нед после родов для избежания индуцированной полихимиотерапией нейтропении или тромбоцитопении.

Повреждающее воздействие лучевой терапии дозозависимо. При облучении в первые 2 нед после оплодотворения эмбрион в большой степени подвержен летальному исходу и не подвержен тератогенному эффекту. С 3-й по 10-ю неделю беременности радиация может вызывать тератогенный эффект, задержку развития плода и в высоких дозах более 1 Гр привести к гибели плода. На более поздних сроках беременности радиация не приводит к развитию тяжелых пороков развития плода, однако вызывает постоянную клеточную гибель в тканях и органах эмбриона.

Наиболее чувствительным к радиации органом является головной мозг, поэтому лучевая терапия может вызывать задержку умственного развития, микроцефалию. Основываясь на данных о беременных, выживших в Хиросиме и Нагасаки, наиболее высокий риск повреждения головного мозга наблюдается на сроке 8–15 нед беременности. Во многих исследованиях показана эффективность лучевой терапии при лечении лимфомы Ходжкина, ассоциированной с беременностью. Ряд авторов декларируют следующие принципы достижения хороших терапевтических результатов при лечении лимфомы Ходжкина у беременных: отсроченная лучевая терапия во II и III триместрах, ограничение суммарной дозы на плод до 10 Гр, лучевая терапия во время беременности как часть комбинированного лечения.

Воздействие лучевой терапии на плод наиболее вероятно при облучении у матери зон лимфатических коллекторов ниже диафрагмы, когда невозможно избежать облучения плода, что особенно опасно в I триместре беременности. Исходы для плода после лучевой терапии зависят от гестационного возраста плода, полной дозы облучения на тело плода и соматического статуса матери. Несмотря на распространенное мнение о частоте спонтанных абортов и пороков развития плода, в литературе нет фактов, подтверждающих это. При облучении зон лимфатических коллекторов ниже диафрагмы необходимо использовать свинцовый фартук для защиты плода, причем защита максимальна при использовании четырех или пяти полиобъемных свинцовых блоков.

Влияние беременности на течение заболевания

Рядом исследователей показано, что беременность не усугубляет прогноза заболевания, а некоторые виды полихимиотерапии не влияют на здоровье новорожденных. И.В. Пылова (ГУ «Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН») провела сравнение частоты полных ремиссий, общей и безрецидивной выживаемости женщин с лимфомой Ходжкина в следующих группах: первая — при выявлении заболевания во время беременности; вторая — при наличии беременности и родов после окончания лечения в ремиссии заболевания; третья — при отсутствии беременности как за несколько лет до лечения, так и после лечения на весь срок наблюдения. Не было различий в частоте полных ремиссий (93,0; 93,1 и 91,6% соответственно) и частоте рецидивов (24,6; 20,6 и 19% соответственно). При длительности наблюдения до 30 лет 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 71; 63 и 73% соответственно (статистически значимого различия между кривыми выживаемости не выявлено). Общая выживаемость составила 81; 93 и 91% соответственно. Таким образом, беременность и ее сохранение на любом этапе заболевания не влияют на эффективность лечения и длительность жизни больных лимфомой Ходжкина.

ЛЕЙКОЗЫ

Хронические лейкозы

Хронические лейкозы делятся на две большие группы: миело- и лимфопролиферативные. Лимфопролиферативные хронические лейкозы встречаются во время беременности крайне редко и имеются лишь единичные случаи, описанные в литературе. К миелопролиферативным лейкозам относится большая группа хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ).

С 2001 г. в соответствии с последней классификацией ВОЗ гемобластозов среди хронических миелопролиферативных заболеваний выделены Ph-негативные миелопролиферативные заболевания и хронический миелолейкоз (ХМЛ) с филадельфийской хромосомой. К Ph-негативным МПЗ относятся эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, идиопатический миелофиброз.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — опухолевое заболевание кроветворной системы, при котором опухолевая мутация происходит

в клетках миелоидного ряда, находящихся в костном мозге. Это довольно распространенный лейкоз, на долю которого приходится около 20% всех лейкозов, 50% пациентов заболевают в возрасте 30–50 лет, чаще всего между 30–40 годами.

При ХМЛ опухолевая мутация возникает в клетке предшественнице миелопоэза, поэтому впоследствие страдают не только гранулоцитарный, но и моноцитарный, макрофагальный, тромбоцитарный и эритроцитарный ростки костного мозга. Начало заболевания в большинстве случаев бессимптомно. Селезенка прогрессивно увеличивается по мере развития болезни, печень увеличивается в меньшей степени. На поздних стадиях появляются слабость, чувство тяжести и боль в левом подреберье, потливость. Подтверждает диагноз обнаружение в клетках крови и костного мозга специфического цитогенетического маркера Ph-хромосомы.

В большинстве случаев распознать или заподозрить ХМЛ нетрудно по характерным изменениям картины крови: нарастание числа лейкоцитов с одновременным увеличением содержания гранулоцитов до 85–95%, появление незрелых гранулоцитов (миелоцитов, метамиелоцитов, промиелоцитов, бластных клеток). Характерно увеличение числа базофилов до 5–10%, нередко с эозинофилией до 5–8% при уменьшении числа лимфоцитов до 5–10%. У большинства больных увеличивается количество тромбоцитов до $400–1000\times10^9$/л и более. В начале заболевания может отмечаться эритроцитоз. При исследовании костномозгового пунктата определяется увеличение числа миелокариоцитов и процента незрелых гранулоцитов, возрастает количество фигур митоза, обнаруживают голубые гистиоциты. Из биохимических показателей типично увеличенное содержание витамина B_{12} и мочевой кислоты с последующим образованием уратных мочевых камней и подагрического артрита.

Из хронических миелопролиферативных Ph-негативных заболеваний эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия и идиопатический миелофиброз характеризуются сходными патогенетическими и клиническими особенностями: поражение клетки – предшественницы миелопоэза, пролиферация трансформированного клона гемопоэтических клеток с повышенным образованием одного или более форменных элементов крови, независимость гемопоэза от регуляторных механизмов, гиперплазия и дисплазия мегакариоцитов, гиперклеточность костного мозга, цитогенетические дефекты, касающиеся преимущественно хромосом 1, 8, 9, 13 и 20. Из клинико-морфологических особенностей выделяют бессимптомное начало и

медленно прогрессирующее течение, тромбогеморрагические осложнения, спленомегалию и плеторический синдром, повышенное внекостномозговое кроветворение, трансформацию в острый лейкоз или развитие фиброза костного мозга в стадии гематологического исхода.

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) характеризуется преимущественной пролиферацией мегакариоцитов и повышенным образованием тромбоцитов (более 400×10^9/л). Различные исследователи используют многочисленные синонимы ЭТ: первичная геморрагическая (идиопатическая) тромбоцитемия, первичный (идиопатический) тромбоцитоз. В классификации хронических гемобластозов, разработанной А.И. Воробьевым и М.Д. Бриллиант, это заболевание обозначается как хронический мегакариоцитарный лейкоз.

В большинстве случаев ХМПЗ имеют медленно прогрессирующее течение и длительно нераспознаваемый (скрытый) начальный период из-за отсутствия ярких клинических проявлений. Дебютом зачастую становятся осложнения в виде венозного тромбоза различной локализации, транзиторных ишемических атак, неожиданных кровотечений при оперативных вмешательствах.

ЭТ — сравнительно доброкачественное заболевание с продолжительностью жизни пациентов, сравнимой с популяционной, если она не прерывается сосудистыми осложнениями (тромбоз артерий и вен, тромбоэмболические осложнения, кровотечение). Генетической особенностью является развитие ЭТ в 3 раза чаще у лиц еврейской национальности.

В мазке крови всегда обнаруживается анизоцитоз тромбоцитов, обращают на себя внимание их крупные размеры. Одновременно с тромбоцитозом иногда незначительно увеличиваются количество лейкоцитов при всегда нормальном количестве эритроцитов и уровне гемоглобина.

Общепринятые критерии ЭТ, предложенные группой по изучению истинной полицитемии (PVSG, США):

- число тромбоцитов более 600×10^9/л;
- количество гемоглобина менее 130 г/л;
- нормальное содержание железа в костном мозге;
- при гистоморфологическом исследовании препарата костного мозга коллагеновый миелофиброз не обнаружен;
- исключен тромбоцитоз вторичного генеза.

Сублейкемический миелоз (СМ), фигурирующий в литературе под многими названиями (идиопатический миелофиброз, хронический (первичный) миелофиброз, миелосклероз (миелофиброз) с миелоидной

метаплазией, агногенная миелоидная метаплазия), является хроническим неопластическим миелопролиферативным заболеванием с ранним выраженным развитием фиброза костного мозга реактивного характера.

СМ чаще развивается после 60 лет. Среди остальных ХМПЗ миелофиброз встречается наиболее редко у женщин репродуктивного возраста, что наряду с плохим прогнозом этого заболевания объясняет крайне малое число наблюдений во время беременности. Симптомы заболевания можно разделить на группы.

- Ассоциированные со значительным увеличением селезенки (от чувства тяжести в животе до периодической острой боли, вызываемых инфарктом селезенки и перисплénитом).
- Обусловленные значительным клеточным катаболизмом (немотивированное снижение массы тела, повышенная слабость, необъяснимый субфебрилитет и лихорадка, профузные ночные поты).
- Возникшие в связи с недостаточностью костного мозга (КМ) (анемия, тромбоцитопения).

Для СМ характерны пролиферация гранулоцитов и мегакариоцитов с образованием очагов экстрамедуллярного гемопоэза, прогрессирующая спленомегалия, обусловленная миелоидной метаплазией, лейкоэритробластическая картина периферической крови: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, единичные мета- и миелоциты, эритрокариоциты, каплевидные пойкилоциты.

Гематологические проявления зависят от стадии заболевания и варьируют от гиперклеточности костного мозга до его подавления.

Эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза) — клоновое миелопролиферативное заболевание в результате поражения стволовой кроветворной клетки с пролиферацией преимущественно эритропоэтического ростка кроветворения, повышенным образованием эритроцитов. Продукция лейкоцитов и тромбоцитов также увеличена, хотя и в меньшей степени. Увеличение массы циркулирующих эритроцитов приводит к повышению вязкости крови, замедлению кровотока, к развитию микрососудистых осложнений с образованием тромбов различной локализации, а иногда тромбозу крупных сосудов с высоким риском нарушения мозгового кровообращения.

Средний возраст пациентов 60 лет, однако бывают случаи заболевания в молодом и детском возрасте. Эритремия отличается от других ХМПЗ относительно доброкачественным течением и большей выживаемостью.

Начало заболевания вариабельно. Задолго до постановки диагноза имеются указания на кровоточивость, кожный зуд. Могут быть тромбоз вен, некроз конечностей. Довольно характерна эритроцианотическая окраска кожи кистей рук, лица, слизистых оболочек. У 35–40% больных с эритремией обнаруживается артериальная гипертония, клинические проявления уратового диатеза (подагра). Уникальной особенностью заболевания является одновременная склонность как к тромбозу, так и к кровотечениям.

Диагноз хронического мегакариоцитарного лейкоза (ЭТ, тромбоцитемии), а также эритремии и сублейкемического миелоза устанавливается согласно общепринятым критериям с обязательным исследованием трепанобиоптата костного мозга, спонтанного колониеобразования эритроидных клеток-предшественников при культивировании клеток крови и (или) костного мозга в метилцеллюлозе, коагулограммы, включая спонтанную и активированную агрегацию тромбоцитов, волчаночный антикоагулянт (ВА), активность (нормальную или повышенную) щелочной фосфатазы в гранулоцитарных лейкоцитах периферической крови.

Во время беременности диагноз хронического миелопролиферативного заболевания устанавливают согласно общепринятым критериям с изучением трепанобиоптата костного мозга с помощью морфологического, иммунофенотипического и цитогенетического методов, спонтанного колониеобразования эритроидных клеток-предшественников при культивировании клеток крови и (или) костного мозга в метилцеллюлозе и обнаружением в клетках крови и костного мозга Ph-хромосомы при подозрении на хронический миелолейкоз. Трепанобиопсия подвздошной кости проводится под местной анестезией, не оказывающей вредного воздействия на плод, однако при большом сроке беременности возможны технические трудности, следствием которых являются отсутствие или малая информативность полученных данных. В таких случаях при подозрении на ХМПЗ лечение назначается эмпирически на основании клинической картины, а трепанобиопсия проводится после родов.

Средний возраст пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями составляет 50–60 лет, поэтому сочетание этих заболеваний с беременностью встречается достаточно редко. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты этих заболеваний у женщин репродуктивного возраста, вследствие этого растет число беременных с данными заболеваниями, что потребовало разработки схем лечения хронического миелопролиферативного заболевания,

а также специального подхода к ведению беременности, родов и послеродового периода. Одной из причин увеличения частоты хронических миелопролиферативных заболеваний является внедрение в последние годы в клиническую практику автоматических анализаторов клеток крови, что позволяет своевременно выявлять пациенток с повышенным числом тромбоцитов на начальных стадиях заболевания. Кроме того, появились новые возможности дифференциальной диагностики хронических миелопролиферативных заболеваний. Это в первую очередь молекулярно-генетические и иммунологические методы, позволяющие чаще выделять опухолевые и реактивные нарушения кроветворения.

Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями является непростой задачей. В прошлом в большинстве случаев при их сочетании с беременностью проводилось ее прерывание. В настоящее время применение новых подходов к лечению хронических миелопролиферативных заболеваний и их отдельных проявлений (тромбо- и эритроцитоз, вторичный миелофиброз), а также профилактика тромбогеморрагических осложнений и нарушений микроциркуляции увеличили длительность жизни больных, улучшили ее качество и прогноз заболевания и позволяют сохранять беременность.

В ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» было изучено течение 58 беременностей у 30 женщин с различными миелопролиферативными заболеваниями. Впервые выявленные случаи хронического миелопролиферативного заболевания во время беременности наблюдали у 7 (23,3%) из 30 беременных. У остальных женщин сроки от момента диагностики заболевания до наступления беременности были различными — от 1 года до 10 лет.

В связи с тем что все хронические миелопролиферативные заболевания имеют общие клинико-морфологические характеристики, принципы ведения беременности у данной группы пациенток во многом сходны. Всем женщинам во время беременности необходимо тщательное динамическое наблюдение как акушера, так и гематолога с целью раннего выявления осложнений со стороны как матери, так и плода.

Основные рекомендации по подготовке к беременности у женщин с миелопролиферативными заболеваниями.

- Все женщины с хроническими миелопролиферативными заболеваниями перед беременностью должны быть осмотрены гематологом.

- До наступления беременности при всех хронических миелопролиферативных заболеваниях необходимо достижение полной клинико-лабораторной ремиссии, при хроническом миелолейкозе — полного цитогенетического и большого молекулярного ответов.
- Перед планируемой беременностью всем женщинам с миелопролиферативными заболеваниями необходимо провести исследование основных параметров системы гемостаза, диагностику на антифосфолипидный синдром и мутации генов, сопряженных с наследственной тромбофилией.
- Уровень тромбоцитов перед планируемой беременностью не должен превышать нормативные показатели (450×10^9/л), гематокрит должен быть менее 45%.
- При тромбоцитозе более 600×10^9/л циторедуктивная терапия рекомбинантным α-интерфероном должна быть назначена до беременности для поддержания количества тромбоцитов на уровне $200–300\times10^9$/л.
- За 3 мес до планируемой беременности необходимо прекратить применение препаратов с возможным тератогенным действием (гидроксимочевина, бусульфан, анагрелид, пипоброман) и при необходимости продолжить циторедуктивную терапию препаратами рекомбинантного α-интерферона.
- При наличии в анамнезе тромбозов до беременности необходимо проведение антикоагулянтной терапии в профилактических дозах.
- Все женщины с миелопролиферативными заболеваниями должны быть отнесены в группу высокого акушерского риска.

Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с миелопролиферативными заболеваниями

В настоящее время в литературе описано около 300 беременностей у женщин, однако они в основном являются ретроспективными и описывают разные подходы к лечению. По данным литературы, успешное завершение беременности отмечено в 60% случаев, в остальных 40% — потери беременности. Достоверно чаще по сравнению с нормальной популяцией встречаются самопроизвольные аборты в I триместре (26–36% по сравнению с 15–20%) и на поздних сроках (5–9,6% по сравнению с 0,5%) беременности. Кроме того, в 4–5,1% беременностей отмечают ЗРП, в 5,6–8% — преждевременные роды, в 2,8% — отслойку плаценты. Кровотечения и тромботические осложнения во время

беременности и после родов встречались с одинаковой частотой [у 13 (5,2%) женщин].

Многие авторы описывают разнообразные осложнения у матери. Важно отметить, что тромбозы сосудов и транзиторные ишемические атаки в основном отмечаются в послеродовом периоде, что указывает на необходимость длительной послеродовой профилактики данных осложнений. Кровотечения, в основном незначительные, встречаются в 4–5% случаев, хотя имеются сообщения о трех случаях массивных кровотечений при сочетании эссенциальной тромбоцитемии с приобретенным синдромом фон Виллебранда.

У беременных же с хроническим миелолейкозом тромбогеморрагические осложнения встречаются редко, наибольшая опасность во время беременности заключается в возможности прогрессирования заболевания. Самым дискутабельным вопросом ведения беременности у женщин с хроническим миелолейкозом является терапевтическая тактика: с одной стороны, это возможность прогрессирования заболевания в случае отмены лечения во время беременности, а с другой — возможное тератогенное действие лекарственных средств.

Алгоритм обследования во время беременности у женщин с миелопролиферативными заболеваниями включает:

- исследование показателей периферической крови и гемостаза, включающее количество тромбоцитов, их функциональную активность, состояние плазменного звена гемостаза, а также исследование содержания маркеров внутрисосудистого свертывания каждые 2 нед;
- диагностику антифосфолипидного синдрома (ВА, антикардиолипиновые антитела), а также мутаций генов, сопряженных с наследственной тромбофилией (мутации МТГФР, V фактора и протромбина, уровень гомоцистеина), в случае, если эти исследования не были проведены до беременности;
- ультразвуковое исследование плода дважды в каждом триместре;
- допплерометрию с исследованием фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока и кровотока в средней мозговой артерии плода с 24-й недели, каждые 4 нед;
- кардиотокографию плода после 34 нед (на 34-й, 36-й и 38-й неделях).

Исходы беременностей у женщин с миелопролиферативными заболеваниями, получавших и не получавших лечение во время беременности, представлены в табл. 18-5.

Таблица 18-5. Исходы 58 беременностей у 30 женщин с миелопролиферативными заболеваниями (данные ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова»)

Исход беременности	ХМПЗ (n=49)		ХМЛ (n=9)	
	Лечение (n=19)	Без лечения (n=30)	Лечение (n=8)	Без лечения (n=1)
Искусственный аборт	1	1	3	–
Самопроизвольный выкидыш	3	16	–	–
Неразвивающаяся беременность	–	2	–	–
Антенатальная гибель плода	–	4	–	–
Своевременные роды	12	3	5	1
Преждевременные роды	3	4	–	–

Следует отметить, что неблагоприятные исходы беременностей (выкидыши, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода, массивные кровотечения) отмечены в основном у женщин, не получавших адекватной терапии, репродуктивные потери у них составили 73,3%. При создании четкого алгоритма ведения беременных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями, медикаментозной коррекции гемостазиологических параметров частота репродуктивных потерь снизилась до 15,8%.

При проведении анализа неудач проводимой терапии, выявлены следующие причины:

- несвоевременное начало лечения, в том числе при впервые выявленном заболевании во время беременности;
- наличие сопутствующей акушерской или тяжелой экстрагенитальной патологии.

Из 27 наблюдений с использованием разработанной терапии беременность закончилась родами в 20 случаях, без лечения в 31 наблюдении — лишь в 8 случаях. При адекватной терапии в 73,3% случаях беременность протекала без осложнений, без лечения — лишь в 42,9%.

Из осложнений беременности наиболее часто наблюдалась угроза прерывания беременности у 4 женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями и у 4 с хроническим миелолейкозом. При многоплодных беременностях у одной женщины с двойней наблюдалась плацентарная недостаточность и ЗРП у одного из плодов, у другой — внутрипеченочный холестаз. У одной женщины беременность осложнилась развитием преэклампсии тяжелой степени и плацентарной недостаточностью с выраженными нарушениями состояния плода.

Особенности функционирования системы гемостаза во время беременности при хронических миелопролиферативных заболеваниях

Во время физиологической беременности в системе гемостаза наблюдаются определенные адаптационные перестройки: с одной стороны, создаются все необходимые условия для быстрой остановки кровотечения из сосудов плацентарной площадки, а с другой — возникают такие реологические условия в межворсинчатом пространстве, без которых невозможно нормальное функционирование фетоплацентарного комплекса.

Основным проявлением хронических миелопролиферативных заболеваний является гипертромбоцитоз, способствующий развитию как тромбоза, так и кровотечения. Поэтому при ведении беременности необходимо помнить, что любое нарушение баланса гемостаза приводит к изменениям, проявляющимся тромбозом либо кровотечением.

Следует отметить, что сочетание гипертромбоцитоза и беременности само по себе является фактором риска развития тромботических осложнений. Однако этот риск еще более возрастает при наличии дополнительных факторов — наследственной и приобретенной тромбофилии. АФС является ведущей причиной тромбозов во время беременности, а при сочетании его с миелопролиферативными заболеваниями тромбогенный риск значительно возрастает. У пациенток с миелопролиферативными заболеваниями и АФС на протяжении всей беременности отмечается гиперактивность плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза.

Практически у каждой пациентки наряду с миелопролиферативным заболеванием определялся тот или иной фактор тромбофилии. Так, ВА и гетерозиготная аномалия гена МТГФР определялись у 41,7% женщин, гипергомоцистеинемия — у 33,3% женщин. Антифосфолипидный синдром диагностировался у 4 беременных с ХМПЗ. Для коррекции гипергомоцистеинемии во время беременности использовались фолиевая кислота и витамины группы В с положительным эффектом. Без коррекции гематологических и гемостазиологических нарушений, которые непременно присутствуют при ХМПЗ, донашивание беременности в ретроспективной группе составило 57%. Во время родов и в послеродовом периоде возможны как геморрагические, так и тромботические осложнения.

Основные патогенетические особенности заболевания:

- гипертромбоцитоз;
- гиперактивность тромбоцитарного гемостаза (связанная чаще всего с повышенным количеством тромбоцитов);

- дополнительные факторы тромбофилии [волчаночный антикоагулянт, гипергомоцистеинемия, мутация гена МТГФР, аномалия фактора V (Лейдена) или протромбина];
- гиперкоагуляция, обусловленная как гипертромбоцитозом, так и дополнительными факторами тромбофилии.

Принципы ведения беременности и терапии хронических миелопролиферативных заболеваний во время беременности

В соответствии с приказом № 736 Минздравсоцразвития РФ от 3 декабря 2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» прерывание беременности до 12 нед показано пациентам с хроническим миелолейкозом, требующим лечения ингибиторами тирозинкиназ, в терминальной стадии заболевания и при хронических миелопролиферативных заболеваниях в стадии декомпенсации (бластный криз). Во II и III триместрах вопрос о прерывании решается индивидуально консилиумом совместно с гематологом.

Тактика ведения беременности, родов и послеродового периода зависит от течения заболевания, исходов предшествующих беременностей и гематологического статуса женщины. C. Harrison (2005) указывает на факторы риска осложнений у беременных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Среди них он выделяет венозные или артериальные тромбозы и кровотечения (вне или во время беременности) в анамнезе; осложнения предыдущих беременностей, обусловленные миелопролиферативным заболеванием (три самопроизвольных аборта и более в I триместре или один самопроизвольный аборт во II или III триместре беременности); неразвивающуюся беременность или антенатальную гибель плода; массивное кровотечение до или после родов; тяжелую преэклампсию; уровень тромбоцитов более 1500×10^9/л.

Основные методы лечения хронических миелопролиферативных заболеваний во время беременности включают средства, направленные на снижение числа тромбоцитов (циторедуктивная терапия), а также на коррекцию показателей гемостаза при наличии дополнительных факторов тромбофилии (антиагреганты, антикоагулянты, тромбоцитофорез).

Циторедуктивная терапия

Циторедуктивная терапия направлена на снижение количества тромбоцитов. В настоящее время большинство исследователей относят препарат рекомбинантного α-интерферона (ИФН-α) к препаратам

выбора для циторедуктивной терапии при всех хронических миелопролиферативных заболеваниях во время беременности.

Многочисленные исследования подтверждают отсутствие эмбриотоксического и тератогенного действия ИФН-α на плод. ИФН-α не проникает через плаценту и не оказывает вредного влияния на плод, однако было показано, что он экскретируется с молоком, поэтому грудное вскармливание женщинам, получающим ИФН-α, противопоказано. Наш алгоритм назначения ИФН-α состоит в следующем:

- при тромбоцитозе более 600×10^9/л ИФН-α вводят в дозе 3 млн МЕ в день (или через день), позволяющей поддерживать число тромбоцитов на уровне $200–300\times10^9$/л;
- при тромбоцитозе более 400×10^9/л, введение ИФН-α продолжают, если это лечение проводилось еще до беременности и (или) существует высокий тромбогенный риск.

Антиагрегантная терапия

С учетом патогенеза хронических миелопролиферативных заболеваний, а также изменений системы гемостаза во время беременности существует необходимость применения ацетилсалициловой кислоты.

Следует учитывать, что ацетилсалициловая кислота может спровоцировать геморрагические осложнения у беременных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями, особенно при высоком тромбоцитозе или дефиците фактора фон Виллебранда.

Антикоагулянтная терапия

Низкомолекулярные гепарины дополнительно назначаются в случае развития гиперкоагуляции, не характерной для определенного срока беременности, а также при наличии дополнительных факторов тромбофилии.

Экстракорпоральные методы

При отсутствии достаточного эффекта от проводимой терапии в особых случаях применяются экстракорпоральные методы воздействия: плазмаферез (при нарушении в плазменном звене гемостаза) или тромбоцитоферез (при повышенном уровне тромбоцитов, не корригируемом препаратами α-интерферона). Тромбоцитоферез является эффективным и относительно безопасным методом быстрого снижения числа тромбоцитов без какого-либо отрицательного воздействия на плод.

Многочисленные исследования подтверждают, что использование антиоксидантов у беременных с высоким риском преэклампсии патогенетически обосновано. Применение витамина С (в дозе 1000 мг/сут) и витамина Е (в дозе 400 мг/сут) у пациенток с высоким риском преэклампсии позволяет снизить ее частоту на 50%. Достоверные данные об эффективности антиоксидантов у беременных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями отсутствуют. В исследовании S. Robinson и соавт. (2005) такую терапию получала одна пациентка с истинной полицитемией. Авторы высказывают предположение, что антиоксиданты, связывающие свободные радикалы, продуцируемые плацентой и активирующие эндотелий материнских сосудов, способствуют снижению риска осложнений беременности со стороны матери.

Следующим важным и достаточно сложным моментом в терапии хронических миелопролиферативных заболеваний являются особенности инфузионно-трансфузионной тактики во время родоразрешения.

Профилактика тромбоэмболических осложнений перед родоразрешением:

- медицинский компрессионный трикотаж;
- прием ацетилсалициловой кислоты необходимо закончить за 2 нед до родоразрешения в связи с высоким риском гематом эпидурального пространства;
- проводить регионарную анестезию можно не ранее чем через 12 ч после последней профилактической дозы НМГ и не ранее чем через 24 ч после последней лечебной дозы НМГ;
- при плановом кесаревом сечении необходимо прекратить введение НМГ в профилактических дозах за 24 ч до и возобновить через 3 ч после его окончания (или через 4 ч после удаления эпидурального катетера).

Перед родами имеется физиологическая гиперкоагуляция, необходимая для надежной остановки кровотечения из плацентарной площадки. Вторым механизмом, обеспечивающим надежный гемостаз как в родах, так и во время кесарева сечения, является выброс большого количества тромбопластина при отделении плаценты. Поэтому женщинам с миелопролиферативными заболеваниями при нормальном количестве тромбоцитов, физиологической гиперкоагуляцией перед родами, хорошими адаптационными изменениями в плазменном и тромбоцитарном звеньях гемостаза, а соответственно, с нормальным содержанием факторов свертывания и особенно с наличием

дополнительных тромбогенных факторов трансфузий свежезамороженной плазмы, которая содержит все факторы свертывания крови и компоненты фибринолитической системы, во время родов или кесарева сечения не требовалось.

Наиболее опасным по развитию тромбоэмболических осложнений является послеродовый период. Характерные для беременности изменения гемостаза сохраняются в течение 6 нед после родов. Терапия в послеродовом периоде:

- все пациентки с хроническими миелопролиферативными заболеваниями получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг;
- введение препаратов рекомбинантого ИФН-α продолжали, если это лечение проводилось во время беременности и (или) существовал высокий тромбогенный риск.
- при наличии дополнительных факторов тромбофилии и (или) высоком тромбогенном риске назначался низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах в течение 6 нед послеродового периода;
- терапию иматинибом возобновляли у пациенток с ХМЛ, если это лечение проводилось до беременности.

Всем пациентам проводилось исследование параметров гемостаза на 1, 3 и 7-е сутки после родов, а также рекомендовалось их исследование на 14-е сутки у гематолога.

Лечение после родов

В 1997 г. на совещании группы специалистов из ведущих клинических центров Европы и США разработан алгоритм лечения больных ХМЛ. Пациентам моложе 50 лет в ранней хронической стадии заболевания при наличии HLA-идентичного сиблинга показана аллогенная трансплантация костного мозга. Появление нового класса лекарств — таргетных препаратов, нацеленных на блокирование определенного звена в процессе преобразования нормальной клетки в опухолевую, произвело революцию в лечении целого ряда опухолевых заболеваний, в том числе и ХМЛ. Таким таргетным препаратом для ХМЛ явился гливек (иматиниб), позволивший у большого числа больных добиться молекулярной ремиссии. При эффективном лечении (в костном мозге нет Ph-позитивных клеток или их не более 25%) консервируют костный мозг до последующей аутотрансплантации, которая возможна в стадии акселерации или бластного криза после интенсивной терапии.

Современные подходы к терапии ХМПЗ с использованием рекомбинантных α-интерферонов (ИФ-α) и гидроксимочевины, новых антитромботических препаратов (анагрелид, сулодексид, низкомоле-

кулярные гепарины, тиклопидин, клопидогрель), более совершенных форм аспирина (тромбоАСС, аспирин-кардиа) и тщательного мониторинга лабораторных показателей позволяют поддерживать удовлетворительное качество жизни больных на протяжении многих лет. Радикального излечения и реверсии миелофиброза достигают только с помощью аллогенной трансплантации костного мозга.

Острые лейкозы

Острые лейкозы (ОЛ) — разнородная группа клонально обусловленных опухолевых заболеваний системы крови. ОЛ характеризуются первичным поражением костного мозга незрелыми кроветворными (бластными) клетками и инфильтрацией органов и тканей.

Острый лейкоз делят на две большие группы: острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) развивается в случае мутации клетки-предшественницы миелопоэза и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — клетки-предшественницы лимфопоэза.

Частота ОЛ в структуре злокачественных опухолевых заболеваний составляет всего лишь 3%, но они являются самыми распространенными среди гемобластозов. ОЛ встречаются с частотой 4–5 случаев на 100 000 человек в год. ОЛЛ в 80–90% развивается в детском возрасте, в то время как после 40 лет в 80% случаев наблюдается ОМЛ. Средний возраст больных ОЛЛ составляет 10 лет, в то время как ОМЛ — это преимущественно болезнь пожилых людей, средний возраст заболевших составляет 60–65 лет. ОЛ встречаются с равной частотой у мужчин и женщин.

Все ОЛ возникают в результате мутации одной кроветворной клетки, относящейся в зависимости от ее дифференцировки как к очень ранним, так и к поздним предшественникам кроветворения. В результате возникшей мутации нарушается контроль за клеточным циклом, что приводит к изменению процессов транскрипции и синтезу ряда ключевых белков. Происходит постоянная пролиферация мутировавшей клетки и в отсутствие дифференцировки — накопление патологических клеток. Причины ОЛ чаще всего остаются неизвестными, однако есть предрасполагающие факторы, среди которых: врожденные заболевания (синдром Дауна, синдром Блума, целиакия и др.), химические вещества (бензол), предшествующие химио- и лучевое лечение, курение, для некоторых ОЛ доказана этиологическая роль вирусов.

Клиническое течение ОЛ, терапия, эффективность лечения и прогноз заболевания зависят от принадлежности бластной клетки к той или иной линии кроветворения и степени ее дифференцировки.

Диагноз ОЛ устанавливают при обнаружении в крови или костном мозге 20% и более бластных клеток. Для точного определения вида ОЛ применяются иммунофенотипирование, цитохимическое, цитогенетическое, молекулярно-биологическое и культуральное исследования.

Диагностика ОЛ во время беременности может быть отсрочена, так как общие и неспецифические симптомы (слабость, утомляемость, бледность кожных покровов, одышка) характерны для беременности. Беременность сама по себе может сопровождаться развитием анемии и лейкоцитоза, характерными для ОЛ.

В принятой в настоящее время классификации ВОЗ ОМЛ подразделяется на восемь вариантов – от М0 до М7 в соответствии с цитохимическими реакциями бластных клеток, их генотипом и иммунофенотипом, возникновением после предшествующей химио- и лучевой терапии. ОЛЛ подразделяется в зависимости от происхождения клеток-предшественниц — Т- или В-лимфоцитов.

Прогностические факторы при лечении ОЛ используются для изменения терапии с целью повышения ее эффективности. Одним из главных факторов является применение схемы химиотерапии для конкретной формы ОЛ. Другим фактором является возраст. При ОЛЛ благоприятный прогноз наблюдается у детей от 3 до 10 лет и далее: чем меньше возраст больного, тем лучше прогноз. При ОМЛ отмечена та же закономерность: у молодых пациентов отмечен более благоприятный прогноз для достижения полной ремиссии, чем у пожилых.

Все виды ОЛ, помимо существенных особенностей, имеют общие черты, характерные для всех ОЛ. Общие симптомы вызваны замещением нормальной кроветворной ткани опухолевыми клетками, проявляющейся анемией, тромбоцито- и гранулоцитопенией, а также инфильтрацией опухолевыми клетками органов и продукцией ими цитокинов. В течении ОЛ выделяют острый период (дебют или манифестация), ремиссии и рецидивы. Манифестация опухоли происходит, когда ее масса составляет 1012 клеток.

Основное лечение ОЛ — правильно подобранная схема терапии для каждого конкретного варианта ОЛ. Основная цель лечения — удаление мутировавшего клеточного клона для восстановления нормального кроветворения и достижение длительной безрецидивной выживаемости пациентов. С этими целями применяются миелотоксические противоопухолевые препараты (цитостатики, уменьшающие размеры опухоли и вызывающие глубокую аплазию костного мозга, во время которой нормальные кроветворные клетки получают преимущество в пролиферации и восстанавливают нормальное кроветворение). Лечение

ОЛ – многоэтапный и многокомпонентный процесс. Выделяют несколько этапов в лечении ОЛ: индукция ремиссии (начало лечения с целью достижения полной ремиссии), консолидация ремиссии (закрепление достигнутого противоопухолевого лечения) и противорецидивное (поддерживающее) лечение. Трансплантация костного мозга является одним из этапов лечения ОЛ, однако она сопряжена с высоким риском развития осложнений и летальных исходов, и проведение ее возможно лишь в крупных специализированных центрах. К новым направлениям в терапии ОЛ относят применение новых нецитостатических средств, моноклональных антител и «антисенсов» (олигомодуляторы, блокирующие эффекты, связанные с определенным геном).

Трепанобиопсия подвздошной кости проводится под местной анестезией, не оказывающей вредного воздействия на плод, однако при большом сроке беременности возможны технические трудности, следствием которых являются отсутствие или малая информативность полученных данных. В таких случаях лечение назначается эмпирически на основании клинической картины, а трепанобиопсия проводится после родов.

Тактика ведения беременности

В случае диагностики ОЛ во время беременности отсрочка лечения до послеродового периода связана с высокой частотой материнской смертности, поэтому необходим тщательный подбор схемы терапии и по возможности раннее начало лечения. Беременность не влияет на течение острого лейкоза и исходы хуже лишь тогда, когда происходит отсрочка лечения. Особую значимость во время беременности имеет острый промиелоцитарный лейкоз в связи с высокой частотой развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

В случае начала полихимиотерапии в I триместре беременности показано ее прерывание. Например, антрациклин, применяемый для лечения острого промиелоцитарного лейкоза в I триместре, обладает тератогенным действием (до 85% случаев) с развитием аномалий нервной и сердечно-сосудистой систем, в то время как при назначении его во II и III триместрах отмечены нормальное течение беременности и рождение здоровых детей. Во II и III триместрах возможно проведение схем лечения с цитарабином и доксорубицином под строгим контролем за состоянием плода при помощи кардиомонитора и наблюдением за развитием конечностей. В зависимости от интенсивности ПХТ и применяемых химиопрепаратов у примерно 25% беременных происходит антенатальная гибель плода при лечении в I триместре и у 13% – при лечении во II и III триместрах. Использование некоторых

схем (например, цитарабин, доксорубицин, этопозид) даже в I триместре приводит к хорошим результатам и у матери, и у плода.

В связи с тем что побочным действием агрессивных схем химиотерапии являются инфекционные осложнения, тошнота, панцитопения, всем беременным необходимо проводить поддерживающую терапию. Для лечения рецидивов ОМЛ используется высокодозная химиотерапия, трансплантация костного мозга или экспериментальные препараты. Все перечисленные методы лечения противопоказаны для использования во время беременности.

В связи с молодым возрастом 75% женщин достигают полной ремиссии острого миело- или лимфобластного лейкоза во время беременности, но общая выживаемость не увеличивается. Так же как и при лимфомах, применение ПХТ может приводить к тератогенному эффекту при применении в I триместре беременности, а также к выкидышу, задержке развития плода и преждевременным родам. Наиболее часто необходимо ожидать у женщин с острыми лейкозами индуцированных или самопроизвольных преждевременных родов. У новорожденных необходимо проводить гематологическое обследование в связи с проникновением через плаценту химиопрепаратов с возможным развитием панцитопении.

В отличие от лимфомы Ходжкина и даже неходжкинской лимфомы тактика ведения беременности при острых лейкозах должна быть более направлена на прерывание беременности в I и начале II триместра и преждевременное родоразрешение в III триместре. Однако при выраженной панцитопении у беременной женщины возможны угрожающие жизни осложнения в виде массивных кровотечений и септических состояний, поэтому чаще вначале прибегают к лечению и только при стабилизации гематологических параметров возможно или прерывание беременности, или оперативное родоразрешение.

Тактика также зависит от тяжести лейкоза, выраженности гематологических проявлений, состояния плода и т.д., и в каждом конкретном случае решается индивидуально, совместно врачами-гематологами, акушерами-гинекологами, неонатологами. Применение полихимиотерапии с целью достижения ремиссии необходимо при условии, если не предполагаются роды или можно отложить родоразрешение на несколько недель. У этих пациенток родоразрешение необходимо проводить перед следующим курсом полихимиотерапии для избежания миелосупрессии у новорожденного.

Анализ особенностей различных онкогематологических заболеваний, прогноза жизни, особенностей течения беременности, влияния

беременности на течение гемобластоза, возможности специального противоопухолевого лечения во время беременности, проведенный на основании собственных и литературных данных, позволил выделить три группы риска для пролонгирования беременности при сочетании ее с онкогематологическим заболеванием.

- Низкая степень риска:
  - лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, острый лейкоз с длительной ремиссией (5 лет и более).
- Средняя степень:
  - лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, острый лейкоз с короткой ремиссией (менее 5 лет);
  - лимфома Ходжкина, диагностированная во время беременности;
  - хронический лейкоз.
- Высокая степень:
  - лимфома Ходжкина в активной фазе при первичном обращении, отнесенная к неблагоприятной прогностической группе;
  - острый лейкоз, неходжкинская лимфома в активной фазе;
  - рецидивы лимфомы Ходжкина, неходжкинская лимфома;
  - терминальная стадия хронического миелопролиферативного заболевания.

Состояние здоровья новорожденных

В ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» проведен анализ здоровья 124 детей (8 двоен), из них родилось 93 матерями с лимфомой Ходжкина, 15 детей матерями с неходжкинской лимфомой и 16 детей матерями с хроническими лейкозами.

Следует обратить внимание на высокую частоту многоплодной беременности у женщин с ЛХ, получавших химио- и лучевую терапию. Так, из 96 беременностей у женщин с ЛХ многоплодных было 7 (7,3%). Если же взять только случаи наступления беременности в первые 5 лет после химиолучевого лечения, то частота многоплодной беременности составила 12% (6 из 50 женщин), что в 10 раз превышает частоту многоплодной беременности в общей популяции (по данным ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова», за этот же период частота многоплодной беременности составила 1,8%).

Частота легкой асфиксии — 22,6%, в асфиксии средней степени тяжести родились двое детей у матерей с НХЛ и один ребенок у матери с хроническим лейкозом. У остальных детей оценка по шкале Апгар составила 8–9 баллов.

В основном тяжесть состояния недоношенных детей была обусловлена незрелостью бронхолегочной системы и развитием идиопатического респираторного дистресс-синдрома (РДС). РДС развился у всех новорожденных, родившихся при сроке беременности менее 32 нед беременности и у 3 (30%) из 10 детей, рожденных на 32–36-й неделе беременности. Основным звеном патогенеза развития РДС является дефицит сурфактанта, поэтому наиболее эффективные методы лечения дыхательной недостаточности при развитии РДС — искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и заместительная терапия экзогенными сурфактантами.

Длительность ИВЛ составила от 3 дней до 15 сут (в ретроспективной группе). Также недоношенным новорожденным применяли гемостатические средства, проводили коррекцию сердечно-сосудистых и обменных нарушений, КОС и газов крови.

Заболеваемость новорожденных у матерей с гемобластозом представлена в табл. 18-6.

Таблица 18-6. Заболеваемость новорожденных у матерей с гемобластозами (n=124)

Заболевания	n (%)
Здоровы	78 (62,9)
Асфиксия при рождении	23 (18,5)
ЗРП	10 (8,1)
РДС	9 (7,2)
Внутриутробная инфекция: малые формы (катаральный омфалит, конъюнктивит, врожденный везикулез) врожденная пневмония пневмония на фоне БГМ	 5 (4) 2 (1,6) 9 (7,2)
Геморрагический синдром: кожно-геморрагический синдром субэпендимальное кровоизлияние кефалогематома субарахноидальное кровоизлияние внутрижелудочковое кровоизлияние I степени	 4 (3,2) 1 (0,8%) 2 (1,6%) 1 (0,8%) 1 (0,8%)
Конъюгационная желтуха	32 (25,8)
Синдром гипервозбудимости	25 (20,1)
Мышечная дистония	3 (2,4)
Морфофункциональная незрелость	5 (4)
Врожденные пороки развития	3 (2,4)

Следует также отметить, что 16 женщинам во время беременности проводили противоопухолевую терапию (полихимиотерапия по схеме ABVD, рекомбинантный ИФН-α, гидроксимочевина, гливек), которая могла бы повлиять на физическое развитие детей, а использование некоторых препаратов — привести к тератогенному действию. Полихимиотерапия применялась только во II или III триместре по схеме ABVD, в которой не содержится алкилирующих препаратов. Препарат гливек, по данным ряда авторов, оказывает тератогенное действие на плод. Одна женщина с хроническим миелолейкозом получала гливек до 8 нед беременности, впоследствии отмененный. При сравнении физического развития, заболеваемости этих новорожденных с детьми, рожденными матерями, не получавшими специфических противоопухолевых препаратов, различий не выявлено. Ни у одного из этих 16 новорожденных не диагностированы пороки развития.

D.C. Doll и соавт. провели метаанализ 32 статей с целью определения состояния здоровья новорожденных, матери которых имели онкологические заболевания и получали химиотерапию. Из 139 случаев применения химиотерапии в I триместре пороки развития после применения монохимиотерапии были выявлены у 17% детей и у 25% детей после полихимиотерапии. Показано, что полихимиотерапия может вызывать задержку развития плода, преждевременные роды и антенатальную гибель плода, а также миелосупрессию у матери и плода. С 12 нед беременности органогенез завершен кроме головного мозга и гонад; поэтому с этого срока химиотерапия не ассоциируется с тератогенным воздействием.

A. Aviles и соавт. изучили статус 43 детей, матери которых получали химиотерапию во время беременности [MOPP и (или) ABVD]. Возраст детей был от 3 до 19 лет. Все прошли клиническое и лабораторное обследование, включающее исследование клеток крови, а также интеллектуальные тесты. Контрольную группу, подобранную по принципу случай–контроль, составили 25 детей, рожденных здоровыми матерями. Никто из детей не имел отклонений от нормы по таким показателям, как гемограмма, функция лимфоцитов, состав и количество иммуноглобулинов, не было отклонений при цитогенетическом исследовании клеток крови, аспирата и трепаната костного мозга, в школьной успеваемости, неврологическом тестировании и медицинской истории болезни. По половому развитию также не было различий в этих двух группах.

Также одним из крупнейших является исследование J. Byrne и соавт., проанализировавших здоровье 2198 детей, матери которых до 1976 г. получали лечение по поводу злокачественного заболевания. Группу контроля составили 4544 ребенка, которые родились у здоровых матерей. Генетические аномалии и цитогенетические синдромы у детей женщин, лечившихся по поводу онкологического заболевания, не были более частыми, и составили 3,4% против 3,1% в группе контроля.

Анализ физического развития детей в нашем исследовании, частоты врожденной и приобретенной патологии новорожденных, рожденных матерями, заболевшими гемобластозом во время беременности или перенесшими данное заболевание и рожавшими в полной ремиссии, не показал достоверного их отличия от аналогичных показателей у новорожденных в общей популяции. Основная патология новорожденных у матерей с гемобластозом была обусловлена необходимостью преждевременного родоразрешения при активности онкологического заболевания и недоношенностью детей.

Таким образом, многолетний опыт большинства зарубежных клиник и ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» показывает, что лечение женщин по поводу гемобластоза как во время беременности, так и до нее не влияет на здоровье потомства. Поэтому, если мать будущего ребенка страдает гемобластозом и категорически отказывается от прерывания беременности, необходимо помочь сразу двум пациентам, не навредив ни матери, ни ребенку, при этом необходимо адекватное и эффективное лечение гемобластоза во время беременности, которое не принесет вреда новорожденному.

Глава 19

Заболевания соединительной ткани

Соединительная ткань относится к тканям мезенхимального происхождения с разнообразными морфофункциональными характеристиками. В широком смысле это несколько разных тканей, образующих соединительнотканные структуры: кости, сухожилия, связки, суставы, дерму и кровеносные сосуды. Однако к собственно соединительной ткани относят только внеклеточное вещество, заполняющее пространство внутри органов и между ними. Именно оно определяет физические особенности всех органов и структур. Соединительная ткань образует внутреннюю среду организма, поддерживает ее постоянство и выполняет пять важнейших функций: трофическую, барьерную, биомеханическую, пластическую и морфогенетическую. Структурными элементами соединительной ткани являются фибробласты и их разновидности: кератобласты, остеобласты, хондробласты, одонтобласты, тучные клетки, макрофаги, а также экстрацеллюлярный матрикс (волокна коллагена, эластина и основное вещество). Фибробласты синтезируют протеогликаны и гликопротеиды основного вещества, ретикулярные и эластиновые волокна, коллаген.

Основным структурным белком экстрацеллюлярного матрикса является коллаген. В зависимости от особенностей структуры выделяют 19 типов коллагена, который

встречается в различных тканях организма. Молекулы коллагена обеспечивают прочность соединительной ткани и ее ригидность. Молекула коллагена представляет собой длинный тонкий стержень, состоящий из трех α-полипептидных цепей, скрученных в жесткую, похожую на канат структуру. Каждая α-цепь состоит из простых повторяющихся аминокислотных последовательностей, в которых каждый третий остаток представлен глицином. Первая аминокислота может быть любой, а вторая — пролин, гидроксипролин или лизин.

Эластин является главным компонентом связочного аппарата, способствует тому, что ткани могут растягиваться и возвращаться к прежней форме. Ввиду наличия данного белка кожа, сосудистая стенка, ткани сердца, легких, кишечная стенка, сухожилия приобретают свойства эластичности. Эластическое волокно представляет собой ветвящуюся нить, состоящую из двух компонентов — аморфного эластина и образующего микрофибриллы фибриллина. Как и коллаген, эластин содержит много глицина и пролина, а также две аминокислоты (десмозин и изодесмозин), представляющие собой комплексные экстрацеллюлярные матриксные полимеры, состоящие как минимум из 19 различных белков, которые кодируют 3 гена. В результате при возникновении мутаций в этих генах, в белках, которыми изобилуют эластические волокна, выявляется целый спектр фенотипических проявлений — от особенностей строения скелета, кожи до сосудистых и глазных дефектов.

В настоящее время с помощью молекулярно-генетических методов определены структура и локализация генов, отвечающих за синтез различных элементов соединительной ткани. Мутации генов, приводящие к дефектам соединительной ткани, способны индуцировать развитие широкого спектра патологических изменений в организме.

Так, например, синдром Марфана развивается при дефектах (известно не менее 30 мутаций) гена FBN1, кодирующего фибриллин 1, а дефект гена лизилоксидазы проявляется при синдроме вялой кожи (*cutis laxa*), синдроме Элерса–Данло (который проявляется и при дефектах транскрипции или трансляции мРНК, кодирующих цепи коллагена III типа).

Дисплазия соединительной ткани (от лат. *dis* — нарушения, *plasia* — развитие, образование) — генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфо-

функциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогредиентным течением.

При дисплазии соединительной ткани (ДСТ) обнаруживают аномальное строение коллагена и эластина, гликопротеидов, протеогликанов, изменяется функция фибробластов. В результате разнообразных мутаций в генах (делеции, инсерции, точечные мутации), кодирующих образование эластина или коллагена, формируются патологические триммеры волокнистых структур соединительной ткани, что ведет к нарушению строения и функции органов и систем.

В 1892 г. А.Н. Черногубов на примере нескольких пациентов впервые описал гипермобильность суставов и гиперэластичность кожи. В 1896 г. появилось описание синдрома Марфана. В 1901 г. Э. Элерс (датский дерматолог), а в 1908 г. Х.А. Данло (французский дерматолог) описали симптомокомплекс, сочетающий гиперрастяжимость кожи, широкие атрофические рубцы, гипермобильность суставов, который затем был назван их именами.

A.J. Lewis (1948), J.P. Reidy (1963), P.H. Beighton (1972) описывали у своих пациентов так называемый синдром вялой кожи, плоскостопие. Данные признаки, в том числе особенности внешности, нередко прослеживались в нескольких поколениях.

С 1988 г. появляются статьи о генетических, гистологических исследованиях у пациентов с проявлениями синдрома ДСТ. В 1991 г. R.J. Damkier, описывая повышенную растяжимость кожи, дивертикулы кишечника, вентральные грыжи у шести лиц пяти поколений, предположил, что в основе вышеуказанных проявлений лежит нарушение развития эластических волокон. В 1994 г. P.D. Kumar и соавт. выявили у четырех родственников, относящихся к трем поколениям, стеноз аорты, легочных артерий, специфические внешние признаки, а также подтвердил связь между изменением гена эластина и развитием надклапанного стеноза. Несколько позднее M.C. Zhang и соавт. (1999) указали на возможность взаимосвязи мутации в гене эластина у лиц с повышенной растяжимостью кожи.

В литературе можно встретить синонимы термина синдрома ДСТ: «мезенхимальная недостаточность», «мезенхимальная дисплазия», «слабость соединительной ткани», «дисфункция соединительной ткани», «соединительнотканная дисплазия со смешанным фенотипом», «генерализованная ДСТ, включающая MASS-фенотип», «слабость соединительной ткани», «изолированная соединительнотканная дисплазия», «синдром соединительнотканной дисплазии».

Большинство авторов разделяют наследственные заболевания соединительной ткани на дифференцированные и недифференцированные.

Дифференцированные дисплазии соединительной ткани характеризуются определенным типом наследования, отчетливо очерченной клинической картиной, а в ряде случаев – установленными и достаточно хорошо изученными генными или биохимическими дефектами, и поэтому не представляют трудностей в диагностике. Наиболее частые представители этой группы — синдром Марфана, синдром Элерса–Данло и несовершенный остеогенез.

В основе недифференцированной дисплазии соединительной ткани лежит не генетический дефект с определенным типом наследования, а мультифакториальные воздействия на плод, способные вызвать дефекты генетического аппарата. НДСТ — генетически разнородная группа, в которой совокупность фенотипических признаков не укладывается ни в один из синдромов дифференцированной ДСТ. Среди факторов развития дезорганизации соединительной ткани выделяют неблагоприятную экологическую обстановку, неадекватное питание, стрессы.

Внедрение эхокардиографических методов в клиническую практику в 60–70-е годы XX в. позволило определить различные поражения сердца и сосудов, включенные в симптомокомплекс недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). В литературе встречается немало описаний аортального стеноза и (или) стеноза легочной артерии среди родственников. Достоверно чаще у лиц с патологией сердца при НДСТ (главным образом при пролапсе митрального клапана) встречаются аномалии скелета, среди которых наиболее распространены деформация грудной клетки, сколиоз и синдром «прямой спины».

К клинико-морфологическим проявлениям синдрома соединительнотканной дисплазии относят также изменения со стороны репродуктивной (аномалии развития и расположения половых органов, самопроизвольные выкидыши, дисфункция яичников у женщин, евнухоидизм и варикоцеле у мужчин), мочевыделительной (нефроптоз, удвоение почки и мочевыводящих путей, атопия чашечно-лоханочной системы), дыхательной (поликистоз, спонтанные пневмотораксы неясного происхождения, трахеобронхиальные дискинезии, гипервентиляционный синдром), а также мышечной, костной систем, кожи, патология суставов, органов зрения, системы крови.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Синдром Марфана

Синдромом Марфана, или Марфана–Ашара, обозначают сочетания врожденных дефектов соединительной ткани: арахнодактилии, гигантизма, долихостеномегалии, гиперхондроплазии, мезодермальной дисплазии и др.

В 1896 г. французский педиатр Антонио Марфан впервые представил клиническое наблюдение 5-летней девочки Габриель с необычными аномалиями скелета. Внешний вид Габриель и подобных ей пациентов с тех пор стали именовать синдромом Марфана. Как позднее выяснилось, в действительности Габриель страдала врожденной контрактурной арахнодактилией. Через 20 лет были описаны первые фенокопии марфаноподобных синдромов, в частности синдрома эктопии хрусталиков с аутосомно-доминантным наследованием, еще через 30 лет — синдрома дилатации и расслоения аорты, пролапса митрального клапана, эктазии твердой мозговой оболочки.

Синдром Марфана относят к наследственным болезням соединительной ткани (аутосомно-доминантный тип наследования), когда нарушается синтез коллагена и эластина из-за повреждения гена 15-й пары хромосом, который отвечает за продукцию фибриллина — белка, являющегося важным компонентом соединительной ткани, формирующим ее эластичность и сократимость. У пациентов с синдромом Марфана выделяют около 200 видов мутаций в гене FBN1. Суть мутации — замена в белке фибриллина пролина на аргинин. В результате происходит повышение синтеза коллагена III типа и уменьшение содержания коллагена I типа, в норме соотношение коллагена I типа к коллагену III типа равно 6:4; а при синдроме Марфана — 3:7. Выявлено множество различных мутаций, что объясняет значительную клиническую полиморфность заболевания. Свыше 15% случаев — следствие новых мутаций. Атипичные формы синдрома Марфана могут быть вызваны мутациями в других генах, например в гене белка, трансформирующего фактор роста β (14q24).

При данном синдроме нарушается синтез микрофибриллярных волокон в связках, суставах, стенках сосудов, клапанах сердца, твердой мозговой оболочке и других органах. Чаще всего поражается восходящая часть аорты, а ее разрыв является наиболее частой причиной

внезапной смерти взрослых. Продолжительность жизни больных ограничена 30–40 годами. Семейный анамнез заболевания прослеживается в 65–75% случаев, остальные случаи являются результатом вновь возникших мутаций.

Большинство людей с синдромом Марфана близоруки, около 65% имеют косоглазие, широко распространены катаракта в среднем возрасте, глаукома и отслойка сетчатки. Последняя чаще встречается у детей и подростков, занимающихся групповыми игровыми видами спорта, тяжелой атлетикой, акробатикой, аэробикой с прыжками.

Характерным является внешний вид больных: высокий рост, длинные и тонкие конечности с такими же пальцами, «птичье» лицо (большой нос и маловыраженный подбородок), деформация грудной клетки, кифосколиоз, переразгибание в суставах, патология опорно-двигательного аппарата, чрезмерная растяжимость кожи. Патология сердечно-сосудистой системы является причиной смерти у 95% пациентов в молодом возрасте и включает поражения клапанного аппарата сердца, а также аневризму аорты. Наиболее опасное осложнение при синдроме Марфана — это расслоение аневризмы восходящей аорты. Ранние признаки возникающей катастрофы — охриплость голоса, боль и неприятные ощущения за грудиной, иррадиирущие в спину, плечи и живот, кашель, одышка, дисфагия или рвота, боли в спине.

Диагностические критерии патологии скелета

Большим критерием патологии скелета считают наличие не менее четырех из следующих признаков:

- килевидная деформация грудной клетки или воронкообразная деформация грудной клетки больших степеней;
- уменьшение верхнего сегмента тела (рост сидя) по отношению к нижнему или если размах рук превышает рост на 5%;
- положительные тесты запястья и большого пальца;
- сколиоз более 20° или спондилолистез;
- невозможность полного разгибания локтевых суставов (угол <170°);
- медиальное смещение внутренних лодыжек в результате продольного плоскостопия;
- протрузия вертлужной впадины любой степени (при рентгенографии).

К малым критериям относятся:

- воронкообразная деформация грудной клетки умеренной степени;
- гипермобильность суставов;
- высокое аркообразное нёбо со скученностью зубов;

- аномалии черепа и лица (долихоцефалия, гипоплазия скул, эндофтальмия — глубоко посаженные глаза, ретрогнатия, косо опущенные складки век).

Патология скелета для верификации диагноза «синдром Марфана» должна быть представлена двумя большими критериями (при наличии всех признаков) или одним большим критерием (четыре признака) и двумя малыми критериями.

Сердечно-сосудистые осложнения включают пролапс и регургитацию митрального клапана, дилатацию левого желудочка и сердечную недостаточность, расширение легочной артерии, но наиболее опасной причиной ухудшения состояния и смерти является дилатация корня аорты. Несостоятельность аортального клапана является следствием дилатации корня аорты, а риск разрыва аорты значительно повышается, если диаметр синуса Вальсальвы превышает 5,5 см. Окклюзия коронарных стволов расслаивающимся корнем аорты может привести к инфаркту миокарда.

Диагностические критерии патологии зрения

Большие критерии:

- эктопия хрусталиков.

Малые критерии:

- патологически плоская роговица (выявленная с помощью кератометрии);
- увеличенная длина глазного яблока (измеренная ультрасонографически);
- гипоплазия радужной оболочки или гипоплазия цилиарной мышцы, ведущие к ухудшению миоза и аккомодации.

Для диагноза значимо вовлечение окулярной системы, о чем говорит наличие одного большого или по крайней мере двух малых критериев.

Диагностические критерии патологии сердечно-сосудистой системы

Большие критерии:

- дилатация восходящей аорты с или без аортальной регургитации и вовлечением по крайней мере синусов Вальсальвы;
- расслоение восходящей аорты.

Малые критерии:

- пролапс митрального клапана с или без митральной регургитации;
- дилатация легочного ствола в отсутствие клапанного или подклапанного легочного стеноза или каких-либо других очевидных причин в возрасте до 40 лет;

- кальцификация митрального кольца в во ,о 40 лет;
- дилатация или расслоение нисходящей ой или брюшной аорты в возрасте до 50 лет.

Для оценки поражения кардиоваскулярной системы должен присутствовать один большой или один малый критерий.

Диагностические критерии поражения бронхо-легочной системы

Большие критерии отсутствуют.

Малые критерии:

- спонтанный пневмоторакс;
- апикальные буллы, обнаруженные при рентгенографии.

О вовлечении бронхолегочной системы в процесс судят по наличию одного из малых критериев.

Диагностические критерии патологии кожи и мягких тканей

Большие критерии отсутствуют.

Малые критерии:

- атрофические стрии (стрии вытяжения), не связанные с изменениями массы тела, беременностью или повторяющимися стрессами;
- рецидивирующая или оперированная грыжа.

О заинтересованности кожного и подлежащих покровов судят по наличию одного из малых критериев.

Диагностический критерий поражения твердой мозговой оболочки

Большие критерии:

- пояснично-крестцовая эктазия твердой мозговой оболочки при компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Малые критерии отсутствуют.

О вовлечении в процесс твердой мозговой оболочки свидетельствует наличие одного большого критерия.

Тактика ведения пациентов с синдромом Марфана

Лечение больных с синдромом Марфана ранее было симптоматическим. В настоящее время разработан и внедрен в практику патогенетический метод — коллагеннормализующая терапия. Данный метод основан на коррекции метаболизма коллагена и других компонентов соединительной ткани. Однако некоторые исследователи считают патогенетически обоснованными некоторые хирургические вмешательства на хрящах, усиливающие их регенерацию.

Симптоматическое лечение проявлений синдрома Марфана заключается в коррекции зрения и поражений скелета. Патология зрения требует обследования глаз при рождении: обязательна биомикроскопия для определения эктопии хрусталика, по возможности ранняя оптическая коррекция для предотвращения амблиопии. Показана консультация в специализированной офтальмологической клинике с определением тактики ведения и возможности хирургической коррекции вывиха или подвывиха хрусталика.

Миопия и астигматизм подлежат исправлению при помощи очков либо контактных линз. Наиболее частым поражением скелета является воронкообразная деформация грудной клетки, в основе которой лежит дисгистогенез реберных хрящей при опережении их роста. При воронкообразной деформации грудной клетки также выявляются два из трех признаков перенапряжения кардиореспираторной системы, такие как ЭКГ-признаки перегрузки правых отделов сердца, дефицит массы тела более чем на 20% от среднеевропейской нормы, увеличение числа эритроцитов крови, уровня гемоглобина и (или) цветового показателя более чем на 20% от нормы. При воронкообразной деформации грудной клетки II–III степени показано только хирургическое лечение (торакопластика). Оптимальный возраст для операции 5–7 лет.

До последнего времени отсутствовали адекватные методы профилактики и лечения сердечно-сосудистых проявлений синдрома Марфана. Назначали кардиотропную терапию, ограничивали физическую нагрузку. При резкой дилатации аорты и крупных сосудов с риском развития расслаивающей аневризмы некоторые хирурги выполняют операции укрепления стенки сосудов или аллопластику.

Диета пациентов с синдромом Марфана должна содержать достаточное количество магния, так как исследования, проведенные на лабораторных животных, показали, что при искусственном повреждении аорты баллоном и в последующем при диете с высоким содержанием магния идет более быстрое восстановление дефекта, чем при диетах с нормальным и низким содержанием магния. Кроме того, доказано, что назначение препаратов магния ведет к медикаментозной коррекции гиперкатехоламинемии и конституционального магниевого дефицита при пролапсе митрального клапана.

Основой медикаментозного лечения является назначение β-адреноблокаторов. В случае расширенного корня аорты и особенно при наличии регургитации они уменьшают выброс в аорту и, соответственно, нагрузку на стенки восходящего отдела, корригируют

сопутствующую гемодинамическую артериальную гипертензию. Дозу у детей и взрослых увеличивают до тех пор, пока отношение периода предвыброса к периоду выброса не увеличится на 20%. Применяется доза пропранолола от 40 до 200 мг/сут. Предпочтительно использовать длительно действующие β-адреноблокаторы, например атенолол в дозе от 25 до 150 мг/сут.

Регургитация при пролапсе митрального клапана, аритмии, симптомы гиперкатехоламинемии также требуют назначения β-адреноблокаторов. Полагают, что β-адреноблокаторы предотвращают риск внезапной смерти у данной категории пациентов. Однако их не рекомендуется применять при бронхиальной астме, сердечной недостаточности и брадиаритмии. В таких случаях можно использовать антагонисты кальция или ингибиторы-ангиотензин конвертирующего фермента.

Синдром Элерса-Данло

Синдром Элерса–Данло — наследственная болезнь соединительной ткани с разными типами наследования. Развитие заболевания связывается с изменением молекулярной структуры коллагеновых волокон и относительным преобладанием эластических элементов.

Частичное клиническое описание этого синдрома впервые было сделано еще в 1657 г. голландским хирургом Д. ван Мекреном с зарисовкой больного. В России синдром подробно описал А.Н. Черногубов (1891), назвав его генерализованным нарушением соединительной ткани. Однако он не продолжил этих наблюдений, а за границей был опубликован только реферат его работы. Позже этот синдром был описан Э. Элерсом (1901) и Х.А. Данло (1908) и назван по имени этих ученых.

Основные клинические характеристики синдрома Элерса–Данло обусловлены врожденной гиперрастяжимостью соединительной ткани в связи с нарушениями синтеза коллагена, обусловленными мутациями в разных генах коллагена. Идентифицировано (клинически, биохимически, молекулярно-генетически) 10 типов синдрома Элерса–Данло, которые с клинико-генетической точки зрения должны считаться самостоятельными нозологическими формами.

Основные симптомы синдрома Элерса–Данло:

- кожа: сверхрастяжимость (щеки, под наружными концами ключиц, локти, колени), бархатистость, хрупкость, кровоточивость,

темно-коричневые веснушки (более 20), рубцы (множественные, типа папиросной бумаги, келоидные), стрии в области поясницы, просвечивающие вены, расхождение послеоперационных швов;

- суставы: пассивное разгибание мизинца на 90° и более, приведение большого пальца кисти к предплечью, переразгибание локтевого сустава на 10° и более, переразгибание коленного сустава на 10° и более, свободное касание ладонями пола при несогнутых коленях, переразгибание межфаланговых, запястных, голеностопных и других суставов, привычный вывих суставов, плоскостопие;
- глаза: птоз, периорбитальная полнота, отслойка сетчатки, остатки эпиканта, разрыв глазного яблока;
- уши: сверхрастяжимость;
- зубы: частичная адонтия, сверхкомплектные зубы, опалесцирующая эмаль, пародонтоз, множественный кариес;
- грудная клетка: сколиоз, кифоз, лордоз, плоская спина, вдавление грудины;
- живот: грыжи (пупочная, белой линии, паховая, диафрагмальная);
- конечности: варикозные вены, подкожные подвижные узелки на голенях;
- сердце: пролапс митрального клапана, аритмии, вегетососудистая дистония;
- внутренние органы: птоз желудка, почек и матки, спонтанная перфорация кишечника;
- мозг: аневризма сосудов мозга, субарахноидальное кровоизлияние;
- стремительные роды.

Таким образом, при синдроме Элерса–Данло имеются нарушения (первичные или вторичные) во всех системах организма. Наиболее важными диагностическими признаками являются гиперэластичность кожи, подкожные узелки (сферулы), легче прощупываемые на передней поверхности голени, переразгибание суставов, повышенная ранимость тканей, симптомы геморрагического диатеза, пролапс митрального клапана.

Сочетание симптомов разных типов синдрома Элерса–Данло с аутосомно-доминантным типом наследования представлено в табл. 19-1.

Таблица 19-1. Сочетание симптомов разных типов синдрома Элерса–Данло с аутосомно-доминантным типом наследования

Тип синдрома	Кожные проявления			Разболтанность суставов	Другие отличительные признаки и осложнения
	гиперэластичность	хрупкость (неэластичность)	склонность к кровоподтекам		
I	+++	+++	++	+++	Сосудистые и кишечные осложнения (редко)
II	++	++	+	++	–
III	++	+	+	+++	Артриты
IV		+++	+++	+	Разрывы артерий, кишечника, матки; пневмоторакс

В последние годы диагностика синдрома Элерса–Данло основана на Вильфраншских критериях, где вместо ранее признанных 10 выделены 6 типов: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис. Большие и малые диагностические критерии определены для каждого типа и дополнены по мере возможности данными лабораторных исследований.

Классический тип (аутосомно-доминантный тип наследования) – мутация генов синтеза коллагена COL5A1 или COL5A2.

Большие критерии	Малые критерии
Повышенная растяжимость кожи Широкие атрофические рубцы Гипермобильность суставов	Гладкая, бархатистая кожа Моллюскоидные псевдоопухоли Подкожные сферические образования Осложнения гипермобильности суставов (растяжение сустава, вывихи и подвывихи, плоскостопие) Мышечная гипотония, задержка развития моторики Ушибы и кровоподтеки при незначительных ударах Выраженные проявления растяжимости тканей (грыжа пищеводного отверстия, анальный пролапс в детском возрасте, истмико-цервикальная недостаточность) Хирургические осложнения (послеоперационные грыжи) Предрасположенность к генетическому заболеванию

Гипермобильный тип (аутосомно-доминантный тип наследования) – мутации генов синтеза коллагена COL3A1, тенаскина X.

Большие критерии	Малые критерии
Кожные патологические проявления [гиперрастяжимость и (или) гладкая, бархатистая кожа] Генерализованная гипермобильность суставов	Рецидивирующие смещения (подвывихи) суставов Хронические боли в суставах и (или) конечностях Генетическая предрасположенность к заболеванию

Сосудистый тип (аутосомно-доминантный тип наследования) — мутации гена COL3A1, аномальная структура коллагена III, вырабатываемого фибробластами.

Большие критерии	Малые критерии
Тонкая, просвечивающая кожа Артериальная, интестинальная, маточная слабость или разрывы Обширные кровоподтеки и поверхностное травмирование Характерный внешний вид лица	Гипермобильность малых суставов Разрыв сухожилий и мышц Эквиноварусная деформация стопы (косолапость) Варикозные вены в юношеском возрасте Артериовенозная каротидно-кавернозная фистула Пневмоторакс или пневмогемоторакс Недоразвитие десны Генетическая предрасположенность к заболеванию, внезапная смерть близких родственников

Кифосколиотический тип (аутосомно-рецессивный тип наследования) — дефицит коллаген-модифицирующего фермента лизилгидроксилазы.

Большие критерии	Малые критерии
Генерализованная гипермобильность суставов Тяжелая мышечная гипотония с рождения Врожденный сколиоз, прогрессирующее течение Слабость склер и разрыв глазного яблока	Ранимость кожи, атрофические рубцы Склонность к гематомам Разрыв артерий Марфаноидная внешность Уменьшение размеров роговицы Радиологически значимое нарушение остеогенеза Семейный анамнез

Артрохалазия (аутосомно-доминантный тип наследования) — полный или частичный пропуск экзона 6 в сДНК коллагена COL1A1 или COL1A2.

Большие критерии	Малые критерии
Тяжелая генерализованная гипермобильность суставов с рецидивирующими подвывихами Врожденное двустороннее смещение тазобедренного сустава Повышенная растяжимость кожи	Ранимость кожи, атрофические рубцы Легко возникающие гематомы Мышечная гипотония Кифосколиоз Легкий остеопороз

Дерматоспараксис (аутосомно-рецессивный тип наследования) — недостаточная активность проколлаген-пептидазы.

Большие критерии	Малые критерии
Тяжелая форма слабости кожи Провисающая, излишняя кожа	Мягкая, рыхлая текстура кожи Легко возникающие гематомы Преждевременный разрыв плодных оболочек Большие грыжи (пуповинные, паховые)

Диагностика синдрома Элерса–Данло

Для клинической диагностики необходимо наличие хотя бы одного большого критерия. По-возможности диагноз должен быть подтвержден современными лабораторными методами исследования путем проведения гистохимического анализа коллагенов I, III, V типов; ДНК-диагностики, направленной на выявление мутаций в генах коллагенов (COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2), тенасцина-XB (TNXB), ферментов, участвующих в созревании молекулы коллагена (PLOD1, ADAMTS2), определения уровня тенасцина-XB, лизил-4-гидроксилазы 1, проколлагеновой N-протеиназы в сыворотке крови.

При отсутствии больших критериев малые критерии недостаточны для установления диагноза. Наличие малых критериев дает основание заподозрить состояние, подобное синдрому Элерса–Данло, характер которого будет выясняться по мере того, как станет известной его молекулярная основа. Помимо синдрома Элерса–Данло, вышеперечисленные признаки могут соответствовать еще целому ряду наследственных заболеваний.

Степень сверхподвижности суставов может варьировать от легкой до очень тяжелой, сопровождающаяся резкими невправимыми вывихами костей в тазобедренных и других суставах. При менее тяжелых формах больные могут сами вправлять вывихи или избегают их, ограничивая физическую активность. Изменения кожи варьируют от некоторого ее истончения, мягкости и бархатистости до чрезмерной растяжимости и непрочности. Для больных с некоторыми типами синдрома характерны кровоподтеки, при I типе при малейшей травме могут появляться полупрозрачные рубцы («папиросная бумага»). Сходные, но слабее выраженные признаки нарушенного заживления кожных травм имеются при других формах.

Помимо изменений суставов и кожи, у больных может пролабировать митральный клапан сердца. Часто отмечаются плоскостопие и сколиоз легкой или умеренно выраженной степени. Выраженная подвижность суставов с повторными вывихами может приводить к раннему остеоартриту. При некоторых типах могут быть спонтанные разрывы аорты и кишечника, малейшие травмы глаз часто приводят к разрыву их оболочек, а кифосколиоз вызывает нарушение дыхания. При этом типе у больного склеры нередко имеют голубой цвет.

Выявлено, что наибольшая летальность от геморрагических осложнений отмечается у пациенток с сосудистым типом синдрома Элерса–Данло. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются артерии

среднего калибра. Разрывы артерий часто возникают спонтанно без какой-то определенной причины и требуют неотложного хирургического вмешательства. Однако трудность заключается в том, что само хирургическое вмешательство может привести к массивным летальным кровотечениям из других артерий. Шансы на успех значительно увеличиваются при своевременной диагностике заболевания, принятии необходимых превентивных мер и использовании наименее травматичной техники хирургического вмешательства.

Одним из наиболее частых проявлений со стороны сосудов головного мозга у больных синдромом Элерса–Данло являются каротидно-кавернозные фистулы. Частота внутричерепных кровоизлияний у больных с синдромом Элерса–Данло составляет около 4%, причем в половине случаев происходит разрыв ранее существовавших аневризм. Для диагностики наибольшее значение имеют допплерометрическое исследование и магнитно-резонансная томография. Стандартная ангиография противопоказана в связи с высоким риском массивных гематом и расслоения стенки артерий.

Также у пациентов с синдромом Элерса–Данло часто встречается перфорация кишечника. В большинстве случаев в процесс вовлекается сигмовидная кишка, однако описаны также перфорации тонкой кишки и желудка.

НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

Несовершенный остеогенез представляет собой редкое наследственное заболевание соединительной ткани, основным клиническим проявлением которого является хрупкость костей. Также могут затрагиваться и другие богатые коллагеном I типа ткани. В наиболее тяжелых случаях костная и другие ткани настолько хрупки, что смерть наступает внутриутробно или вскоре после рождения. При менее выраженных проявлениях заболевание не смертельно, однако у пациентов наблюдаются многочисленные переломы даже при незначительных травмах, что может привести к перманентной деформации конечностей или других костных структур.

Несовершенный остеогенез является заболеванием аутосомно-доминантного типа, однако возможны и спонтанные мутации. Общие клинические признаки — остеопения и склонность к прогрессирующей деформации. Так как речь идет о генерализованном заболевании

соединительной ткани, то к вышеизложенному могут присоединяться и экстраскелетные симптомы. К таковым относятся: синие склеры, разрушение дентина зубов, прогрессирующая тугоухость в детском и юношеском возрасте, мягкий связочный аппарат с перерастяжением суставов, контрактуры, мышечная гипотония, пупочные и паховые грыжи, врожденные пороки сердца, нефролитиаз и др. Цвет склер при данном синдроме варьирует от нормального до слегка голубоватого или от синевато-серого до ярко-голубого. Голубой цвет обусловлен истончением или прозрачностью коллагеновых волокон склеры, через которые просвечивает сосудистая оболочка глаза. В некоторых семьях голубые склеры могут быть наследственным признаком без всякого увеличения хрупкости костей.

У многих больных переломы особенно часто возникают в детстве, после периода пубертата их частота уменьшается, а во время беременности и в менопаузе вновь увеличивается. Резкий кифосколиоз может быть причиной нарушений дыхания и предрасполагать к легочным инфекциям.

Что же касается эмали твердой зубной пластинки, то она относительно нормальна, но зубы имеют янтарный, желтовато-коричневый или полупрозрачный голубовато-серый цвет из-за неправильного отложения дентина. Молочные зубы обычно мельче нормальных, а постоянные заострены и как бы имеют основание. Точно такие же аномалии зубов могут наследоваться независимо от несовершенного остеогенеза.

У многих больных и членов их семей выявляют аномалии и в других видах соединительной ткани. В некоторых случаях отмечают изменения кожи и суставов, не отличающиеся от таковых при синдроме Элерса–Данло. У небольшого числа больных выявляют нарушение функции сердечно-сосудистой системы, могут иметь место повышение уровня тироксина в сыворотке, гипертермия и чрезмерная потливость.

Тип I болезни наследуется как аутосомно-доминантный признак с непостоянной экспрессией, так что он может проявляться через поколение. Тип I болезни представляет собой легкую или средней тяжести болезнь, характеризующуюся ломкостью костей разной степени выраженности, голубыми склерами. Наиболее тяжело протекает болезнь II типа. При летальном варианте II типа наследование может быть аутосомно-рецессивным, но в нескольких случаях с выявленным генетическим дефектом имели место новые мутации. При II типе кости и другие виды соединительной ткани настолько хрупки, что

смерть наступает еще во внутриутробном периоде, в родах или в первые несколько недель после рождения ребенка. Типы III и IV по тяжести занимают промежуточное положение между типами I и II. Следует отметить, что способ наследования является основным критерием разделения на III и IV типы заболевания, но отличить рецессивно наследуемую форму от новой аутосомно-доминантной мутации иногда очень трудно. При болезни III и IV типов множественные переломы, возникающие даже при минимальных физических воздействиях, могут привести к остановке роста и костным уродствам.

При легкой форме после уменьшения частоты переломов в возрасте 15–20 лет больные могут и не нуждаться в лечении, но во время беременности или в менопаузе, когда частота переломов снова увеличивается, им требуется особое внимание. При более тяжелых формах детям необходимы широкая программа физиотерапии, хирургическое лечение при переломах и деформациях скелета, профессиональное обучение и эмоциональная поддержка как больному, так и его родителям. У многих больных интеллект достаточно развит, и они, несмотря на выраженные деформации, делают успешную карьеру. При многих переломах лишь минимально смещаются кости, происходит некоторый отек мягких тканей, поэтому требуется лишь слабое вытяжение в течение 1–2 нед с последующим наложением легкой шины.

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В отличие от синдромных форм проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) не столь манифестны и нередко не диагностируются. Вместе с тем универсальность соединительнотканного дефекта при НДСТ предполагает разнообразие висцеральных изменений, часть из которых может иметь серьезные клинические последствия. Несмотря на возрастающий с каждым годом интерес к проблеме соединительнотканной дисплазии, в самостоятельную нозологию данный синдром не выделен.

НДСТ часто не диагностируются и протекают под маской другой патологии. В результате определение истинной частоты данного синдрома в популяции затруднительно, так как дисплазия соединительной ткани бывает представлена у пациентов лишь несколькими признаками, которые легко могут оставаться незамеченными.

До настоящего времени не существует единого мнения, относится ли НДСТ к заболеванию. Ряд авторов указывают, что НДСТ — это патологическое состояние, которое можно считать заболеванием, когда возникают клинически значимые поражения органов и систем.

К НДСТ относятся изменения:

- органов дыхания: спонтанные пневмотораксы неясной этиологии, трахеобронхиальные дискинезии, поликистоз;
- сердечно-сосудистой системы: пролапсы сердечных клапанов, аномально расположенные хорды, ангиодисплазии (артериальные, венозные, смешанные), малая аневризма или дефект межпредсердной перегородки, недостаточность клапанного аппарата нижних конечностей;
- желудочно-кишечного тракта: висцероптоз, аномалии желчного пузыря, долихосигма;
- почек: нефроптоз, аномалии развития (гипоплазия, удвоение чашечно-лоханочной системы и др.);
- опорно-двигательной системы: деформации грудной клетки и позвоночника, симптом большого пальца и (или) симптом запястья, отношение размаха рук к росту более >1,03, дисплазия тазобедренных суставов, плоскостопие, гипермобильность суставов;
- глаз: миопия, эпикант, колобомы, птоз, прогрессирующая патология зрения;
- кожи: повышенная растяжимость кожи (от 2 до 3 см), грыжи.

Многие авторы отмечают повышение распространенности в популяции нарушений строения и метаболизма соединительной ткани в виде малых аномалий сердца. Пролапс митрального клапана и аномальные хорды встречаются в популяции с частотой 4–12 и 2–30% соответственно и являются фоном для развития осложнений — нарушений ритма и проводимости, недостаточности кровообращения, инфекционного эндокардита, тромбоэмболии сосудов головного мозга и внезапной смерти.

При НДСТ выявляют структурные изменения артерий и вен различной локализации и калибра, что может приводить к формированию аневризм артерий, варикозной болезни вен в молодом возрасте, нарушению функции сосудов, развитию серьезных гемодинамических сдвигов. Описан торако-диафрагмальный синдром при НДСТ, характеризующийся уменьшением объема грудной полости, редукцией сосудистого русла малого круга кровообращения, повышением давления в системе легочной артерии, сдавлением, смещением, ротацией крупных сосудов и сердца.

Нередко у пациентов с фенотипическими маркерами НДСТ выявляются стойкие проявления гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни, повышенной кровоточивости, гемоглобинопатии, тромбоцитопатии.

С целью подтверждения наличия синдрома НДСТ используется международная фенотипическая шкала M.G. Glesby (1989), включающая следующие критерии.

- Астенический тип конституции.
- Потеря нормальной осанки.
- Сколиоз позвоночника.
- Прямая спина.
- Килевидная деформация грудной клетки.
- Воронкообразная деформация грудной клетки.
- Арахнодактилия.
- Плоскостопие.
- Высокое арковидное нёбо.
- Гипермобильный суставной синдром.
- Повышенная растяжимость кожи.
- Множественные пигментные пятна на коже клетки.
- Положительный симптом запястья.
- Положительный симптом большого пальца.
- Миопия.
- Эктопия хрусталика.

Степень тяжести дисплазии соединительной ткани оценивается в баллах по фенотипическим признакам, характерным для НДСТ.

Эпикант — 2 балла, ямка на груди — 2,5, гипертелоризм глаз — 1, кифоз — 6, патология зрения — 4, сколиоз — 4, голубые склеры — 1, килевидная грудная клетка — 7, широкое переносье — 1, плоская грудная клетка — 2, седловидный нос — 2, астеническое телосложение — 1, оттопыренные уши — 1, грыжи — 3, приросшие мочки — 1, слабость мышц живота — 3, искривление носовой перегородки — 2, поперечная исчерченность — 3, высокое небо — 3, плоскостопие — 3,5, бледность кожи — 2, натоптыши — 1, повышенная растяжимость кожи — 3,5, неполная синдактилия I, II пальцев стопы — 3, кожа, как замша — 2, изогнутые ресницы — 1, нежная кожа — 2, сандалевидная щель — 2, выраженная венозность кожи — 3, *halus valgus* — 2, морщинистость кожи — 2, большая вытопка стопы — 3, пигментные пятна — 1, наличие рубчиков на коже — 2, выраженная гипермобильность суставов — 4, расширенные капилляры — 2, воронкообразная грудная клетка — 6, легкое возникновение синяков — 3 балла.

- I степень (вариант нормы) — сумма баллов меньше 12.
- II степень (умеренная) — от 12 до 23 баллов.
- III степень (тяжелая) — более 23 баллов.

Гипермобильность суставов проще всего оценить по критериям Бейтона. Проводятся последовательно следующие пять тестов с обеих сторон.

- Пассивное сгибание мизинца на 90° в обе стороны.
- Пассивное сгибание I пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.
- Переразгибание обоих локтевых суставов более чем на 10°.
- Переразгибание обоих коленных суставов более чем на 10°.
- При наклоне вперед при фиксированных коленных суставах плоскости ладоней пациентов полностью касаются пола.

Максимальная величина показателей по этим тестам 9 баллов. Показатель в 1 балл означает патологическое переразгибание сустава на одной стороне, показатель в 1–2 балла означает физиологический вариант нормы, 3–5 баллов расцениваются как умеренная гипермобильность, 6–9 баллов — выраженная гипермобильность суставов.

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Беременность является особым состоянием организма женщины, при котором количество фенотипических признаков синдрома ДСТ по мере увеличения срока беременности может увеличиваться в связи с возрастанием нагрузки на все системы и органы в процессе беременности.

Синдром Марфана относится к сравнительно редким заболеваниям, сочетание которых с беременностью может приводить к развитию фатальных осложнений. Этот синдром встречается примерно 1 случай на 100 000 населения, а значит, и вероятность столкнуться с ним во время беременности и тем более родов сводится к минимуму, поскольку частота самопроизвольных абортов и преждевременных родов у беременных с синдромом Марфана значительно выше по сравнению со здоровыми женщинами. Тем не менее во время беременности могут наблюдаться связанные с синдромом Марфана осложнения, в том числе смертельные. Частота самопроизвольных абортов и преждевременных родов у беременных с синдромом Марфана значительно выше

по сравнению со здоровыми женщинами. Беременность при синдроме Марфана опасна тем, что в III триместре беременности и послеродовом периоде резко увеличивается риск формирования аневризмы аорты, разрыва, расслоения уже существующей аневризмы аорты и возникновения септического эндокардита. Так, по данным B. Immer и соавт., из 36 беременных с синдромом Марфана расслоение аорты с летальным исходом произошло у 20 женщин, из которых 16 погибли во время беременности и в раннем послеродовом периоде, а 4 — в позднем послеродовом периоде. Все случаи расслоения аорты во время беременности заканчиваются летально. Данные осложнения связаны с увеличением объема циркулирующей крови, аортокавальной компрессией, а также гормональными изменениями на фоне врожденной аномалии коллагена. Важно отметить, что риск развития расслоения аорты возрастает пропорционально увеличению срока беременности. Поэтому перед беременностью и на ранних сроках необходимо проводить беседу с женщиной и ее семьей о возможных осложнениях, снижении продолжительности жизни, а также о риске наследования данного заболевания, который составляет 50%.

Для диагностики аневризмы аорты во время беременности наиболее информативно использовать эхокардиографию, которая позволяет определить размеры аорты. Ее необходимо проводить несколько раз: во время беременности, перед родами и в послеродовом периоде. Для диагностики расслоения аорты во время беременности можно использовать компьютерную и магнитно-резонансную томографию, позволяющие визуализировать тромбы, участки повреждения интимы, кровоизлияния в полость перикарда, а также эхокардиографию (трансторакальную и трансэзофагеальную).

Основными симптомами расслоения аорты являются боль в груди с иррадиацией в плечи, живот и спину. Наиболее частыми осложнениями являются кровотечения в перикард, средостение, полость сердца, окклюзия артерий (сонных, коронарных, подключичных, почечных и др.).

Всем беременным с синдромом Марфана профилактически назначают β-адреноблокаторы, уменьшающие сердечный выброс и прогрессирование дилатации аорты с риском ее расслоения. Однако следует помнить и о возможных побочных эффектах этих препаратов, влияющих на плод: задержка внутриутробного развития, брадикардия, гипогликемия и апноэ у новорожденного.

Лучшим методом родоразрешения у беременных с синдромом Марфана считается кесарево сечение, при котором можно минимизировать гемодинамические изменения. Роды через естественные

родовые пути возможны у женщин без выраженной патологии сердечно-сосудистой системы и при диаметре аорты, не превышающем 4 см. Беременность и роды у таких женщин проходят, как правило, без серьезных осложнений для матери и плода. Досрочное же родоразрешение показано при увеличении диаметра корня аорты более 5,5 см, даже при отсутствии каких-либо субъективных симптомов. Другим показанием к досрочному родоразрешению является аортальная недостаточность. Существует мнение, что у таких женщин следует производить хирургическую коррекцию аневризмы аорты во время беременности даже при отсутствии каких-либо угрожающих симптомов, поскольку при дилатированной аорте они могут появиться в любой момент.

Методом выбора при обезболивании родов у рожениц с синдромом Марфана следует считать эпидуральную аналгезию, которую необходимо проводить с началом родовой деятельности. Проводят постоянную эпидуральную аналгезию, которая характеризуется минимальными изменениями гемодинамики, в основном с уменьшением ударного выброса сердца. Во втором периоде необходимо полностью исключить потуги наложением акушерских щипцов.

Предоперационная подготовка перед плановой операцией кесарева сечения должна включать назначение β-адреноблокаторов и вазодилататоров. Методом выбора обезболивания при оперативном родоразрешении является эпидуральная анестезия.

Важно отметить, что риск расслоения аневризмы аорты сохраняется в течение нескольких недель после родов, поскольку уже в раннем послеродовом периоде может резко возрасти сердечный выброс за счет декомпрессии нижней полой вены и перераспределения крови.

Одной из причин смерти родильниц с синдромом Марфана может быть септический эндокардит. В связи с этим в послеродовом или в послеоперационном периоде необходима антибактериальная терапия.

В случае клинической смерти роженицы операцию кесарева сечения на фоне реанимационных мероприятий при жизнеспособном плоде безусловно следует проводить. Быстро предпринятое оперативное родоразрешение значительно увеличивает вероятность успеха проводимых реанимационных мероприятий. В литературе встречаются сообщения о проведении операции кесарева сечения после остановки кровообращения, когда реанимация оказалась неэффективной. Интерес представляет не сам факт операции, а то, что сразу же после извлечения плода удавалось восстановить сердечную деятельность

матери. Операция кесарева сечения, выполненная в агональном состоянии или даже после остановки кровообращения, позволяет в такой ситуации считать ее составной частью реанимационных мероприятий. Большинство детей, извлеченных в такой драматической ситуации, выживают даже через 20 мин после остановки кровообращения, когда реанимационный комплекс не сопровождался признаками адекватного мозгового кровотока.

Так же как и при синдроме Марфана, при синдроме Элерса–Данло в связи с аутосомно-доминантным типом наследования риск передачи заболевания плоду составляет 50%, поэтому на этапе планирования беременности необходимо генетическое консультирование. Для выявления передачи заболевания плоду используется генетический анализ мутаций.

Особенности течения беременности у больных с синдромом Элерса–Данло зависят от подтипа синдрома. Большинству женщин с сосудистым вариантом синдрома Элерса–Данло беременность противопоказана в связи с высокой вероятностью массивных кровотечений, инсультов, разрыва матки. При планировании беременности необходимо тщательное обследование с обязательным проведением магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Наиболее опасным в плане геморрагических осложнений является последний триместр беременности. Большую проблему у таких пациенток представляет также внезапный разрыв матки. Материнская летальность при синдроме Элерса–Данло составляет, по данным разных авторов, от 10 до 25%. Риск осложнений также чрезвычайно высок во время родов и в раннем послеродовом периоде. У таких женщин часто наблюдаются массивные ранние послеродовые кровотечения, в основе которых лежит нарушение структуры спиральных артерий матки. Единственным способом остановки подобных кровотечений является гистерэктомия.

Лечение геморрагических осложнений зависит от калибра сосуда и тяжести кровотечения. Как уже упоминалось, инвазивные методы диагностики и лечения таким беременным не показаны, так как часто приводят лишь к усугублению ситуации.

Ввиду небольшого количества наблюдений, описанных в литературе, не существует единой точки зрения относительно родоразрешения беременных с синдромом Элерса–Данло. С одной стороны, плановое кесарево сечение позволяет уменьшить риск осложнений, связанных с физической нагрузкой в родах (разрывы сосудов, инсульты) и маточными сокращениями (разрыв матки), а также обеспечить лучший

контроль гемостаза. Однако любое хирургическое вмешательство у таких больных сопряжено с высоким риском повреждения сосудов и массивного кровотечения, а также осложнениями послеоперационного периода в связи с плохой заживляемостью ран и формированием неполноценного рубца. По данным литературы, большинство авторов отдают предпочтение кесареву сечению. Длительность послеоперационного наблюдения в этом случае должна быть увеличена.

Системность поражения соединительной ткани при НДСТ не может не отразиться на течении беременности и родов. Состояние здоровья женщин репродуктивного возраста с НДСТ освещено в немногочисленных и противоречивых работах современной литературы.

Одним из возможных объяснений акушерских осложнений у женщин с НДСТ может служить эндокринный дисбаланс, установленный у подобной категории пациентов. В ряде работ показана распространенность нейроэндокринных расстройств в виде нарушений менструального цикла, высокой частоты предменструального синдрома, гипоэстрогенного гормонального фенотипа и овариальных дисфункций.

Такие проявления синдрома ДСТ, как патология сердечно-сосудистой системы, дефицит массы тела, деформация грудной клетки, патология позвоночника, варикозное расширение вен, плоскостопие и многие другие, оказывают негативное влияние на состояние здоровья беременных и могут приводить к аномалиям течения беременности и родов: чаще встречаются случаи преэклампсии и эклампсии, преждевременные роды, родовой травматизм (разрывы промежности и влагалища). У женщин с НДСТ отмечен больший объем кровопотери в родах по сравнению с общей популяцией.

У новорожденных более часто регистрируется задержка внутриутробного развития и хроническая гипоксия плода, втрое чаще рождаются недоношенные дети, выше процент новорожденных с патологическими состояниями. В структуре заболеваемости новорожденных преобладают ишемически-гипоксическое повреждение центральной нервной системы, несколько чаще встречаются врожденные пороки развития (крипторхизм, дисплазия тазобедренного сустава), также отмечается более низкая масса тела детей при рождении и более низкая оценка по шкале Апгар.

РАЗДЕЛ 6

ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИИ В АКУШЕРСТВЕ

Глава 20

Изменения в организме беременной с позиции анестезиолога-реаниматолога. Анестезия и плод

При анестезиологическом обеспечении в акушерстве следует помнить о физиологических изменениях, возникающих во время беременности, и о возможном влиянии средств, применяемых для анестезии, на плод и новорожденного. Изменения при нормально протекающей беременности затрагивают все системы организма, их описывают как системные адаптационные изменения (табл. 20-1). С одной стороны, ранние изменения происходят вследствие повышения метаболических потребностей, вызванных развитием плода и плаценты, а с другой — вследствие повышения уровня гормонов беременности: прогестерона и эстрогенов. Поздние изменения, развивающиеся во второй половине беременности, касаются в основном анатомии (следствие механического давления увеличивающейся в размерах матки).

Таблица 20-1. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при физиологически протекающей беременности

Показатель	Изменение
Объем циркулирующей крови	+35%
Объем плазмы	+45%
Объем эритроцитов	+20%
Сердечный выброс	+40%
Частота сердечных сокращений	+15%
Давление в бедренных венах	+15 мм рт.ст.
Сосудистое сопротивление	–15%
САД	–15 мм рт.ст.
АД систолическое	–0–15 мм рт.ст.
АД диастолическое	–10–20 мм рт.ст.
Центральное венозное давление	Без изменений
Интерстициальная жидкость	+1680 г
Амниотическая жидкость	+800 г
Общая прибавка массы тела	+12 500 г

Синдром аортокавальной компрессии достаточно часто возникает во время беременности. В горизонтальном положении на спине происходит сдавление беременной маткой нижней полой вены, аорты, в результате снижается венозный возврат. Сопровождается значительным снижением АД, головокружением, потерей сознания, ухудшением состояния плода. Следовательно, женщина в поздних сроках беременности не должна лежать на спине без смещения матки с крупных абдоминально-тазовых сосудов. Во время родов роженица периодически должна отдыхать на правом или левом боку. Во время кесарева сечения необходимо смещать матку влево путем подкладывания валика под правый бок и (или) наклона стола влево.

Ось сердца смещается и принимает горизонтальное положение. Возникают функциональные состояния: у 50% женщин может выслушиваться систолический шум над верхушкой сердца, у 12% — над легочной артерией, иногда выслушиваются дополнительные тоны, акцент II тона на аорте.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы имеют следующее значение для анестезиолога-реаниматолога.

- Развитие аортокавальной компрессии может привести к критическому снижению венозного возврата АД и плацентарного кровотока, особенно в условиях симпатической блокады на фоне регионарной анестезии.

- Увеличивается риск ранения вен эпидурального пространства при проведении пункции и катетеризации.
- В связи с расширением вен уменьшается объем эпидурального пространства и требуется меньшая доза местного анестетика (до 30%).
- У здоровой женщины кровопотеря до 1000 мл может протекать без развития шока. Обычная кровопотеря в родах через естественные родовые пути составляет 300–400 мл, при кесаревом сечении – 750–1000 мл, при этом кровопотеря частично компенсируется за счет так называемой аутотрансфузии из сокращающейся матки (300–500 мл).
- Высокий уровень гемоглобина (более 140 г/л) может свидетельствовать о преэклампсии или выраженной дегидратации.
- Сердечный выброс остается высоким в течение нескольких часов после родоразрешения, при заболеваниях сердца или легких может приводить к угрожающим состояниям.
- Высокое венозное давление относят к факторам риска тромбоэмболических осложнений.

Таблица 20-2. Изменения со стороны дыхательной системы при физиологически протекающей беременности

Показатель	Изменение
Минутная вентиляция легких	+50%
Альвеолярная вентиляция	+70%
Общий объем легких	+40%
Частота дыханий	+15%
Потребность в кислороде	+20%
Сопротивление дыхательных путей	–36%
Податливость легких	0
Податливость грудной стенки	–45%
Общая податливость	–30%
Остаточный объем	–20%
Общая емкость легких	–0–5%
Функциональная остаточная емкость	–20%
Артериальное pO_2	+10 torr
Артериальное pCO_2	–10 torr

Значение изменений в дыхательной системе для анестезиолога (табл. 20-2).

- Отечность слизистых оболочек верхних дыхательных путей и ригидность грудной клетки могут обусловить трудную интубацию трахеи.
- Слизистая оболочка верхних дыхательных путей легко травмируется и обильно кровоточит, поэтому интубацию через нос в акушерстве не используют.
- Необходимо применять эндотрахеальные трубки меньшего диаметра — № 6–7.
- Во время родов при выраженном болевом синдроме и беспокойстве вентиляция усиливается, возникают выраженная гипокапния и тяжелый алкалоз, вызывающие спазм сосудов плаценты и головного мозга, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево, гипоксию органов и тканей матери и плода; необходимо адекватное обезболивание.
- Низкий резерв кислорода приводит к быстрому развитию гипоксии, что диктует проведение преоксигенации перед интубацией трахеи 100% кислородом в течение 3 мин.
- При проведении ИВЛ у беременной женщины в III триместре требуются большие МОД и ЧД для достижения умеренной гипервентиляции.
- За счет гипервентиляции и низкой МАК при использовании ингаляционных анестетиков происходит более быстрая индукция анестезии.

Изменения нервной системы при физиологически протекающей беременности.

- Отмечается снижение возбудимости коры головного мозга.
- К концу беременности и к родам повышается деятельность подкорковых структур, ретикулярной формации ствола головного мозга, что подготовляет женщину к родам.
- В ранние сроки беременности изменяется работа вегетативной нервной системы, появляется склонность к ваготонии. Данное состояние определяет клинические симптомы: слюнотечение, тошнота, изменение вкуса и обоняния.
- Увеличивается уровень β-эндорфина до 30%, что способствует повышению порога болевой чувствительности.
- Уменьшается объем эпидурального пространства, необходимо использовать меньший объем местного анестетика.

Изменения деятельности печени при физиологически протекающей беременности.

- Увеличивается печеночный кровоток.
- Нагрузка и основная функция возрастают без гистологических изменений.
- Увеличивается содержание гликогена в печени.
- Развивается относительная гипопротеинемия, гипоальбуминемия, что может привести к увеличению свободной фракции некоторых лекарств (бупивакаин, тиопентал натрия).
- Увеличивается активность ЛДГ, ЩФ, возрастает уровень холестерина в крови.
- Снижен уровень холинэстеразы.
- Прогестерон оказывает релаксирующее влияние на сфинктер желчного пузыря.
- Возникает склонность к холестазу (холестатический гепатоз).
- Происходит более быстрая биотрансформация ряда лекарственных веществ.

Изменения работы почек и мочевыводящих путей при физиологически протекающей беременности.

- Увеличивается почечный кровоток и клубочковая фильтрация на 40%.
- Канальцевая реабсорбция не изменяется.
- Увеличивается осмотический клиренс до 500–700 мл/мин.
- Дополнительно ежедневно фильтруется 100 л жидкости.
- Диурез возрастает до 2000 мл к 32 нед и снижается к концу беременности до 1200 мл.
- Снижается уровень мочевой кислоты и креатинина.
- Развивается ортостатическая протеинурия (до 300 мг/сут) и глюкозурия (1–10 г/сут).
- За счет влияния прогестерона (релаксирующий эффект) снижается тонус мочеточников, лоханок, увеличивается емкость мочевых путей.
- Существует высокий риск развития МКБ и гестационного пиелонефрита.

Изменения системы гемостаза при физиологически протекающей беременности.

- Рост ряда факторов свертывания (фибриноген, факторы VII, VIII, IX, X, XII), уровня D-димера.
- Снижение уровня физиологических антикоагулянтов: антитромбина III, протеинов С и S.
- Снижение активности фибринолиза: увеличение уровня активированного тромбином ингибитора фибринолиза до 7,6–13,5 мкг/мл

к 35–36 нед, увеличение уровней ингибиторов активатора плазминогена (PAI-1 и PAI-2).

- Дополнительная активация как системы гемостаза, так и фибринолиза в родах.
- Состояние гиперкоагуляции (сохраняется как минимум до 6 нед после родов).
- Высокий риск тромбоэмболических осложнений (илеофеморальный тромбоз). К факторам риска относят возраст, ожирение, множественные беременности, оперативное родоразрешение. Согласно полученным данным, больные, которым операция была сделана под регионарной анестезией (РА), имеют более низкий уровень тромбоэмболических осложнений, нежели при применении общей анестезии (ОА). Это объясняют увеличением кровотока нижних конечностей под влиянием РА.

Изменения органов желудочно-кишечного тракта при физиологически протекающей беременности.

- Увеличивается аппетит в первые месяцы, могут возникнуть вкусовые извращения или прихоти.
- Повышается внутрибрюшное давление.
- Изменяется секреторная функция желудка, снижается pH желудочного сока до 2,5 у 25–60%.
- Желудок смещается кверху и кзади, снижается его тонус, затрудняется эвакуация пищи.
- Может увеличиваться внутрижелудочное давление до 40 см вод.ст.
- Развивается гипотония нижнего отдела кишечника (запоры, геморрой).
- Увеличивается всасывание в кишечнике микроэлементов, воды, питательных веществ.
- Снижается тонус эзофагального сфинктера, изжога возникает у 70% беременных.

Значение изменений желудочно-кишечного тракта для анестезиолога.

- Все беременные представляют группу риска по развитию аспирационного синдрома. Необходима быстрая индукция, нельзя проводить принудительную масочную вентиляцию, следует выполнять быструю интубацию трахеи и герметизацию манжетой.
- Наркотические анальгетики замедляют эвакуацию пищи, а холиноблокаторы (атропин) снижают тонус эзофагального сфинктера.
- Кислотность и объем желудочного содержимого должны быть снижены фармакологическим путем: пероральное использование

антацидов, например цитрата натрия, за 20–30 мин перед индукцией в ОА, назначение блокатора H_2-рецепторов гистамина (ранитидин) и (или) блокаторов H+/K+-АТФазы (омепразол) на ночь и утром в день родоразрешения для снижения секреции соляной кислоты; использование метоклопрамида 10 мг в/в за 15–30 мин до индукции для усиления эвакуации содержимого желудка и повышения тонуса нижнего пищеводного сфинктера.

- Опасность аспирации исчезает при использовании регионарных методик анестезии. Седация, используемая при РА, увеличивает риск аспирации. Во время ингаляционной анестезии обязательной остается защита дыхательных путей эндотрахеальной трубкой с раздутой манжетой. Эндотрахеальная трубка вводится сразу после потери сознания при индукции в анестезию. Необходимо соблюдение следующих условий:
  - положение на спине с боковым наклоном для снижения риска повышения внутрижелудочного давления;
  - преоксигенация перед индукцией, не вентилировать с высоким положительным давлением, чтобы не переразду вать желудок и не создавать, таким образом, условия для регургитации;
  - прием Селлика (следует продолжать до тех пор, пока не будет установлена интубационная трубка).

Метаболизм

Во время беременности происходит активизация всех метаболических процессов (обмен белков, жиров, углеводов) для обеспечения растущих потребностей плода, плаценты, матки, а также базального уровня метаболизма матери. Начиная с 15 нед уровень глюкозы у беременных после ночного голодания значительно ниже, чем у небеременных женщин. Оптимальный для беременных уровень глюкозы 4,4–5,5 ммоль/л (80–100 мг/дл). У беременных гипогликемией считают содержание глюкозы в крови уже ниже 3,3 ммоль/л (60 мг/дл). Гипогликемия стимулирует высвобождение глюкагона, кортизола и, что важно, катехоламинов. При проведении анестезии компенсаторные механизмы, такие как выброс адреналина, заблокированы. Вегетативные реакции (гипотензия и тахикардия) в условиях высокого спинального блока или глубокой анестезии могут маскировать гипогликемию.

Анестезия и плод

Безопасность и здоровье плода в первую очередь зависят от состояния плацентарного кровотока. К сроку родов плацентарный кровоток

достигает максимума. Плацентарные сосуды не имеют механизмов ауторегуляции и формируют систему циркуляции низкого давления с высоким уровнем кровотока, который практически полностью зависит от сердечного выброса матери.

Анестезия оказывает влияние на плод несколькими путями, изменяя сердечный выброс, артериальное давление (возможно развитие синдрома АКК), газы крови в результате ИВЛ. Эти факторы, равно как и влияние лекарств, изменяют плацентарную перфузию и прямо влияют на плод. Лекарства, легко проникающие через плаценту путем пассивной диффузии, являются веществами с небольшим молекулярным весом, хорошо растворимы в липидах и слабо ионизированы при нормальных значениях pH. Таким образом, все анестетические препараты, так или иначе влияющие на ЦНС матери, будут также легко проникать через плаценту и влиять на мозг плода. Высокоионизированные, преимущественно водорастворимые препараты, как, например, миорелаксанты, проникают через плаценту медленно. Клинически их перенос не имеет никакого значения при применении обычных доз. Препараты, значительная часть которых связана с белком, как, например, местные анестетики, также проникают через плаценту. Однако в ситуации, когда протеины плазмы насыщены местными анестетиками, уровень свободной, несвязанной фракции резко возрастает при применении повторных доз. При этом плацентарная диффузия может быть довольно значительной.

Влияние анестетиков на плод наиболее выражено в первые несколько недель беременности после имплантации. На 2–10-й неделе эмбриогенеза, когда начинается органогенез, лекарственные средства могут оказывать выраженное тератогенное действие. Даже к концу I триместра, когда дифференциация органов практически завершена и врожденные аномалии весьма маловероятны, смерть плода и спонтанный аборт все еще являются реальной угрозой. Считают, что смерть плода наступает примерно у 3% беременных, подвергающихся лапароскопии по тем или иным причинам. При ретроспективном изучении 50 000 беременностей обнаружены некоторые препараты, обладающие тератогенными свойствами: талидомид (седативное) и цитостатики. Лекарства, которым приписывают тератогенное действие, — алкоголь, фенитоин, литий и препараты хинина. Препараты, находящиеся под подозрением, — барбитураты, фенотиазины, диазепам, дифенгидрамин, хроническое воздействие малых доз закиси азота. В последнее время к списку тератогенных лекарств присоединились такие препараты, как варфарин (аномалии костного скелета),

гипотензивные препараты группы аналаприла, тетрациклин, синтетические прогестагены.

Предродовая подготовка и оценка состояния беременной

Все женщины, поступающие в родильное отделение, являются потенциальными кандидатами на проведение анестезии как при самостоятельных, оперативных родах, так и в послеродовом периоде.

Меры по снижению кислотности желудочного содержимого служат важной частью предоперационной подготовки. Известно, что даже при наличии аспирации снижение кислотности и объема желудочного содержимого позволяют существенно снизить летальность. В эксперименте показано, что пороговыми значениями для развития синдрома Мендельсона является pH желудочного содержимого >2,5, а его объем <0,4 мл/кг. При аспирации содержимого в меньшем объеме и более низкой кислотности летальность резко снижается.

Существует ряд мер, позволяющих добиться необходимых значений желудочного содержимого.

- Ограничение в диете. Как правило, во время родов рекомендуют пить небольшое количество воды со льдом, но прием пищи не разрешают.
- Ощелачивание желудочного содержимого. Применение блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов позволяет снизить как кислотность, так и объем желудочного содержимого.
- Как исключительную меру можно применять аспирацию желудочного содержимого толстым зондом или опорожнение желудка при помощи рвотных средств типа апоморфина. По очевидным причинам популярность этих методик невелика, применяются они исключительно редко.

Перечень лабораторно-инструментального обследования, к которому необходимо стремиться при преэклампсии, включая HELLP-синдром.

- Общий анализ крови, включая тромбоциты, ВСК, гематокрит.
- Общий анализ мочи (оценка протеинурии).
- Гемостазиограмма, включая тесты паракоагуляции.
- Общий белок и его фракции, билирубин, мочевина, креатинин, глюкоза плазмы крови.
- Электролиты: натрий, калий, хлор, кальций, магний.
- АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, КФК.
- Осмоляльность и КОД плазмы крови.
- Показатели КОС и газов крови.

- Определение наличия свободного гемоглобина в плазме крови.
- ЭКГ.
- Контроль ЦВД (по показаниям).
- При эклампсии консультация окулиста и невропатолога по показаниям, при необходимости люмбальная пункция, магнитно-резонансная томография головного мозга и транскраниальная допплерометрия сосудов мозга.

Анестезиологическое обеспечение в акушерстве условно включает пять разделов.

- Обезболивание самопроизвольных родов:
  - а) у здоровой беременной с физиологическим течением беременности;
  - б) у беременной с экстрагенитальной патологией;
  - в) у беременной с преэклампсией.

Вероятность развития аномалий родовой деятельности увеличивается от группы *а* к группе *в*, т.е. число физиологических родов уменьшается, в связи с чем формируется следующий раздел.

- Обезболивание родов через естественные родовые пути у беременных с аномалиями родовой деятельности, подлежащими лечению.

Чаще всего применяют эпидуральную анальгезию (анестезию), способствующую нормализации родовой деятельности. Иногда при слабости родовой деятельности и (или) внутриутробной гипоксии плода во втором периоде родов, когда возможность кесарева сечения упущена, показано наложение акушерских щипцов, что требует анестезиологического обеспечения.

Аномалии родовой деятельности наиболее часто развиваются у беременных с отягощенным акушерским анамнезом, экстрагенитальной патологией, преэклампсией, при хронической гипоксии плода, в таких случаях целесообразно родоразрешение путем кесарева сечения. Также развитие аномалий родовой деятельности может быть следствием неправильной тактики ведения родов (неоднократное, бессистемное использование окситотических средств). Передозировка этих средств может привести к гипоксии и даже гибели плода. Следует помнить, что при дискоординации родовой деятельности и гипертензии противопоказано применение ганглиоблокаторов, вызывающих гипотонию матки и способствующих развитию ишемических повреждений нейронов мозга у плода. Дискоординация родовой деятельности приводит к таким осложнениям, как разрыв матки, эмболия околоплодными водами и отслойка плаценты, которые сопровождаются коагулопатическим кровотечением.

• Анестезиологическое обеспечение операции кесарева сечения.

Такие ситуации, как ручное обследование полости матки, ручное отделение (выделение) последа, восстановление промежности и прерывание беременности, объединяет то, что при их анестезиологическом обеспечении не стоит задача исключения вредного влияния лекарственных средств на плод. В связи с этим следующим разделом анестезии в акушерстве будет.

• Анестезиологическое обеспечение малых акушерских операций у беременных (родильниц).

Беременным женщинам, а также родильницам может потребоваться хирургическая операция по поводу заболеваний, не связанных с беременностью. Поэтому последним разделом анестезии в акушерстве является.

• Анестезиологическое обеспечение хирургических вмешательств, не связанных с беременностью.

Уникальность физиологически протекающей беременности состоит в том, что она сочетает в себе синдромы адаптации (общий адаптационный синдром) как физиологического процесса и дезадаптации ввиду того, что протекает на высоком, не свойственном здоровому взрослому человеку уровне реагирования жизненно важных органов и систем. Чем выше степень функциональных расстройств, тем значительнее риск осложнений беременности, родов и их анестезиологического обеспечения вследствие преобладания процесса дезадаптации. Известно, что более 70% беременных являются симпатотониками (дисфункция автономной нервной системы). Наличие экстрагенитальной патологии (чаще со стороны ССС) и (или) преэклампсии способствует прогрессированию симпатикотонии до 80%. Болевой синдром в родах, особенно выраженный, замыкает «порочный круг» отрицательного влияния симпатикотонии на формирование компенсированной метаболической реакции организма роженицы и плода на процесс родов, переводя ее в декомпенсированную (развитие осложнений). В частности, избыточное освобождение катехоламинов через стимуляцию β_2-адренорецепторов может уменьшать частоту и силу схваток, замедляя процесс родов. Увеличение ОПСС вследствие гиперкатехоламинемии (стимуляция α-адренорецепторов) значительно уменьшает маточно-плацентарный кровоток, что из-за гипоксии ведет к увеличению трансплацентарной проницаемости и прогрессированию повреждения эндотелия. Симпатикотония — база для развития в родах преобладания скорости увеличения потребности тканей в O_2 над возможностями увеличения его доставки. Следовательно, по

мере нарастания симпатикотонии увеличиваются показания к применению для обезболивания родов регионарных методов аналгезии (анестезии) и препаратов с неопиатной анальгетической активностью, реализуемой через воздействие на вегетативный компонент боли (центральные α-адренопозитивные средства).

В то же время следует помнить, что преэклампсия является синдромом системной воспалительной реакции, которая, будучи неспецифической, сопровождается неспецифическим синдромом ишемии (реперфузии), в данном случае — плаценты. На I стадии преэклампсии отмечается неспособность фетальных цитотрофобластов к инвазии и ремоделированию спиральных артерий плаценты, таким образом, нарушается важный механизм увеличения плацентарного кровотока. Вышеупомянутый механизм вызывает плацентарную ишемию, которая в свою очередь служит триггером II стадии преэклампсии, проявляющейся клиническими симптомами. Хорошие результаты применения антагонистов кальция, по-видимому, связаны не столько с действием препаратов на гладкую мускулатуру кровеносных сосудов, сколько с предотвращением кальциевого механизма повреждения клеток (устранение дисфункции универсального вторичного мессенджера кальция) и снижением активности фагоцитов. Дисфункция вторичного мессенджера кальция и генерализованное повреждение эндотелия иной природы (дисрегуляция синтеза цитокинов, простагландинов и т.д.) создают анатомическое препятствие увеличению доставки O_2, адекватному возрастающим в родах потребностям. Следовательно, помимо симпатикотонии степень выраженности синдрома ишемии плаценты также определяет характер метаболической реакции роженицы и плода (новорожденного) на процесс родов. Таким образом, эндотелиальная недостаточность и сосудистая недостаточность плаценты диктуют необходимость применения с целью обезболивания родов препаратов с неопиатной анальгетической активностью, реализуемой через повышение устойчивости тканей к гипоксии (антагонисты кальция, β-адреноблокаторы).

Тяжелая преэклампсия, в патогенезе которой помимо дисрегуляции синтеза цитокинов большую роль играют медиаторы боли и воспаления, активируемые фактором Хагемана, является ССВР — неспецифической реакцией организма, при которой интенсивность метаболизма достигает такого уровня, какой организм не в состоянии обеспечить (критический уровень DO_2 при высокой потребности в нем). Наличие ССВР обосновывает применение в качестве подкомпонента аналгезии мер и препаратов с системным противовоспалительным

действием — ингибиторов кининогенеза. Эти препараты особенно эффективны для профилактики клинических проявлений второй «медиаторной волны» ССВР в ответ на повреждение тканей (кесарево сечение, обширная травма тканей в родах). В малых плазменных концентрациях, создаваемых при эпидуральном введении, местные анестетики проявляют системное противовоспалительное действие: тормозят избыточную активацию полиморфно-ядерных гранулоцитов, их адгезию к эндотелиальным клеткам, а также угнетают высвобождение гистамина, ограничивая микрососудистую проницаемость, и существенно снижают экссудацию плазменных компонентов. Местные анестетики блокируют высвобождение лейкотриенов, в частности лейкотриена В4, образующегося в полиморфно-ядерных нейтрофилах и моноцитах и являющегося мощным стимулятором их активности. Применение упреждающей эпидуральной аналгезии у беременных с преэклампсией обосновано системным противовоспалительным действием местных анестетиков, спазмолитическим, антигипертензивным и другими положительными эффектами эпидуральной анестезии.

Таким образом, изменения функционального состояния организма женщины и плода на беременность и роды соответствуют формированию общего адаптационного синдрома (компенсированной метаболической реакции организма). «Поломка» неспецифических звеньев формирования этого синдрома (декомпенсированная метаболическая реакция): дисфункция автономной нервной системы, синдром ишемии (реперфузии) и ССВР ведет к развитию (преобладанию) процесса дезадаптации, т.е. может сопровождаться серьезными осложнениями. Предлагаемый алгоритм анестезиологического обеспечения родов предусматривает дифференцированное воздействие на дисфункцию неспецифических звеньев формирования общего адаптационного синдрома, в зависимости от последовательности их развития и степени выраженности, с целью профилактики развития этих осложнений (рис. 20-1).

Обезболивание родов

(++) Опиоиды – Эпидуральная аналгезия (++)
Увеличение симпатического тонуса, прогрессирование плацентарной недостаточности, преэклампсии

↓

(+) Опиоиды – Эпидуральная аналгезия (+++)
в сочетании с препаратами с неопиатной аналгетической активностью:
снижающими активность САС,
повышающими устойчивость тканей к гипоксии,
тормозящими активность медиаторов боли и воспаления.

Анестезиологическое пособие при операции кесарева сечения

↓

(+) Общая анестезия Регионарные методы (++)

Анестезиологическое пособие при операции кесарева сечения у беременных с симпатикотонией, плацентарной недостаточностью, преэклампсией

↓

(+) Общая анестезия Регионарные методы (++)
с применением препаратов, уменьшающих активность САС,
повышающих устойчивость тканей к гипоксии,
тормозящих активность медиаторов боли и воспаления.

Анестезиологическое пособие при операции кесарева сечения у беременных с максимально выраженной симпатикотонией, тяжелой преэклампсией

↓

Упреждающая эпидуральная блокада
Сбалансированная многокомпонентная анестезия на основе регионарных блокад с применением препаратов,
уменьшающих активность САС,
повышающих устойчивость тканей к гипоксии,
тормозящих активность медиаторов боли и воспаления.
+ – показания

Рис. 20-1. Алгоритм анестезиологического обеспечения родов

Глава 21

Обезболивание самопроизвольных родов

К факторам, влияющим на болевые ощущения в родах, относят интенсивность и длительность схваток; степень и скорость раскрытия шейки матки; растяжение перинеальных тканей; возраст, предыдущие роды, общее медицинское состояние пациентки; соответствие размеров плода размерам костного таза и родового канала.

Показанием к обезболиванию родов служит выраженная боль при установившейся родовой деятельности (регулярных схватках). Факт выраженной боли — определяющий для начала обезболивания.

Влияние чрезмерной боли в родах на состояние матери:

- одно из самых ярких отрицательных ощущений в жизни;
- психоэмоциональное напряжение, страх, чувство беспомощности;
- неадекватное поведение в родах;
- дополнительная травма родовых путей;
- негативное отношение к персоналу и его рекомендациям;
- длительная послеродовая депрессия (до 22% — посттравматический стресс);
- необоснованное требование операции при последующих родах;

- формирование патологической боязни родов (токофобия – 6–10%).

Все существующие методы обезболивания родов делятся на медикаментозные и немедикаментозные. К немедикаментозным относятся психопрофилактика, гипноз, акупунктура, массаж, гимнастика и роды в воде. Данные методы уступают по эффективности медикаментозным.

Среди медикаментозных методов следует отметить использование ингаляционных анестетиков (закись азота, трилен, энфлюран, севофлюран), которые требуют сложного оборудования и связаны с нарушением сознания у пациентки, наркотических анальгетиков (промедол▲, морфин фентанил, суфентанил▲), вызывающих депрессию ЦНС и дыхания у новорожденных, а также ненаркотических анальгетиков, эффективность которых достаточно низкая. В последнее время широко обсуждается вопрос о полном отказе от внутримышечного введения опиоидов. С точки зрения фармакокинетики и фармакодинамики этот путь введения считается нецелесообразным в связи с неуправляемостью. Наиболее распространенным опиоидом, применяемым в нашей стране для обезболивания родов, является промедол▲. Его вводят при установившейся родовой деятельности и открытии шейки матки на 2–4 см. Применение наркотических анальгетиков в латентную или в начале активной фазы родов может ослабить сокращение матки. В то же время обезболивание промедолом▲ при устоявшейся родовой деятельности способствует устранению дискоординации родовой деятельности вследствие уменьшения освобождения адреналина. Введение промедола▲ следует прекратить за 3–4 ч до момента родов. Возможность его применения за 1–3 ч до родов необходимо согласовывать с неонатологом, так как период полувыведения промедола у плода составляет 16 ч: опасность депрессии ЦНС и дыхания у новорожденного. Следует отметить, что агонисты-антагонисты опиатных рецепторов и трамадол не имеют преимуществ перед агонистами, так как тоже способны угнетать дыхание и функцию ЦНС, но ввиду специфики механизма действия и состояния внутриутробного плода степень угнетения непредсказуема. Используемая в некоторых клиниках методика контролируемой пациенткой аналгезии внутривенными наркотическими анальгетиками требует применения препаратов с коротким периодом полувыведения, наиболее перспективным считается ремифентанил[R], который не зарегистрирован для применения в России.

Особое место среди методов обезболивания родов занимает регионарная анестезия. В мировой практике частота обезболивания родов с использованием регионарной анестезии в настоящее время достигает 70–90%. Столь широкое применение эпидуральной аналгезии в первую очередь связано с тем, что, по данным метаанализов Cochrane Database, она превосходит по эффективности прочие методы обезболивания родов.

Эпидуральная аналгезия

Техника катетеризации эпидурального пространства описана во многих руководствах. Могут быть использованы растворы лидокаина (0,5–1–2%), бупивакаина (0,125–0,25–0,5%) или ропивокаина (0,1–0,2%). Сравнительные исследования применения различных местных анестетиков в родах не выявили каких-либо различий в оценке новорожденных по шкале Апгар, показателям кислотно-основного состояния и нейропсихического статуса. Следует отметить, что применение бупивакаина в концентрации 0,25–0,5% может вызывать высокую степень моторного блока, который сопровождается увеличением частоты наложения акушерских щипцов в 5 раз и заднего затылочного предлежания в 3 раза. Общая тенденция в акушерской анестезиологии — применять наименьшую концентрацию местного анестетика с целью минимизации моторного блока, но с сохранением эффективной аналгезии. Применение местных анестетиков в малых концентрациях может привести к недостаточной аналгезии (чаще у симпатотоников). Комбинация местных анестетиков с фентанилом (50–100 мкг) и (или) центральным α-агонистом клонидином (50–150 мкг) улучшает качество аналгезии, способствует уменьшению дозы и частоты побочных эффектов.

Более новое направление в обезболивании родов — применение длительной инфузии местного анестетика с фентанилом. Обычно вводят 0,125% раствор бупивакаина или 0,1–0,2% раствор ропивокаина с фентанилом, скорость инфузии — 5–15 мл/ч. В последнее время появились модификации эпидуральной аналгезии в родах. К ним относятся эпидуральная аналгезия, контролируемая пациентом, и комбинированная спинально-эпидуральная аналгезия (КСЭА). В первом случае эпидуральный катетер соединяется со специальным устройством, которое при нажатии кнопки вводит больному заранее запрограммированную дозу препарата. Такой вид обезболивания позволяет пациенту контролировать свои болевые ощущения и, по предварительным данным, является более эффективным, чем простая эпидуральная

аналгезия. При применении КСЭА после идентификации эпидурального пространства специальной иглой Туохи производят спинальную инъекцию небольшого объема местного анестетика либо прямо через иглу, либо через ее боковой канал. Это позволяет достичь практически мгновенной аналгезии с минимальным моторным блоком. После чего вводят обычный эпидуральный катетер и аналгезия продолжается в обычном режиме. Предварительные данные показывают, что при использовании данной методики повышается риск асептического перидурита. Некоторые авторы полагают, что КСЭА имеет преимущество в некоторых группах рожениц, когда необходимо быстрое обезболивание для оценки прогресса родов и установления доверия между пациенткой и анестезиологом. К таким группам относят, например, очень молодых рожениц или рожениц с наркоманиями, где быстрое обезболивание помогает завоевать доверие пациентки и позволяет провести роды с минимальными последствиями.

Показания к эпидуральной аналгезии.

- Неэффективность других методов обезболивания.
- Преэклампсия и артериальная гипертензия.
- Беременные с экстрагенитальной патологией.
- Дискоординация родовой деятельности.
- Многоплодная беременность и тазовые предлежания плода.
- Родоразрешение путем наложения акушерских щипцов.

Для обезболивания первого периода родов необходима сенсорная блокада на уровне T10–L1. Во втором периоде родов блокада должна распространяться на дерматомы S2–4. Пункцию и катетеризацию эпидурального пространства для обезболивания родов выполняют на уровне L2–3–4.

Местные анестетики можно вводить в эпидуральное пространство только при установившейся активной родовой деятельности. Аналгезию начинают после инфузионной нагрузки 500–1000 мл растворов, не содержащих глюкозу, и введения тест-дозы (2% лидокаин 4 мл) для исключения субарахноидального или внутрисосудистого расположения катетера. Доказано преимущество коллоидных препаратов в профилактике гипотензии. Мониторинг витальных функций проводят ежеминутно в первые 5 мин, затем каждые 5 мин в течение 20 мин и, наконец, каждые 15 мин. Продолжают эпидуральную аналгезию либо болюсами по требованию обезболивания, либо проводят постоянную эпидуральную инфузию.

Относительными противопоказаниями для эпидуральной аналгезии являются анатомические и технические трудности для выполнения

манипуляции, некоторые неврологические заболевания (в последнее время перечень неврологических заболеваний значительно сократился), гиповолемия, лечение антикоагулянтами.

Абсолютные противопоказания.

- Отказ пациентки.
- Отсутствие квалифицированного анестезиологического персонала и оборудования для мониторинга.
- Наличие инфекции в области предполагаемой пункции.
- Предродовое кровотечение.
- Опухоль в месте предполагаемой пункции.
- Объемные внутричерепные процессы.
- Выраженные аномалии позвоночника.
- Выраженный аортальный стеноз.

Прием беременной малых доз аспирина не является противопоказанием для эпидуральной аналгезии. Профилактическое применение гепарина прекращают за 6 ч до эпидуральной аналгезии. Выполнение аналгезии возможно при нормальных показателях протромбинового времени и АЧТВ. При количестве тромбоцитов более 100×10^3/мл проведение эпидуральной аналгезии безопасно без выполнения коагуляционных тестов. При количестве тромбоцитов $50–100\times10^3$/мл необходим контроль гемостазиограммы с целью исключения ДВС-синдрома (в случае нормальных результатов аналгезия не противопоказана). При количестве тромбоцитов 50×10^3/мл эпидуральная аналгезия противопоказана. Ряд авторов считают, что роды через естественные родовые пути после операции кесарева сечения в нижнем сегменте матки в настоящее время не являются противопоказанием к регионарной анестезии. Мнение о том, что регионарная анестезия может маскировать боль, обусловленную разрывом матки по рубцу, признано ошибочным, так как такой разрыв часто происходит безболезненно даже в отсутствие анестезии. Наиболее достоверный симптом разрыва матки не боль, а изменения тонуса и характера сокращений матки.

Проблемы эпидуральной аналгезии в родах

Трудность (невозможность) катетеризации эпидурального пространства возникает в 10% случаев.

Пункция вены происходит примерно в 3% случаев. Случайное внутрисосудистое введение местного анестетика может привести к жизнеугрожающим осложнениям, включая судороги и остановку сердца. Все методы идентификации катетеризации сосуда часто дают ложноположительный или ложноотрицательный результат. Применение

местных анестетиков малой концентрации и медленная скорость введения увеличивают вероятность выявления внутрисосудистого их введения до того, как разовьются катастрофические последствия.

Пункция твердой мозговой оболочки происходит приблизительно в 0,01–1% случаев. Около 20% этих осложнений в момент выполнения манипуляции не распознаются, опасность — тотальный спинальный блок. Непреднамеренное попадание иглы или катетера в просвет сосуда или субарахноидальное пространство возможно даже в том случае, когда при аспирационной пробе не получают кровь или цереброспинальную жидкость.

Неполный «блок» получают в 1% случаев, он обусловлен недостаточной дозой анестетика, односторонним его распространением, субдуральным введением катетера, наличием спаек в эпидуральном пространстве.

Повторные манипуляции производят приблизительно в 5% случаев. Причины: попадание в вену, смещение катетера, неполный «блок», пункция твердой мозговой оболочки.

Токсическое действие острой или кумулятивной передозировки местного анестетика встречается редко. Ранние признаки — головокружение и покалывания вокруг рта. Были сообщения о развитии судорог и остановке кровообращения.

Гипотензия развивается примерно в 5% случаев, наиболее вероятная причина — вегетативная блокада на фоне синдрома аортокавальной компрессии.

Чрезмерный моторный «блок» является нежелательным эффектом эпидуральной аналгезии в родах, его развитие зависит от дозы анестетика.

Инфекционные осложнения встречаются редко при соблюдении правил асептики. Единичные сообщения об эпидуральных абсцессах подчеркивают важность проблемы (асептика и антисептика) и необходимость постнатального наблюдения.

Задержка мочи во время родов возможна и без применения эпидуральной аналгезии.

Тошнота и рвота не являются спутниками эпидуральной аналгезии.

Боль в спине, вопреки распространенному мнению, не является осложнением эпидуральной аналгезии.

Дистресс новорожденных не возникает при правильно проведенной эпидуральной аналгезии, улучшающей плацентарный кровоток.

Затянувшиеся роды — увеличение риска оперативного родоразрешения. Правильно выполненная эпидуральная аналгезия не увеличивает риск оперативного родоразрешения. Доказано, что эпидуральная аналгезия в родах не сопровождается дискоординацией родовой деятельности или увеличением частоты кесаревых сечений, но продлевает второй период родов.

Неврологические осложнения чаще обусловлены акушерскими причинами. Неврологический дефицит, связанный с эпидуральной аналгезией, включает: сдавление спинного мозга гематомой или абсцессом (могут возникать у рожениц спонтанно и без проведения эпидуральной аналгезии), повреждение спинного мозга или нерва иглой или введенным воздухом, нейротоксичность препаратов, умышленно или случайно введенных в эпидуральное пространство.

Внимательная оценка состояния женщины до и после проведения эпидуральной аналгезии, тщательное выполнение манипуляции – ключевые моменты в профилактике и своевременной правильной диагностике осложнений. Отсутствие или неадекватность информированного согласия беременной на проведение аналгезии (анестезии) являются частыми причинами жалоб.

Обезболивание родов через естественные родовые пути при аномалиях родовой деятельности

Адекватное обезболивание родов, сопровождающихся аномалиями родовой деятельности, может ускорить открытие шейки матки в 1,5–3 раза, т.е. устранить дискоординицию родовой деятельности вследствие уменьшения выброса катехоламинов и нормализации маточного кровотока. В связи с этим принципы (методики) обезболивания родов с акцентом на эпидуральную аналгезию, изложенные выше, сохраняют актуальность и для этой категории беременных. В зависимости от степени выраженности симпатикотонии и плацентарной недостаточности (преэклампсии) предпочтение отдают методикам, включающим клонидин, β-адреноблокаторы и антагонисты кальция.

Известно, что антагонисты кальция обладают противоишемическим, токолитическим, умеренными анальгетическим, седативным и слабым миоплегическим свойствами.

Показания к их назначению.

- Преждевременные роды.
- Чрезмерная родовая деятельность с целью уменьшения гипертонуса миометрия.

- Дискоординация родовой деятельности (схватки неправильной формы, нарушения их ритма) для нормализации тонуса матки.
- Внутриутробная гипоксия плода, обусловленная аномалиями родовой деятельности, — внутриутробная «реанимация».
- Подготовка к родам при отсутствии биологической готовности и патологическом прелиминарном периоде.

Противопоказания: для всех антагонистов кальция — артериальная гипотензия; для изоптина и дилтиазема — синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II и III степени, выраженная дисфункция левого желудочка, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта с антеградным проведением импульса по дополнительным путям. Основными противопоказаниями для назначения нифедипина и других производных дигидропиридина являются тяжелый аортальный стеноз и обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии. Необходима осторожность при применении на фоне лечения празозином, эуфиллином, магния сульфатом, β-адреноблокаторами, особенно при их внутривенном введении.

Включение в вышеуказанные схемы у здоровых беременных, беременных с преэклампсией, с гипокинетическим типом гемодинамики нифедипина (10 мг под язык, трансбукально или внутрь), помимо усиления аналгезии, сопровождается увеличением УИ, СИ и уменьшением ОПСС (при отсутствии гиповолемии), благоприятными изменениями кардиотокографических параметров плода, что позволяет расценивать применение препаратов как интранатальную его защиту от гипоксии. Беременным с гипер- и эукинетическим типами гемодинамики показано применение верапамила или анаприлина, в зависимости от вида аномалии родовой деятельности. Анаприлин (β-адреноблокатор) потенцирует действие наркотических и ненаркотических анальгетиков, анестетиков, устраняет чувство страха, напряжения, обладает антистрессовым и родоактивирующим эффектами, увеличивает степень нейровегетативного торможения (НВТ) при анестезии. Родоактивирующий эффект анаприлина обусловлен блокадой β-адренорецепторов матки и повышением чувствительности α-адренорецепторов к медиаторам (норадреналину) и утеротоническим средствам. Препарат назначают под язык в дозе 20–40 мг (0,4–0,6 мг/кг) в сочетании с 10% хлористым кальцием 2–6 мл внутривенно при лечении дискоординации родовой деятельности. В случае необходимости анаприлин можно назначать дважды с интервалом в 1 ч в той же дозе при недостаточном эффекте лечения дискоординации. Противопоказания к назначению β-адреноблокаторов: бронхиальная

астма, ХОЗЛ, недостаточность кровообращения II–III стадии, брадикардия у плода, чрезмерно сильная родовая деятельность, гипертонус нижнего сегмента и тетания матки. Верапамил применяют в дозе 2,5–10 мг внутривенно капельно или через инфузомат со скоростью 2,5–5 мг/ч в зависимости от цели и получаемого результата (после достижения токолиза введение, как правило, прекращают).

При первичной слабости родовой деятельности и исключении возможности окончания родов в ближайшие 2–3 ч (определяет акушер) показано предоставление роженице медикаментозного сна-отдыха. Анестезиологическое пособие оказывают по одной из выше приведенных схем, но с дополнительным применением натрия оксибата в дозе 30–40 мг/кг или 2–3 г на роды. При наличии абсолютных противопоказаний к его применению используют дроперидол 2,5–5 мг внутривенно. При вторичной слабости родовой деятельности тактика анестезиолога аналогична, но медикаментозный сон-отдых должен быть менее продолжительным. В связи с этим дозу натрия оксибата уменьшают до 20–30 мг/кг или 1–2 г на роды.

В случае необходимости наложения акушерских щипцов могут быть использованы внутривенная анестезия на основе кетамина или гексобарбитала, ингаляционная анестезия, регионарная анестезия.

При внутривенной анестезии кратковременную релаксацию матки можно осуществить введением нитроглицерина (внутривенно, под язык или интраназально) при условии устранения гиповолемии. Если во время родов проводят эпидуральную аналгезию, проблемы для обезболивания операции наложения акушерских щипцов нет. Методом выбора является и спинальная анестезия, охватывающая сегменты T10–S5.

Необходимы мониторинг адекватности спонтанного дыхания и гемодинамики, полная готовность к переводу пациентки на ИВЛ и проведению корригирующей терапии.

Глава 22

Анестезиологическое обеспечение операции кесарева сечения

Несмотря на неуклонное снижение материнской смертности в целом, данный показатель, связанный с анестезией, до последнего времени не снижается и остается третьей причиной гибели женщин. Причин этого немало: возрастание удельного веса «пожилых» первородящих, успехи в других отраслях здравоохранения, что способствует наступлению беременности у женщин с серьезной патологией различных органов и систем и т.д. Тем не менее анализ анестезиологической летальности показал, что основной причиной серьезных осложнений является либо невозможность интубации трахеи с последующей гипоксемией, либо аспирация желудочного содержимого с развитием синдрома Мендельсона. Все эти осложнения напрямую связаны с проведением общей анестезии. Понятно, что такие серьезные осложнения привели к все возрастающей популярности регионарной анестезии как для плановых, так и для экстренных операций.

Частота трудных интубаций в общей массе хирургических больных разного профиля составляет примерно 1 на 2500–3000, в то время как при анестезии в акушерстве этот показатель возрастает до 1 на 250–300 случаев,

т.е. встречается практически в 10 раз чаще. Причинами для этого служит целый ряд факторов, как, например, увеличение молочных желез в размерах, увеличение массы тела (ожирение) приводит к уменьшению подвижности позвоночника в шейном отделе и т.д.

При неудачной или длительной интубации десатурация матери происходит гораздо быстрее, нежели у пациентов других групп, вследствие изменений, происходящих в системе дыхания. При этом вентиляция маской может быть не достаточно эффективной, кроме того, такая вентиляция предрасполагает к регургитации желудочного содержимого.

Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что во время беременности риск общей анестезии существенно повышен, а проведение ее технически сложнее в силу ряда причин. Поэтому методом выбора для анестезии по поводу кесарева сечения в нисходящем порядке являются следующие методики.

- Спинальная анестезия, включая комбинированную спинально-эпидуральную анестезию.
- Эпидуральная анестезия.
- Общая анестезия.

Анестезиологу следует помнить и сообщить акушеру и неонатологу, если проходит больше 8 мин от разреза кожи до извлечения плода и больше 3 мин от разреза матки до его извлечения независимо от методики анестезии в связи с высоким риском развития внутриутробной гипоксии и ацидоза у плода (новорожденного).

Укладка беременной на столе с валиком под правой (левой) ягодицей. Риск развития артериальной гипотензии при применении регионарных методов анестезии во время операции кесарева сечения выше, чем при использовании их для аналгезии в родах. В связи с этим необходимо превентивно ввести 1000 мл растворов, в том числе препаратов ГЭК, и приготовить раствор эфедрина или фенилэпинефрина.

Спинальная анестезия

Спинальная анестезия — быстрый и надежный способ обезболивания. Используют либо изобарический 0,5% раствор бупивакаина (7–15 мг), либо раствор на основе глюкозы (Marcaine spinal heavy 0,5%). Применение тонких (25 G и тоньше) спинальных игл карандашного типа (Уайтэкра или Спротта) снижает риск постпункционной головной боли. Даже при уровне блокады ThIV беременная может испытывать дискомфорт при тракции матки. Добавление к местному анестетику опиоидов в небольших дозах (фентанил 10–25 мкг)

уменьшает интенсивность этих ощущений, не оказывая неблагоприятного влияния на состояние новорожденного. Есть данные о применении клонидина в сочетании с бупивакаином при спинальной анестезии.

Переход к длительной спинальной анестезии целесообразен при непреднамеренной пункции твердой мозговой оболочки во время катетеризации эпидурального пространства. Катетер проводят на 2–2,5 см в субарахноидальное пространство и фиксируют, после чего его можно использовать для инфузии препаратов.

Комбинированная спинально-эпидуральная анестезия

При данной методике после пункции эпидурального пространства иглой Туохи спинальную иглу вводят по принципу «игла в иглу». После введения препаратов спинальную иглу извлекают и проводят эпидуральный катетер. Методика сочетает в себе положительные качества и спинальной анестезии (быстрота наступления, надежность), и эпидуральной (при необходимости пролонгирование анестезии, послеоперационное обезболивание). Получены данные о меньшем проценте гипотензии при КСЭА по сравнению со спинальной анестезией, так как методика технически более медленная. Однако нельзя забывать, что КСЭА связана с «двойной инвазией», поэтому, по крайней мере теоретически, может приводить к нежелательным последствиям чаще, чем «чистые» виды анестезии. В некоторых клиниках применяют методику КСЭА по принципу «одно пространство — одна игла», т.е. спинальная и эпидуральная анестезия выполняются последовательно на разных уровнях.

Эпидуральная анестезия

Эпидуральная анестезия — метод выбора при предшествующей постановке катетера во время родов, при необходимости щадящего влияния на гемодинамику матери и плода (пороки ССС, ХНЗЛ, многоплодная беременность и т.п.). Используют 0,75% раствор ропивокаина, 0,5% раствор бупивакаина или 1,5–2% раствор лидокаина. Если введение тест-дозы не выявило неправильного положения катетера, вводят дробно по 5 мл местного анестетика до общей дозы 15–25 мл. Можно сочетать с эпидуральным введением фентанила (50–100 мкг). У беременных с симпатикотонией добавление к раствору местного анестетика клонидина (100–200 мкг) углубляет и пролонгирует анестезию, не оказывая неблагоприятного влияния на плод (новорожденного). При появлении боли повторно вводят местный анестетик дробно по

5 мл до наступления эффекта. Эпидуральное введение 3–5 мг морфина в конце операции обеспечивает адекватное послеоперационное обезболивание в течение 24 ч. Альтернатива — постоянная эпидуральная инфузия фентанила 50–75 мкг/ч или суфентанила 10–20 мкг/ч.

По общему мнению, кормление грудью после операции более успешно после применения региональных методик обезболивания. При этом важное внимание необходимо уделять послеоперационному обезболиванию.

Общая анестезия

Общая анестезия — метод выбора при плановом и экстренном кесаревом сечении, когда регионарная анестезия противопоказана, ожидается или уже произошла значительная кровопотеря (отслойка и предлежание плаценты, разрыв матки и т.д.).

Протокол общей анестезии при операции кесарева сечения.

- Ввести в вену катетер большого диаметра (1,7 мм).
- Установить катетер в мочевой пузырь.
- H_2-гистаминовые блокаторы внутривенно, метоклопрамид.
- Неинвазивный мониторинг: SpO_2, АД, ЧСС, ЭКГ, диурез.
- Положение беременной: укладывают на спину и смещают матку влево (вправо) [валик под правую (левую) ягодицу].
- Премедикация: холиноблокатор (атропин по 0,3–0,5 мг, метацин), антигистаминные (димедрол, тавегил, супрастин).
- Преоксигенация: 100% кислород подается через маску наркозного аппарата в течение 3 мин, 4–5 максимально глубоких вдохов 100% кислорода обеспечивают практически такой же уровень преоксигенации.
- Прекураризация.
- Вводная анестезия до извлечения плода: тиопентал натрия по 7–8 мг/кг, кетамин по 1,5–2,5 мг/кг.
- Возможна комбинация внутривенной анестезии с ингаляцией N_2O/O_2 1:1, изофлюрана или севофлюрана до 1,5 об%. Опасения по поводу релаксации матки под влиянием летучих анестетиков имеют под собой вполне законное основание, однако было показано, что применение препаратов типа фторотана, изофлюрана, энфлюрана в концентрациях ниже 1 МАК не сопровождается сколь либо выраженной атонией матки и кровотечением. В то же время риск присутствия больного во время операции (пациент не спит) практически сводится к нулю. Нежелательно использование бензодиазепинов.

- Наркотические анальгетики фентанил, ремифентанил применяются в составе вводного наркоза только при артериальной гипертензии любого генеза.
- Миоплегия: сукцинилхолин (дитилин, листенон) по 2 мг/кг.
- ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции, ЧД 18–20/мин, вдох/выдох 1:2, можно ПДКВ до 3–5 см вод.ст.
- Поддержание анестезии после извлечения плода. Внутривенная анестезия: тиопентал натрия в дозе 7–8 мг/кг, кетамин 1,5–2,5 мг/кг, пропофол 3 мг/кг, седуксен 10 мг или ингаляционная анестезия N_2O/O_2 2:1, изофлюран или севофлюран до 1,5 об%. В любом случае применяются наркотические анальгетики: фентанил по 100–200 мкг.
- Миоплегия. При использовании современных мышечных релаксантов (рокурония бромид, атракуриум, векурониум) время их введения не играет большого значения и их можно вводить еще до извлечения ребенка, так как они если и проникают через плаценту, то в клинически незначительных концентрациях.
- Инфузионная терапия: кристаллоиды и (или) коллоиды по 15–20 мл/кг.
- Антибиотикотерапия (профилактика интраоперационного инфицирования).
- После отделения и удаления плаценты инфузия окситоцина. Доказана одинаковая эффективность окситоцина с наименьшим количеством побочных эффектов по отношению к метилэргометрину и аналогам простагландинов.

В случае когда анестезиолог готовится к трудной интубации трахеи (оценка трудности по S.R. Mallampati), риск неудачи при ее выполнении значительно снижается при осознанном алгоритме (рис. 22-1). Он позволяет существенно сократить время на поиск решений, а наличие (готовность) необходимого оснащения — время на их выполнение. Жизнь роженицы имеет приоритет над родоразрешением, но следует помнить и о высокой ответственности за благополучное рождение новой жизни.

Необходимое оснащение включает:

- второй ларингоскоп;
- набор эндотрахеальных трубок;
- комбинированную трубку с обтуратором пищевода;
- набор ротовых воздуховодов;
- носовые воздуховоды;
- ларингеальные маски (размер 3, 4 и 5);

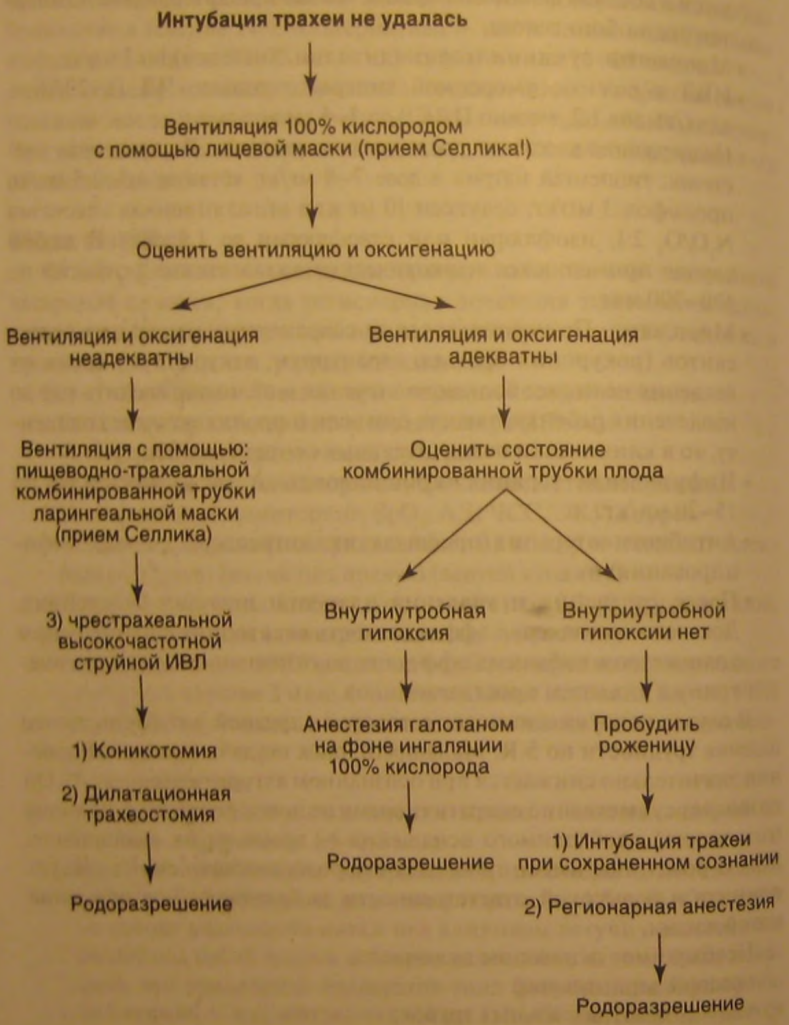


Рис. 22-1. Алгоритм действий при неудачной интубации трахеи

- набор для коникотомии;
- набор для дилатационной трахеостомии;
- фибробронхоскоп;
- высокий профессиональный уровень применения всего перечисленного по осознанному алгоритму!

Беременным с исходной симпатикотонией и (или) преэклампсией (см. рис. 22-1) показано включение в схему анестезии центральных α-адренопозитивных средств (клонидин и его аналоги) и (или) ингибиторов протеаз (транексамовая кислота). Методика анестезии с применением клонидина идентична вышеизложенной. Клонидин в дозе 2–3,5 мкг/кг вводят внутривенно медленно сразу после поступления беременной в операционную. Необходима тщательная оценка волемического статуса, при необходимости — его коррекция; препарат в этой ситуации обладает только антигипертензивным действием, причем с сохранением ауторегуляции системного кровотока. В течение 5 мин оценивают показатели АД, ЧСС, уровень сознания, на основании данных ЧСС определяют и вводят необходимую дозу атропина (метацина йодид). Вследствие анальгетического, седативного и вегетостабилизирующего свойств клонидина повышается чувствительность организма к анестетикам, анксиолитикам, анальгетикам, нейролептикам и миорелаксантам, дозы которых уменьшают на 1/3–1/4 по сравнению со стандартными. По сравнению со стандартной анестезией методика обеспечивает более стабильные показатели гемодинамики на интра- и послеоперационном этапах, после восстановления сознания отсутствуют болевые ощущения, мышечная дрожь, нарушения микроциркуляции.

Методика анестезии с применением транексамовой кислоты. Внутривенно медленно вводят транексамовую кислоту по 8–9 мг/кг (что составляет 2/3 от общей дозы — 13–15 мг/кг). На этапе разреза матки дополнительно вводят 5–6 мг/кг. Второй вариант применения транексамовой кислоты: 7–8 мг/кг перед индукцией и в этой же дозе внутривенно капельно каждый час операции. Применение транексамовой кислоты позволяет уменьшить дозы наркотических анальгетиков, анксиолитиков и миорелаксантов, а значит, и частоту побочных эффектов и осложнений, сопровождается меньшей кровоточивостью и кровопотерей (на 20–30%).

При отсутствии противопоказаний у беременных с выраженной симпатикотонией и тяжелой преэклампсией в комплекс предоперационной подготовки необходимо включение упреждающей эпидуральной блокады, а при кесаревом сечении показано применение сочетанной (эндотрахеальной и регионарной) анестезии (см. рис. 6-2).

в которой аналгезия и НВТ представлены преимущественно регионарной методикой, а остальные компоненты — эндотрахеальной, что вместе называют многокомпонентной, сбалансированной на уровне подкомпонентов и путей их введения анестезией.

Анестезиологическое обеспечение малых акушерских операций у беременных (родильниц)

При подобных вмешательствах применяют спинальную анестезию или внутривенную анестезию тиопенталом натрия, кетамином и бензодиазепинами, пропофолом в сочетании с фентанилом или без него, при необходимости — с вспомогательной вентиляцией через маску (мониторинг функции дыхания). В случае применения регионарных методов анестезии в родах их применение продолжают для выполнения малых акушерских операций.

Масочная анестезия фторотаном, севофлюраном, изофлюраном или этраном может вызвать гипотонию матки соответственно глубине анестезии и используется только в исключительных случаях — при вправлении выворота матки после родов.

Анестезиологическое обеспечение хирургических вмешательств, не связанных с беременностью

Необходимость оказания анестезиологического пособия при хирургических вмешательствах у беременных составляет примерно 1,5%. Около 9% хирургических операций, выполненных во время беременности, вызывают преждевременные роды, в 5–34% сопровождающиеся перинатальной летальностью.

Задачи анестезиолога.

- Сохранение беременности.
- Поддержание адекватного маточно-плацентарного кровотока.
- Исключение применения препаратов с тератогенным действием (ингаляционные анестетики опасны для беременных, работающих в операционной, так как возможны множественные пороки развития; тератогенными свойствами обладают бензодиазепины: хлозепид, диазепам, лоразепам и др.).

В I триместре беременности гиперкатехоламинемия любого генеза может спровоцировать самопроизвольное ее прерывание, в связи с чем хирургические вмешательства и анестезию в этот период выполняют только по жизненным показаниям. В эти сроки рекомендуют избегать применения закиси азота, противопоказан кетамин, так как повышает тонус матки. Во II триместре беременности возбудимость матки

и риск тератогенного действия многих анестетиков уменьшается, что создает благоприятные условия для выполнения хирургических вмешательств, которые нельзя отложить до разрешения беременности. В эти сроки беременности дополнительно к указанным рекомендациям необходимо проводить профилактику синдрома АКК, эффективную денитрогенацию перед индукцией анестезии, не допускать гипервентиляции (PEt CO_2 32–34 мм рт.ст.). Необходима полная готовность к трансфузии (наличие СЗП и эритроцитарной массы) и экстренному родоразрешению (участие в операции акушера, присутствие неонатолога, наличие налоксона и аппаратуры для проведения ИВЛ новорожденному). С целью оптимизации сроков начала токолитической терапии показан мониторинг сердцебиения плода и тонуса матки на протяжении всего пред-, интра- и раннего послеоперационного периодов.

Хирургические вмешательства в III триместре беременности, как правило, выполняют одновременно с кесаревым сечением. Если предполагается извлечение незрелого новорожденного, показано проведение регионарных методов, в последующем может быть выполнен переход к эндотрахеальной или сочетанной анестезии. Показаны стандартный мониторинг, профилактика маточного кровотечения и тромбоэмболических осложнений.

Рекомендации.

- Отложить плановую операцию до 6 нед после родов, а более срочные вмешательства — на II и III триместры беременности.
- При любых хирургических вмешательствах пригласить на консультацию акушера-гинеколога, флеболога.
- Учесть анатомо-физиологические и другие особенности беременной.
- По возможности в III триместре использовать различные варианты регионарной анестезии, особенно спинальную (действие местных анестетиков на плод, риск аспирации и нарушения проходимости дыхательных путей минимальны). По данным литературы, применение регионарной анестезии в I и II триместрах беременности чаще связано с прерыванием беременности или преждевременными родами.
- Для диагностики преждевременных родов необходимо использовать кардиотокографию.
- Согласовать с неонатологом применение в послеоперационном периоде таких препаратов, как промедол, атропин, фенобарбитал, анксиолитики, антидепрессанты, антибиотики (некоторые могут вызвать у новорожденного диарею, молочницу, суперинфекцию).

Глава 23

Принципы инфузионно-трансфузионной терапии

Ниже представлен протокол инфузионно-трансфузионной терапии при кровотечениях в акушерстве, в котором определен ее качественный состав (табл. 23-1). В связи с тем что геморрагический шок — это СПОН, развивающийся вследствие своевременно невосполненной или несвоевременно восполненной кровопотери, время начала и скорость инфузии должны быть оптимальными и стабильно поддерживающими показатели гемодинамики и минутный диурез на безопасном уровне.

Таблица 23-1. Первоначальная инфузионно-трансфузионная терапия при акушерском кровотечении (масса тела 60 кг, ОЦК 4500 мл)

Показатель	Кровопотеря, мл			
	до 1000	1000–1500	1500–2100	2100 и более
Кровопотеря,% ОЦК	До 15	15–25	25–35	35 и более
Кровопотеря, % массы тела	До 1,5	1,5–2,5	2,5–3,5	3,5 и более
Кристаллоиды, мл	×3 к кровопотере	2000	2000	2000
Коллоиды (6% ГЭК 130/0,42 или 4% МЖ)		500–1000	1000–1500	2000
СЗП, мл/кг		12–15	20–30	20–30
Эритроцитарная масса, мл			250–500 и более (при Hb<70г/л)	

Примечание. При исходном нарушении гемостаза — терапия, направленная на устранение причины.

- Трансфузия СЗП может быть заменена введением плазменных факторов свертывания крови.
- Трансфузию эритроцитарной массы проводят при снижении Hb <70 г/л и Ht <25% (объективная оценка возможна только при учете инфузионной и физиологической гемодилюции, как правило, это конец 1-х суток после кровотечения). В связи с этим для решения вопроса об объеме, скорости и качественном составе инфузионно-трансфузионной терапии во время и в первые часы после кровотечения необходим комплексный мониторинг показателей Hb, Ht и ВСК, объема кровопотери, минутного диуреза, SaO_2 и аускультативной картины в легких.
- Показанием для трансфузии тромбоцитарной массы является уменьшение количества тромбоцитов $<70\times10^3$/мл.
- Соотношение коллоидов и кристаллоидов должно быть не ниже чем 2:1. Декстраны, по последним данным, противопоказаны из-за грубого влияния на гемостаз.
- Основная цель коррекции коллоидно-осмотического состояния при геморрагическом шоке — предупреждение снижения КОД ниже 15 мм рт.ст. и увеличение дискримента осмоляльности более 40 мосм/кг.
- Массивная кровопотеря диктует необходимость продленной ИВЛ.
- Растворы глюкозы интраоперационно применяют только после извлечения плода или у беременных с риском развития гипогликемии [риск развития гипогликемии у плода (новорожденного)].
- Наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и дыхания требует индивидуального подхода как к анестезии, так и к инфузионной терапии.

Оценка состояния пациентки после родов и операции кесарева сечения

Проведение любого анестезиологического пособия в родах диктует необходимость наблюдения роженицы анестезиологом до полного восстановления всех жизненно важных функций. Как правило, проводят мониторинг АД, ЧСС, по показаниям — пульсоксиметрии, ЭКГ, температуры тела и диуреза. Пациентки с экстрагенитальной патологией, сопровождающейся функциональной недостаточностью органов и систем, гестозом, кровотечением, превышающим по объему «физиологическое», подлежат наблюдению и интенсивной терапии в условиях ПИТ до максимально возможного восстановления нарушенных функций, качественного и количественного восполнения кровопотери,

купирования проявлений преэклампсии. Объем инструментально-лабораторного контроля зависит от нозологической формы экстрагенитальной патологии и тяжести гестоза, степени функциональных расстройств, объема и скорости восполнения кровопотери (перечень см. выше).

После операции кесарева сечения, сопровождающейся массивной кровопотерей и (или) выполненной на фоне тяжелой преэклампсии или эклампсии, необходимо проведение продленной принудительной ИВЛ, часто до 24 ч. Длительность определяют индивидуально на основании наличия или отсутствия признаков СОЛП, показателей функции системы дыхания, ССС и транспорта кислорода, состояния сознания и мышечного тонуса. Типичная ошибка заключается в преждевременном переводе роженицы на ВИВЛ или самостоятельное дыхание, что сопровождается повторными судорогами и (или) развитием осложнений. Поскольку у пациенток с преэклампсией и эклампсией сохраняется риск развития судорог, необходимо проведение (продолжение) терапии сульфатом магния (доза индивидуальная). Подробно критерии перевода больных на самостоятельное дыхание и отмены магнезиальной терапии изложены в руководствах по интенсивной терапии в акушерстве. Выбор метода послеоперационного обезболивания определяет клиническая ситуация (наличие катетера в эпидуральном пространстве и т.д.). Время пребывания в ПИТ зависит от срока разрешения критической ситуации, восстановления жизненно важных функций организма.

Подводя итог вышеизложенному, только сотрудничество анестезиолога-реаниматолога, акушера-гинеколога и неонатолога, основанное на едином понимании физиологических и патофизиологических изменений, происходящих во время беременности, позволит фармакотерапию в родах сделать рациональной, способствующей преобладанию в реакции организма беременной и плода (новорожденного) на родоразрешение процессов адаптации.

РАЗДЕЛ 7

ПРЕЭКЛАМПСИЯ/ ЭКЛАМПСИЯ: ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Глава 24

Эпидемиология, классификация, критерии тяжести

Преэклампсия (ПЭ) — осложнение физиологически протекающей беременности, характеризующееся глубоким расстройством функций жизненно важных органов и систем, возникающее после 20 нед беременности и до 48 ч после родов. Клинически проявляется артериальной гипертензией, протеинурией, симптомами полиорганной недостаточности. Отечный синдром не вошел в предложенное определение, так как отеки умеренной степени могут возникать у 80% беременных с нормальным артериальным давлением, причем большинство таких женщин практически здоровы. Патологические формы отеков проявляются у 85% женщин с преэклампсией на фоне протеинурии. Отеки возникают относительно неожиданно и связаны с ускоренной прибавкой в весе. Вместе с тем в течение многих лет эклампсия без признаков отечности считалась особенно опасной. В последнее время установлено, что у 32% пациенток с эклампсией не было никаких отеков. Уровень перинатальной смертности при преэклампсии без отеков превышает соответствующий показатель при преэклампсии с присоединившимися отеками. При трофобластической болезни ПЭ может развиться до 20 нед беременности.

В РФ преэклампсия встречается, согласно данным различных авторов, в 12–21% случаях, тяжелая форма — в 8–10%. Такие отличия в частоте встречаемости обусловлены различными подходами к определению самого понятия преэклампсии. Так, по классификации, принятой до сих пор в России, гестоз может быть легкой, средней и тяжелой степени тяжести, в то время как под преэклампсией понимают тяжелое состояние, сопровождающееся церебральными нарушениями и непосредственно предшествующее эклампсии. Согласно американской классификации и классификации Международного общества по изучению гипертензии, преэклампсия — гипертензия, связанная и возникающая во время беременности.

Специфические критерии для диагностики гипертензивных расстройств беременности показаны в табл. 24-1.

Таблица 24-1. Определение преэклампсии

Срок гестации, нед	>20
Артериальное давление, мм рт.ст.	Диастолическое >110 как один из эпизодов Или диастолическое >90, зарегистрированное два или большее число раз с перерывом не менее 4 ч между измерениями
Протеинурия, мг	>300 за 24 ч Или установленная в результате анализа двух чистых проб средней порции мочи или собранной через катетер с перерывом не менее 4 ч при следующих параметрах: 1 г/л Или >2+ по индикаторной полоске Или 0,3 г/л Или >1+ по индикаторной полоске, если pH мочи <8 или если ее удельный вес <1030
Отеки	Не имеют диагностического значения

Преэклампсия — грозное осложнение беременности, существенно повышающее младенческую и материнскую заболеваемость и смертность. Тяжелая преэклампсия приводит к материнской смертности в 21% наблюдений. Однако наши исследования показали, что ПЭ в 35–40% была основной причиной смерти при кровотечениях и сепсисе. Материнская смертность от кровотечений и сепсиса снижается, но от ПЭ она остается стабильной. В развитых странах преэклампсия — основная причина материнской смертности. Согласно статистическим

данным, в нашей стране в структуре материнской смертности ПЭ занимает третье место после экстрагенитальных заболеваний и кровотечений. Перинатальная смертность при ПЭ превышает средние показатели в 5–7 раз и составляет 18–30%.

Эклампсия — развитие судорожного приступа или серии судорожных приступов у женщин на фоне преэклампсии при отсутствии других причин, способных вызвать судорожный припадок.

Эклампсия относится к одному из самых тяжелых осложнений в акушерстве, определяя высокие показатели материнской (ежегодно во всем мире до 50 000 женщин погибает от эклампсии) и перинатальной заболеваемости и смертности в развивающихся странах (табл. 24-2). Заболеваемость в развитых странах составляет в среднем 1:2000–3500 родов и значительно варьирует в зависимости от качества дородового наблюдения и социально-экономического статуса женщин.

HELLP-синдром — вариант тяжелой преэклампсии, при котором развиваются гемолиз, повышение печеночных ферментов и тромбоцитопения. HELLP-синдром встречается в 4–20% наблюдений у беременных с преэклампсией. Материнская смертность варьирует от 0 до 24‰, перинатальная — 8–60%.

Классификация гипертонических расстройств во время беременности является поводом для разночтений. Существуют различные мнения о причинах гипертензивных состояний во время беременности. Международное общество по изучению гипертензии во время беременности предлагает следующую классификацию (B. Pipkin, H.C.S. Wallenberg).

- Гипертензия беременных (ГБ).
- Преэклампсия (ГБ с протеинурией).
- Хроническая гипертензия или заболевания почек.
- Хроническая гипертензия с присоединением преэклампсии.
- Неклассифицируемая гипертензия и (или) протеинурические нарушения, эклампсия.

Согласно терминологии Американского общества акушеров-гинекологов (1972), в классификацию гестоза входят следующие нозологические единицы.

- Отеки беременных.
- Протеинурия.
- Артериальная гипертензия.
- Преэклампсия.
- Эклампсия.

Большинство зарубежных авторов при сочетании отеков, протеинурии и гипертензии, независимо от их выраженности, диагностируют преэклампсию.

Классификация, одобренная совсем недавно в опубликованном докладе Объединенного национального комитета по выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления, определяет четыре гипертензивных состояния беременности. В табл. 24-2 эта классификация представлена в сравнении с чаще цитируемой классификацией Американской коллегии акушеров и гинекологов (АКАГ), которая включает только три гипертензивных расстройства беременности.

Согласно классификации АКАГ, преэклампсию и эклампсию объединяют как тип «гипертонии, вызываемой беременностью», придавая большее значение гипертонии как состоянию. Она предполагает дезориентирующую классификацию «легкой» преэклампсии, потенциально влекущей медицинский персонал к халатности в лечении этого часто взрывного расстройства. Эклампсию определяют как особый подтип гипертонии, вызываемый беременностью, тогда как эклампсия является лишь одним из последствий преэклamptического процесса (см. табл. 24-2). В ней нет никакого упоминания о транзиторной гипертонии (обычно доброкачественное расстройство поздней беременности, которое часто путают с ранней преэклампсией).

Таблица 24-2. Сравнение классификаций гипертонических расстройств беременности, предложенные ОНК и АКАГ

Классификация ОНК	Классификация АКАГ
Транзиторная гипертония	Гипертония, вызываемая беременностью
Преэклампсия-эклампсия	Преэклампсия
Хроническая гипертония	Легкая
Хроническая гипертония с наслаивающейся преэклампсией	Тяжелая
	Эклампсия
	Хроническая гипертония
	Хроническая гипертония с наслаивающейся преэклампсией

Классификация, предложенная Российской ассоциацией акушеров-гинекологов.

- Водянка беременных.
- Гестоз легкой степени тяжести.
- Гестоз средней степени тяжести.
- Гестоз тяжелой степени.

• Преэклампсия.
• Эклампсия.

Нам представляется целесообразным пользоваться классификацией, предложенной в МКБ 10-го пересмотра.

Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде

• 010. Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.
  – 010.0. Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.
  – 010.1. Существовавшая ранее кардиоваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.
  – 010.2. Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.
  – 010.3. Существовавшая ранее кардиоваскулярная и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.
  – 010.4. Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.
  – 010.5. Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточненная.
• 011. Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией.
• 012. Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии.
  – 012.0. Вызванные беременностью отеки.
  – 012.1. Вызванная беременностью протеинурия.
  – 012.2. Вызванные беременностью отеки и протеинурия.
• 013. Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии.
• 014. Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией (гестоз).
  – 0.14.0. Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести.
  – 014.1. Тяжелая преэклампсия.
  – 014.3. Преэклампсия (нефропатия) неуточненная.
• 015. Эклампсия.
  – 015.0. Эклампсия во время беременности.
  – 015.1. Эклампсия в родах.
  – 015.2. Эклампсия в послеродовом периоде.
  – 015.3. Эклампсия неуточненная по срокам.
• 016. Гипертензия у матери неуточненная.

Следует обратить внимание, что гипертензивным осложнениям в данной классификации отводится наибольшее внимание.

Для сопоставления названий заболевания по МКБ-10 с отечественной классификацией Российской ассоциацией акушеров-гинекологов (РОАГ) предложены следующие соответствия (табл. 24-3).

Таблица 24-3. Сопоставление классификаций РОАГ и МКБ-10

МКБ-10		РФ
Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией	O11	Гестоз*
Вызванные беременностью отеки с протеинурией	O12,2	Гестоз*
Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии	O13	Гестоз*
Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести	O14,0	Гестоз средней тяжести*
Тяжелая преэклампсия	O14,1	Гестоз тяжелой степени*
Преэклампсия (нефропатия) неуточненная	O14,9	Преэклампсия

* Для оценки степени тяжести гестоза используется шкала Goecke в модификации Г.М. Савельевой.

Таблица 24-4. Шкала Goecke в модификации Г.М. Савельевой

Симптом	Баллы			
	0	1	2	3
Отеки	Нет	На голенях или патологическая прибавка массы тела	На голенях, передней брюшной стенке	Генерализованные
Протеинурия, г/л	Нет	0,033–0,132	0,133–1,0	Более 1,0
Систолическое АД, мм рт.ст.	Менее 130	130–150	150–170	Более 170
Диастолическое АД, мм рт.ст.	До 85	85–90	90–110	Более 110
Срок беременности, при котором впервые диагностирован гестоз	Нет	36–40	30–35	24–30
Хроническая гипоксия, внутриутробная задержка роста плода	Нет	–	Отставание на 1–2 нед	Отставание на 3 нед и более
Фоновые заболевания	Нет	Проявились до беременности	Во время беременности	Вне и во время беременности

Всего баллов: 7 и менее — гестоз легкой степени; 8–11 — гестоз средней степени; 12 и более — гестоз тяжелой степени.

Основные расхождения классификации заключаются в терминах «гестоз» и «преэклампсия». В классификации Американской ассоциации ставится знак равенства между нефропатией и преэклампсией,

повышая настороженность лечащего врача. В то же время приходится выделять легкую и тяжелую преэклампсию, как бы стирая между ними необходимую грань (табл. 24-4). Особое значение отводится гипертензии, четко выделяется гипертензия, существовавшая до беременности, и это несомненное преимущество классификации. В целом классификация Американской ассоциации больше отвечает запросам практики, не отличается от рекомендуемой ВОЗ и должна найти более широкое применение в нашей стране.

Критерии тяжелой преэклампсии.

- Систолическое артериальное давление более 160 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление более 110 мм рт.ст. при двух измерениях в течение 6 ч.
- Протеинурия более 5 г в сутки.
- Олигурия.
- Интерстициальный отек легких или альвеолярный отек легких (чаще ятрогенного происхождения).
- Гепатоцеллюлярная дисфункция (повышение аланин- и аспартатаминотрансфераз).
- Тромбоцитопения, гемолиз, ДВС-синдром.
- Задержка роста плода.
- Церебральные нарушения: головная боль, гиперрефлексия, клонус, нарушения зрения.
- Боль в эпигастрии или правом подреберье, тошнота, рвота (HELLP-синдром).

Глава 25

Патогенез. Диагностика

Этиология преэклампсии не установлена. Доказана связь с плодом и плацентой. У животных не удалось смоделировать преэклампсию. Факторы риска развития преэклампсии представлены в табл. 25-1.

Таблица 25-1. Факторы риска развития преэклампсии

Фактор	Степень риска
Хронические заболевания почек	20:1
Ангиотензиноген ген T235: гомозиготный гетерозиготный	 20:1 4:1
Хроническая гипертензия	10:1
Антифосфолипидный синдром	10:1
Наследственный анамнез преэклампсии	5:1
Первородящая	3:1
Многоплодие	4:1
Нарушение жирового обмена	3:1
Возраст >35 лет	3:1
Диабет	2:1
Афроамериканская раса	1,5:1

Низкий социально-экономический уровень и юный возраст не все признают как факторы риска развития преэклампсии.

Отсутствие четких представлений об этиологии и патогенезе данного осложнения беременности не позволяет разработать систему профилактики и эффективные методы лечения.

Преэклампсию и эклампсию называют болезнью теорий. Для объяснения клинического синдрома исследовали различные факторы: поражение почек, эндокринные изменения, иммунологическую несовместимость, инфекционные причины, аутоиммунную патологию, сосудистые и эндотелиальные дисфункции и др. Каждая отдельно взятая теория не могла объяснить многообразие клинической картины, но многие элементы объективно регистрируемых отклонений находят подтверждение в патогенезе происходящих при ПЭ изменений.

Наибольшее значение имеют материнская эндотелиальная дисфункция, системная воспалительная реакция и обусловленные этими синдромами гиповолемия, периферический сосудистый спазм, нарушения гемостаза и функционирования всех органов и систем организма. По-видимому, преэклампсия обусловлена иммунологическими и аутоиммунными изменениями.

В последние десятилетия установлено, что патогенез преэклампсии сопряжен с синдромом системного воспалительного ответа, в тяжелых случаях развивается полиорганная недостаточность.

Патофизиология преэкламсии заслуживает особого внимания, так как рациональная лечебная фармакотерапия невозможна без знания происходящих изменений в организме беременной.

Преэклампсия приводит к негативным воздействиям на все органы и системы организма матери. Лежащие в ее основе механизмы патофизиологии пока до конца не изучены, однако наиболее распространенные патологические процессы, происходящие в плаценте, почках и головном мозге, сводятся к сосудистым эндотелиальным нарушениям и дисфункции. Патологические изменения в основном локализуются в области плацентарной площадки. При нормальном течении беременности эндотелий, внутренний эластичный слой и мышечные пластинки участка спиральных артерий, питающих плаценту, вытесняются трофобластом и фибринсодержащим аморфным матриксом. Происходящие изменения обусловливают понижение давления в сосудистом русле и дополнительный приток крови, обеспечивающий потребности плода и плаценты.

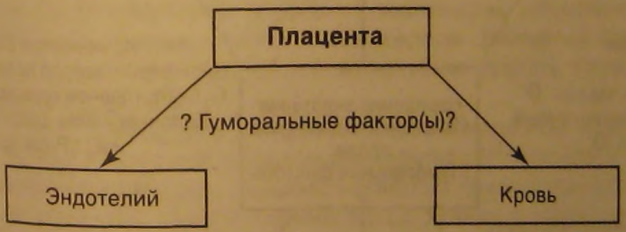
При преэклампсии отсутствует или происходит неполностью проникновение трофобласта в спиральные артерии, что приводит к сужению их просвета и последующему развитию плацентарной ишемии.

Измененная плацента может провоцировать образование одного или нескольких факторов, разрушающих сосудистые клетки, вызывая дисфункцию многих систем организма. Схематически изменения представлены ниже.

Впоследствии через измененную плаценту могут проникать в организм матери один или несколько факторов, разрушающих сосудистые эндотелиальные клетки (рис. 25-1), обусловливая тем самым дисфункцию многих систем организма (рис. 25-2).

Эндотелиальная клетка выполняет ряд важнейших функций: регуляцию обмена жидкости, профилактику внутрисосудистой коагуляции, изменение сократительной способности стенок гладкой мускулатуры, сохранение иммунного и противовоспалительного статуса.

При нарушениях функционирования эндотелиальные клетки не только утрачивают свою ответную реакцию, но и продуцируют прокоагулянты, вазоконстрикторы и вещества, стимулирующие митоз и трансформацию лимфоцитов. У беременной с преэклампсией повышена капиллярная проницаемость и чрезмерно выражена ответная реакция на ангиотензин. Повышенная чувствительность



Повышение: сосудистого тонуса
проницаемости
депонирования фибрина

Выделение: вазоконстрикторов
прокоагулянтов
прочих гуморальных факторов

Понижение: тромбоцитов
простациклина
антитромбина III

Повышение: тромбоксана A_2
фактора фон Виллебранда
активации нейтрофилов
свободных радикалов

ДВС-синдром
Гемолиз

Рис. 25-1. Основные исходные изменения в этиологии развития преэклампсии

к сосудосуживающему эффекту приводит к обширному вазоспазму и пониженной перфузии органов. Снижается продукция простациклина, повышается уровень фактора Виллебранда и фибронектина. Активированные нейтрофилы служат источником веществ, выступающих в роли медиаторов сосудистых колебаний, определяющих изменения артериального давления. Показано, что в крови больных преэклампсией происходит ускоренное формирование свободных радикалов, что в свою очередь нарушает функции эндотелия.

Таким образом, преэклампсию можно рассматривать как синдром полиорганной недостаточности. В последние годы показано, что при преэклампсии наряду с полиорганной недостаточностью развивается

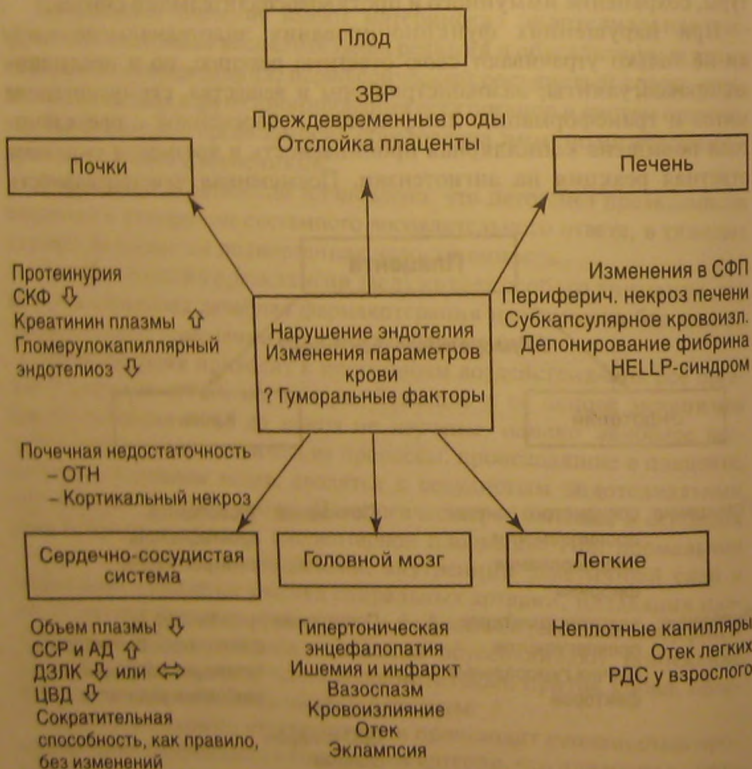


Рис. 25-2. Системные изменения, происходящие на фоне преэклампсии

синдром системного воспалительного ответа с характерным изменением иммунного состояния, цитокиновым каскадом, нарушениями гемостаза и возможной бактериальной транслокацией.

Маркером эндотоксикоза у больных преэклампсией может служить содержание эндотоксина, антиэндотоксиновых антител и молекул средней массы (табл. 25-2).

Таблица 25-2. Содержание эндотоксина, антиэндотоксиновых антител и молекул средней массы у больных преэклампсией

Преэклампсия	Эндотоксин, ЦИ/мл	Антиэндотоксиновые антитела		Молекулы средней массы Длина волны	
		Гликолипидные	Эшерихиозные	254, нм	280, нм
Умеренная	1,19±0,5	4,7±0,5	5,5±0,5	0,354±0,007	0,416±0,021
Тяжелая	3,12±0,31	3,2±0,3	2,8±0,4	0,405±0,008	0,521±0,027
Контроль (норма)	0,084±0,03	8,5±0,7	11,6±0,8	0,215±0,007	0,183±0,006

Из приведенных в таблице данных видно, что в зависимости от тяжести преэклампсии уровень эндотоксина повышается параллельно с ростом молекул средней массы и снижением антиэндотоксиновых антител. Повышенная выработка эндотоксина индуцирует выброс ФНО и активацию цитокинового каскада. Повторная стимуляция цитокинового каскада может значительно усилить полиорганную недостаточность.

При преэклампсии не только повышена выработка эндотоксинов, но и снижены антиэндотоксиновые антитела. Предполагают, что эндотоксин является одним из неблагоприятных гуморальных факторов.

В последние годы получены новые данные о наиболее тяжелых формах преэклампсии. На фоне антифосфолипидного синдрома или антифосфолипидных антител преэклампсия протекает особенно тяжело. При аутоиммунной патологии развиваются особенно тяжелые формы преэклампсии — HELLP-синдром и острый жировой гепатоз. Полагают, что аутоиммунная патология предопределяет развитие наиболее тяжелых осложнений при ПЭ.

В настоящее время среди разнообразных теорий патогенеза преэклампсии последние исследования позволили выдвинуть на первое место теорию системной воспалительной реакции с развитием эндотелиальной дисфункции, генерализованного вазоспазма, гиповолемии, нарушения реологических и коагуляционных свойств крови, микроциркуляции, водно-солевого обмена и формированием полиорганной недостаточности.

Наиболее значимую роль в развитии системной воспалительной реакции играет типовой патофизиологический процесс — ишемия–реперфузия. Последний развивается первоначально в плаценте, а затем в жизненно важных органах. Многие исследователи доказали преимущественный иммунный генез плацентарной ишемии, связанный с факторами иммунологической агрессии со стороны плода и нарушением иммунологической толерантности у матери. Сосудистая система плаценты служит первичным звеном для иммунологической агрессии. Показана активация системы комплемента, продукция цитокинов, в частности ФНО, выделение эндотоксина, активация тромбоцитов, что ведет к генерализованному повреждению эндотелия сосудов, их спазму и ишемии тканей в жизненно важных органах. Дисфункция эндотелия обусловливает повышение проницаемости гемотканевого барьера, снижение тканевой перфузии и развитие синдрома полисистемной (полиорганной) дисфункции (недостаточности).

Своевременно не устраненные нарушения мозгового кровообращения приводят к нарастанию гипоксии, вазогенного и цитотоксического отека головного мозга и формированию энцефалопатии сложного генеза, которая проявляет себя более выраженной неврологической симптоматикой (корковая слепота, гемипарезы) вплоть до развития комы. Кровоизлияния в вещество головного мозга встречаются значительно реже и носят преимущественно мелкоочаговый характер.

Следует учитывать, что эклампсия развивается в условиях полиорганной недостаточности на фоне преэклампсии. Это может приводить к развитию таких осложнений, как отслойка плаценты (7–11%), ДВС-синдром (8%), отек легких (3–5%), острая почечная недостаточность (5–9%), HELLP-синдром (10–15%), гематома печени (1%), аспирационная пневмония (2–3%), легочно-сердечная недостаточность (2–5%), ЗРП (48%).

Эклампсия в 30% случаев может развиваться на фоне минимально выраженных симптомов преэклампсии, что существенно снижает эффективность прогноза и проводимых профилактических мероприятий. Этот момент чрезвычайно важен для понимания того, что очень часто эклампсия не является логическим завершением прогрессирования преэклампсии и может развиваться при любой ее степени тяжести.

Патогенетические нарушения

Сердечно-сосудистая система

Повышается чувствительность сосудов к циркулирующему в крови адреналину и норадреналину, ангиотензину II (АТ-II). У пациенток с тяжелой преэклампсией снижается объем плазмы, уровень белка вследствие его выведения с мочой и потерь через недостаточно плотные капилляры. Понижается коллоидное онкотическое давление (КОД), показатели на уровне 20 и 15 мм рт.ст. при средней и тяжелой формах заболевания соответственно.

Система органов дыхания

Наиболее тяжелым осложнением, чаще ятрогеннного характера, является отек легких. Причины его развития: низкое КОД при одновременном повышении внутрисосудистого гидростатического давления и повышение проницаемости капилляров. Ишемически-реперфузионное повреждение легких — сложный многокомпонентный патологический процесс, характеризующийся воспалением, отеком и сосудистой дисфункцией. Важную роль в патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения легких играют свободные радикалы кислорода. Выделяют три главных источника свободных радикалов.

В ходе реперфузии поступающий в ткани кислород инициирует процесс окисления ксантина и гипоксантина ксантиноксидазой, что приводит к образованию больших количеств супероксиданион-радикала и пероксида водорода. Пероксид водорода превращается в гидроксильные радикалы путем восстановления ионов металлов, например $Cu+$ и $Fe2+$.

Поврежденные ишемией митохондрии могут продуцировать большее количество электронов за счет их утечки из электронно-транспортной цепи. Эти электроны участвуют в образовании супероксиданион-радикала.

В тканях, поврежденных ишемией, могут образовываться повышенные количества хемоаттрактантов для нейтрофилов, среди которых особое значение имеет лейкотриен В4 и тромбоцитактивирующий фактор. При постишемической реперфузии увеличивается экспрессия адгезивных молекул на эндотелии. Привлеченные в очаг повреждения активированные нейтрофилы высвобождают свободные радикалы. Последние провоцируют вазоконстрикцию — характерное проявление ишемически-реперфузионного повреждения легких.

Один из механизмов, посредством которых свободные радикалы вызывают повреждение легких, заключается во взаимодействии гидроксильного радикала с атомами водорода метильных групп полиненасыщенных жирных кислот. Этот процесс инициирует перекисное окисление мембранных липидов, которое в свою очередь приводит к повышению жидкостности и проницаемости клеточных мембран.

Мочевыделительная система

У большинства женщин развивается понижение перфузии почек и клубочковой фильтрации наряду с соответствующим повышением концентрации сывороточного креатинина. Причиной снижения клубочковой фильтрации служит набухание клубочков, сужение просвета гломерулярных капилляров и депонирование фибрина в эндотелиальных клетках (гломерулярно-капиллярный эндотелиоз). Повышенная проницаемость способствует пропорциональному повышению концентрации в моче белков с большим молекулярным весом, например трансферрина и глобулинов. Несмотря на распространенность олигурии (диурез <30 мл/ч в течение 2 ч), почечная недостаточность развивается относительно редко. Острый тубулярный некроз часто приводит к обратимой почечной недостаточности (прогноз весьма благоприятный). Частота ОПН составляет 2 на 10 000 беременностей, летальность — 15,7%. Как правило, для прогрессирования олигоанурии при тяжелой ПЭ необходимы дополнительные факторы: HELLP-синдром, кровопотеря, неадекватное обезболивание родов и оперативного родоразрешения, прогрессирование острой коагулопатии потребления, безуспешная консервативная терапия артериальной гипертензии, присоединение септического состояния.

Система свертывания крови

У 1/3 пациенток с тяжелой ПЭ диагностируют тромбоцитопению. Тромбоцитопения <100 109/л встречается в 15% наблюдений. Причина данных изменений заключается в повышенном потреблении тромбоцитов в результате нарушения равновесия между простациклином и тромбоксаном. Повышенная концентрация фибринопептида, уровня фактора Виллебранда, высокая активность фактора VIIIc и пониженное содержание антитромбина III свидетельствуют об активации каскада свертывания крови. Гемолиз может возникать при нарушении функции печени, при HELLP-синдроме. Хронический ДВС-синдром формируется у 7% пациенток с тяжелой ПЭ.

Печень

Причина дисфункции печени остается невыясненной, изменения могут происходить из-за перипортального некроза печени, субкапсулярных кровоизлияний или депонирования фибрина в синусоидных капиллярах печени. Нарушение функции печени при тяжелой ПЭ может негативно сказаться на выведении из организма лекарств, в метаболизме которых задействована печень. Самопроизвольный разрыв печени происходит достаточно редко и в 60% случаев приводит к материнской смертности.

Центральная нервная система

В ЦНС развивается ишемия, обусловленная вазоспазмом церебральных артерий или отеком головного мозга. В результате возникают нарушения зрения в форме светобоязни, диплопии, скотомы, амавроза или «пелены перед глазами». На ЭЭГ, как правило, видны растянутые замедленные ритмы (в форме тета- или дельта-волн), подчас включающие в себя медленно изменяющуюся очаговую активность или пароксизмальные спайки. Головные боли появляются у 40% пациенток с преэклампсией и у 80% случаев женщин с последующим развитием эклампсии. Головные боли могут сопровождаться тошнотой, повышенной раздражимостью, ощущением страха и нарушениями зрения.

Классические признаки эклампсии, обнаруживаемые на вскрытии и описанные Sheehan и Lynch в 60-х годах представляют собой генерализованный отек мозга. Тяжелый генерализованный отек мозга при эклампсии встречается реже, чем более типичная для этого заболевания форма — очаговый отек серого вещества мозга в основном в затылочных долях. Причина генерализованного отека мозга при эклампсии — потеря ауторегуляции мозгового кровотока, для этого не нужно такого высокого давления, как у небеременных. С другой стороны, такой отек мозга может оказаться цитотоксическим в комбинации с реперфузионным повреждением. У женщин с эклампсией отмечается широкий диапазон лучевых симптомов поражения мозга, например области пониженной плотности на КТ и гиперинтенсивные области на Т2-взвешенных МРТ-изображениях (фокальные поражения головного мозга). Лучевые признаки генерализованного отека мозга сопровождаются такой симптоматикой, как судороги, слепота, кома, сомноленция и двигательные нарушения. Все эти данные говорят о связи распространения петехиальных кровоизлияний с клинической симптоматикой. Поражение только затылочных долей приводит

к слепоте (быстро проходит). При дальнейшем распространении отека резко усиливается общемозговая симптоматика. Диффузионно-взвешенная МРТ, новая методика этого исследования, которая была специально разработана для дифференциальной диагностики между отеком вследствие инфаркта и сосудистых нарушений, дала гиперинтенсивный сигнал на Т2-взвешенных изображениях, однако в случае с эклампсией присутствовали оба компонента. Отек мозга у больных эклампсией вызван как спазмом сосудов, так и их дилатацией (т.е. согласно модели ишемически-реперфузионного повреждения).

Диагностика и лабораторные критерии

Трудности, связанные с диагностикой гипертонической болезни во время беременности, отчасти обусловлены проблемами измерения артериального давления, с одной стороны, и отчасти отсутствием единого подхода к определению оптимального порогового уровня для диастолического давления — с другой.

Измерение артериального давления

Основные акценты, связанные с трудностями измерения артериального давления:

- использование в каждом конкретном случае манжеты правильного размера;
- правильное положение тела больного при измерении давления;
- использование правильной фазы тонов Короткова при измерении диастолического давления.

Размер манжеты

Общепризнан факт гипердиагностики гипертензии у тучных пациентов в том случае, если размер манжеты оказывается слишком маленьким по сравнению с окружностью предплечья. При окружности плеча менее 33 см следует пользоваться манжетой стандартного размера (12×23 см). Манжета большего размера (15×33 см) предназначена для окружности плеча 33–41 см, набедренную манжету (18×36 см) используют при окружности плеча более 41 см.

Положение пациента

Артериальное давление следует измерять при наложении манжеты на уровне сердца. Если манжета выше или ниже названного уровня, то давление в плечевой артерии неустойчиво ввиду воздействия гидро-

статических сил. Вот почему крайне важно выработать определенный стандарт положения тела и предплечья. В США принято измерять артериальное давление в положении сидя при наложении манжеты на уровне сердца. В Соединенном Королевстве и согласно рекомендациям МОИГ замер артериального давления осуществляют в положении больного лежа на кровати или кушетке на правом боку под углом 30° при боковом наклоне, при этом манжета тонометра и сердце находятся на одинаковом уровне.

Тоны Короткова

Тоны Короткова регистрируют в виде вибраций в артериальной стенке при постепенном снижении давления воздуха в манжете. По фазе I тонов Короткова определяют систолическое давление. Диастолическое давление регистрируют или в фазе IV (с появлением приглушенных тонов), или в фазе V (при исчезновении тонов). Идея взятия фазы IV за основу поддерживается МОИГ и, как правило, ею руководствуются в своей работе английские акушерки. В США предпочтение отдают фазе V. Не существует единого мнения относительно целесообразности регистрации фазы IV или фазы V во время беременности. Причина, по которой фазу IV стали использовать во многих организациях, заключается в том, что у значительной, но неуточненной доли женщин тоны прослушиваются ближе к нулевому значению давления воздуха в манжете. Этот факт не был как следует обоснован, хотя в его пользу высказываются ведущие учреждения, рекомендующие применение фазы IV.

Определение гипертензии

По-прежнему не существует однозначной трактовки порогового уровня артериального давления, которое расценивают как гипертензию. Согласно МОИГ дано следующее определение гипертоническим расстройствам во время беременности:

- диастолическое АД выше 110 мм рт.ст. при однократном измерении;
- диастолическое АД в пределах 90 мм рт.ст. или выше при двух последовательных измерениях с перерывом как минимум в 4 ч.

Приведенное определение предельно простое, точное и удобное на практике. К тому же оно соответствует статистическим обследованиям [диастолическое АД 90 мм рт.ст. примерно соответствует трем стандартным квадратичным отклонениям (SD) выше среднего АД в начале и середине периода беременности, двум SD — на 34–39-й неделе

и 1,5 SD — при доношенном сроке). Показана зависимость между диастолическим АД выше 90 мм рт.ст. и перинатальной смертностью. Большое значение имеет степень превышения диастолического АД. Выдвинута гипотеза, что, когда соответствующие выводы делаются на основании одного лишь повышения давления или же его абсолютного уровня, группу беременных с преэклампсией можно с большей точностью выявить на основании сопоставления в динамике данных первого замера диастолического давления менее 90 мм рт.ст., последующего его повышения на 25 мм рт.ст. или более и максимального диастолического АД в пределах 90 мм рт.ст. или более. Тем не менее имеются ограниченные эпидемиологические данные, свидетельствующие о клинической значимости прироста диастолического давления, а применение на практике результатов двух замеров давления еще больше усложняет решение этой задачи. Также не исключают риск постановки ошибочного диагноза, если АД ниже нормы на любом этапе в начале беременности.

Протеинурия

Протеинурией считают потерю 0,3 г белка или более в сутки или 1+ или более при использовании индикаторных полосок или измерительных стержней в двух чистых пробах мочи или пробах, собранных через катетер с перерывом не менее 4 ч. Протеинурия не только служит дополнительным критерием для постановки диагноза, но и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе для матери и ребенка по сравнению с ее отсутствием.

При отсутствии гестоза артериальную гипертензию, вызванную беременностью, редко наблюдают до 20 нед гестации. Диагноз гипертензии и (или) протеинурии, поставленный до 20 нед, как правило, оказывается следствием ранее существовавшей хронической гипертензии или заболевания почек.

Преэклампсия — прогрессирующий синдром, который отличается крайней вариабельностью, поэтому бывает нелегко подтвердить его наличие или прогнозировать дальнейший ход развития. Лабораторные критерии тяжелой преэклампсии представлены в табл. 25-3.

Таблица 25-3. Лабораторные критерии тяжелой преэклампсии

Тест	Обоснование
Гематокрит	Гемоконцентрация подтверждает диагноз (гематокрит более 37%) и указывает на тяжесть патологии. Значения могут быть низкими, если тяжелая ПЭ сопровождается гемолизом
Число тромбоцитов	Тромбоцитопения менее 100 000 подтверждает тяжелую ПЭ
Содержание белка в моче	Гипертензия в сочетании с протеинурией >300 мг/сут свидетельствует о тяжелой ПЭ
Уровень креатинина в сыворотке крови	Повышенный уровень креатинина, особенно в сочетании с олигурией, предполагает тяжелую ПЭ
Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови	Повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке предполагает диагноз тяжелой ПЭ
Уровень трансаминаз в сыворотке	Повышение уровня трансаминаз в сыворотке предполагает тяжелую ПЭ с вовлечением печени
Альбумин сыворотки	Снижение альбумина указывает на степень повреждения (проницаемости) эндотелия

HELLP-синдром

В 1954 г. описана взаимосвязь между преэклампсией и нарушениями коагуляции и функций ферментов печени. В 1982 г. впервые для данного состояния был применен термин HELLP (гемолиз, повышенный уровень ферментов печени и низкое количество тромбоцитов).

HELLP-синдром возникает в 0,3% всех беременностей и от 4 до 20% у больных с тяжелой формой преэклампсии. Исходы для матери и плода неблагоприятные (показатель материнской смертности повышается до 24%, а перинатальная смертность — до 33%). До 30% таких случаев возникают в послеродовом периоде. Клинические признаки и симптомы включают эпигастральную боль, болезненность при надавливании в верхней области брюшины, протеинурию, гипертензию, желтуху, тошноту и рвоту. Данное заболевание может приводить к гематурии, олигурии, острому тубулярному некрозу, корковому некрозу и пангипопитуитаризму. Осложнения при HELLP-синдроме следующие.

- Материнская смертность (1,1%).
- ДВС-синдром (21%).
- Отслойка плаценты (16%).
- Острая почечная недостаточность (7,7%).
- Отек легких (6%).

- Субкапсулярная гематома печени (0,9%).
- Отслойка сетчатки (0,9%).
- Внутрибрюшное кровотечение с последующей лапаротомией (2%).
- Плевральный выпот (6%).
- Респираторный дистресс-синдром у взрослого (1%).
- Отек мозга (1%).
- Переливание препаратов крови (55%).

При лабораторных исследованиях диагностируют тромбоцитопению, нарушение функции печени, повышенные концентрации гаптоглобина в плазме и гемолитическую анемию. По предложению Sibai, для диагностики HELLP-синдрома необходимо пользоваться следующими данными стандартных лабораторных исследований:

- гемолиз, определяемый путем анализа мазка периферической крови;
- повышенный билирубин или повышенный уровень ЛДГ;
- повышенная концентрация АСТ;
- низкое содержание тромбоцитов $<100\times10^9$/л.

Обязательно агрессивное лечение в данном случае. В случае необходимости родоразрешение проводят путем кесарева сечения. Роды через естественные родовые пути не противопоказаны, однако отмечаемая в 20% случаев тромбоцитопения у плода может заметно осложнить данный процесс. При уровне тромбоцитов $<20\times10^9$/л в родах через естественные родовые пути или $< 50\times10^9$/л при кесаревом сечении рекомендуют трансфузию тромбоцитов. Переливание свежей цельной крови показано, когда уровень гемоглобина менее 10 г/дл. С целью контроля почасового диуреза проводят катетеризацию мочевого пузыря. Как правило, необходимо мониторирование центрального венозного давления, его проводят посредством периферической венозной системы. Конкретный выбор анестезии зависит от состояния пациентки и плода. В связи с нарушениями в свертывающей системе крови регионарные методы могут быть противопоказаны. Назначаемые препараты должны создавать минимальную нагрузку на печень и почки при их метаболизме. Следует контролировать содержание глюкозы в крови, поскольку при HELLP-синдроме развивается тяжелая форма гипогликемии.

Недостаток знаний о клинических и лабораторных проявлениях этого симптомокомплекса привел в последние годы к явной гипердиагностике HELLP-синдрома. Течение тяжелой преэклампсии может быть многоликим, и не случайно некоторые ученые называет пре-

эклампсию «great impostor» — «великим обманщиком». Диагностика тяжелой преэклампсии с HELLP-синдромом нередко ошибочна. В действительности за описанной патологией могут скрываться гепатиты, жировой гепатоз беременных, наследственная тромбоцитопеническая пурпура и даже острый гангренозный холецистит. Довольно часто под маской HELLP-синдрома скрывается нераспознанный акушерский сепсис. Надо отметить, что около 70% всех ДВС-синдромов, возникающих в родах, в действительности оказываются не чисто акушерскими, как считали до недавнего времени, а связаны с септическими состояниями. Сочетание гемолиза, повышенной активности печеночных ферментов и тромбоцитопении может быть и при кокаиновой наркомании, и при спонтанных разрывах печени у беременных, системной красной волчанке и других заболеваниях. Следовательно, обнаружение триады (гемолиз, рост печеночных ферментов и тромбоцитопения) у беременных не должно вести к немедленному установлению диагноза HELLP-синдрома. Лишь клинико-физиологическая интерпретация этих симптомов в каждом конкретном случае после исключения их других причин позволяет диагностировать HELLP-синдром как форму гестоза. HELLP-синдром в далекозашедших случаях является, по сути, вариантом полиорганной недостаточности.

Ранними клиническими симптомами HELLP-синдрома могут быть тошнота и рвота (86%), боли в эпигастральной области (86%) и правом подреберье, выраженные отеки (67%). Часто лабораторные изменения при HELLP-синдроме появляются задолго до описанных жалоб и клинических проявлений. Нередко лабораторные показатели расценивают как потенциальный риск возникновения ДВС-синдрома. На этом же принципе основаны некоторые классификации HELLP-синдрома. Например, P.A. Van Dam и соавт. разделяют больных по этим показателям на три категории: с явными, подозреваемыми и скрытыми признаками внутрисосудистой коагуляции. По этому же принципу построена и классификация J.N. Martin, разделяющая пациенток с HELLP-синдромом при преэклампсии на два класса: I класс — число тромбоцитов <50 000/мм^3 и II класс — число тромбоцитов 50 000–100 000. Важно определять активность лактатдегидрогеназы, отражающей повреждение гепатоцитов и тяжесть гемолиза. Отношение АЛТ и АСТ при HELLP-синдроме обычно около 0,55.

В послеродовом периоде у пациенток с HELLP-синдромом на фоне тяжелой преэклампсии достаточно эффективно проведение плазмафереза с заменным переливанием свежезамороженной плазмы, устранение гиповолемии, антигипертензивная терапия. Необходимы

ранняя оценка системы свертывания крови и коррекция нарушений, а также возможное применение иммунодепрессантов. Следует особо подчеркнуть, что своевременная диагностика HELLP-синдрома в раннем послеродовом периоде улучшает результаты его интенсивной терапии.

Критерии диагностики HELLP-синдрома.

- Боль в эпигастрии или правом подреберье.
- Иктеричность склер и кожных покровов.
- Гемолиз: гемолизированная кровь, гипербилирубинемия, ЛДГ >600.
- Повышение печеночных ферментов: АСТ >70.
- Тромбоцитопения: количество тромбоцитов <100 000.

Эпидемиология

HELLP-синдром осложняет течение 0,5–0,9% всех беременностей и составляет 10–20% тяжелых ПЭ. В 70% развивается до родов, наиболее часто в сроки 27–37 нед (10% — до 27 нед, 20% — после 37 нед). Средний возраст женщин с HELLP-синдромом выше по сравнению с теми, у кого была диагностирована ПЭ. Большинство женщин с HELLP-синдромом повторнородящие. HELLP-синдром развивается в течение 48 ч после появления протеинурии и гипертензии (в 10–20% случаев отсутствует). Характерно внезапное начало. Чрезмерная прибавка массы тела в течение беременности и обширные отеки встречаются в 50% случаев.

Симптомы

- Боли в правом подреберье и эпигастральной области (чаще непостоянные, подобно коликам).
- Тошнота, рвота.
- Недомогание за несколько дней до развития яркой симптоматики.
- Головные боли (у 30–60% женщин).
- Нарушения зрения (20%).
- Неспецифические симптомы вирусных инфекций, в том числе ПЭ.

Клиническая картина обычно развивается по нарастающей, возможно скачкообразно. Ухудшение чаще происходит в ночное время. У женщин с частичным HELLP-синдромом меньше осложнений и симптомов. Частичное или полное самостоятельное разрешение синдрома возможно, но происходит редко.

Гемолиз

В результате гемолиза развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия. Фрагментированные эритроциты в большом количестве выходят за пределы сосудов из-за повреждения эндотелия. Наличие фрагментированных (Schizocytes) или сморщенных эритроцитов (Burr cells) в периферической крови вызывает гемолиз. Разрушение эритроцитов повышает уровень лактатдегидрогеназы в крови и снижает уровень гемоглобина. Гемоглобинемию или макроскопическую гемоглобинурию определяют у 10% женщин. Высвобожденный гемоглобин конвертируется в неконъюктивированный билирубин в селезенке и обнаруживается в плазме в виде гаптоглобина, который быстро оказывается в печени, поэтому уровень в крови часто неопределяемый, даже при умеренном гемолизе. Низкий уровень концентрации гаптоглобина (<1–0,4 г/л) можно использовать для диагностики гемолиза (специфический индикатор). Диагноз подтверждает высокий уровень ЛДГ и наличие неконъюгированного билирибина.

Повышение уровня печеночных ферментов

Повышение уровня печеночных ферментов может быть отражением гемолиза (вовлечение печени). Поражение печени вызывает увеличение уровня АЛТ и АСТ. Уровень плазмы глютатион С-трансфераза (α-GST или GST-a1) — более чувствительный индикатор поражения печени, чем АЛТ и АСТ, и может быть определен раньше. Однако его определение не всегда доступно, поэтому не может быть рутинной диагностической процедурой.

Тромбоцитопения

Уровень тромбоцитов менее 150×10^9/л может быть в следующих случаях:

- при гестационной тромбоцитопении (59%);
- иммунной тромбоцитопенической пурпуре (11%);
- ПЭ (10%);
- HELLP-синдроме (12%).

Уровень тромбоцитов менее 100×10^9/л:

- при ПЭ и гестационной тромбоцитопении (редко);
- иммунной тромбоцитопенической пурпуре (чаще);
- HELLP-синдроме (обязательно).

При HELLP-синдроме увеличивается потребление тромбоцитов. Тромбоциты используются для «ремонта» поврежденных сосудов, вследствие чего сокращается продолжительность их жизни.

Классификации

Tennessee Classification System, Sibai.

- Внутрисосудистый гемолиз.
- Повышение уровня билирубина (≥20,5 ммоль/л или ≥1,2 мг/100 мл).
- Повышение уровня ЛДГ (≥600 Ед/л).

Mississippi-Triple Class System (основной показатель — уровень тромбоцитов).

- I класс: количество тромбоцитов $\leq 50 \times 10^9$/л, АСТ или АЛТ ≥70 Ед/л, ЛДГ ≥600 Ед/л.
- II класс: количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$/л и $\geq 50 \times 10^9$/л, АСТ или АЛТ ≥70 Ед/л, ЛДГ ≥600 Ед/л.
- III класс: количество тромбоцитов $\leq 150 \times 10^9$/л и $\geq 100 \times 10^9$/л, АСТ или АЛТ ≥40 Ед/л, ЛДГ ≥600 Ед/л.

Диагностика HELLP-синдрома часто основана на различных критериях. Иногда используют только данные биохимического исследования крови. Некоторые авторы настаивают на обязательном сочетании тяжелой ПЭ и биохимических изменений. Другие включают женщин с отсутствием гемолиза (описан синдром HELLP). Существуют разные трактовки патологических уровней ЛДГ и АЛТ.

Дифференциальная диагностика

Наиболее часто дифференциальную диагностику HELLP-синдрома необходимо проводить:

- с вирусным гепатитом;
- холангитом;
- другой острой патологией печени.

Более редкие заболевания для дифференциальной диагностики:

- иммунная тромбоцитопения;
- жировая дистрофия печени;
- гемолитический уремический синдром;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- системный липидный эритроматоз.

Наиболее схожие клинические и биохимические критерии у жировой дистрофии печени. Развивается чаще между 30-й и 38-й неделями беременности. В анамнезе указание на слабость в течение 1–2 нед, возникают тошнота, рвота, эпигастральные боли средней интенсивно-

сти, боли в правом подреберье, головные боли, желтуха. Гипертензия и протеинурия часто отсутствуют.

Осложнения HELLP-синдрома

Тяжелые осложнения возникают в 75% случаев при уровне ЛДГ > 1400 Ед/л, АСТ >150 Ед/л, АЛТ >100 Ед/л и мочевой килоты >7,8 мг/л (>460 μmol/L). Клинические симптомы — нарушения зрения, боли в эпигастрии, рвота — более достоверные предикторы тяжелых осложнений.

Наиболее частые осложнения.

- Отслойка плаценты.
- ДВС-синдром.
- Послеродовое кровотечение.
- Спонтанный подкапсулярный разрыв печени. Во время беременности возникает редко — 1 случай на 40 000–250 000 родов, или 1–2% всех случаев HELLP-синдрома. Чаще в правой доле. Клиническая картина: сильные внезапные боли в эпигастрии с иррадиацией в правый верхний квадрант живота (спины) правое плечо, анемия, гипотензия. Диагностика: УЗИ, МРТ, КТ. Может происходить в послеродовом периоде.
- Инфаркт печени. Описано несколько случаев при сочетании антифосфолипидного синдрома и HELLP-синдрома.
- Билатеральная потеря зрения (редкое офтальмологическое осложнение).
- Кровоизлияние в мозг. Частота составляет до 1,5% всех случаев HELLP-синдрома, при возможности использования КТ и МРТ диагностика возрастает до 40%. Риск не повышается во время беременности, но велик в течение нескольких недель послеродового периода.
- Неврологические осложнения (редко).
- Гематомы и нагноения послеоперационных ран.

Материнская смертность

При ретроспективном когортном исследований 442 беременностей, осложненных HELLP-синдромом, смертность составила 1,1%. Наибольшая частота, по данным исследований, 25%.

Наиболее частые причины смерти.

- Кровоизлияние в мозг (до 26% как основная причина и в 45% как сопутствующая).
- Разрыв печени (18–86%).

Перинатальная заболеваемость и смертность

Перинатальная заболеваемость и смертность зависит от гестационного срока, при котором развивается HELLP-синдром, и колеблется от 7,4 до 34% (наивысшая при гестационном сроке до 32 нед).

Наиболее частые причины смерти.

- Недоношенность.
- Плацентарная недостаточность с или без ЗРП.
- Отслойка плаценты.

Смертность при разрыве печени достигает 80%.

Неонатальная тромбоцитопения — фактор риска внутрижелудочковых кровоизлияний и неврологических осложнений (в 15–38% случаев).

По данным разных авторов, исходы для новорожденного различны. Повышен риск перинатальной асфиксии и РДС. Другие исследователи связывают осложнения только с гестационным возрастом.

Глава 26

Прогнозирование и профилактика

Профилактика гипертонических расстройств, вызванных беременностью, имеет большое значение для здоровья матери и ребенка. Под профилактикой подразумевают реальную возможность не только прогнозировать течение гипертензии на довольно раннем этапе для принятия своевременных мер, но и изыскивать эффективные профилактические средства. Не располагая на практике механизмом раннего прогноза, невозможно реально разработать профилактические мероприятия.

За последние два десятилетия в литературных источниках можно найти ссылки более чем на 100 различных клинических, биофизических и биохимических исследований, позволяющих прогнозировать развитие преэклампсии. Вместе с тем в большинстве своем результаты проведения таких исследований оказываются непоследовательными и противоречивыми. На современном этапе не существует идеального прогнозирующего теста, отвечающего всем необходимым критериям.

Как и прежде, отсутствие родов в анамнезе и семейный анамнез — два важнейших прогнозирующих фактора. Преэклампсию диагностируют у 5,8% первобеременных, но всего лишь у 0,4% женщин со второй беременностью. Накоплено немало доказательств в поддержку концепции о заметной роли генетических факторов в развитии

преэклампсии. Несмотря на то что на основании целого ряда отчетных материалов не исключается возможность влияния рецессивного аллеля на развитие преэклампсии, последние научные данные о дискордантности между идентичными близнецами не говорят в пользу вмешательства в данный процесс только одного гена.

С целью прогнозирования течения преэклампсии был проведен анализ артериального давления во II триместре и результатов изучения сосудосуживающих факторов, однако ввиду полученного при этом огромного разброса данных чувствительности и специфичности таких исследований последние не имеют какого-либо прогнозирующего значения.

Доказано, что уровни содержания многочисленных компонентов крови и мочи претерпевают определенные изменения на фоне преэклампсии, включая в том числе высокий гемоглобин при первом посещении врача в дородовом периоде, повышенное содержание связанного с фактором VIII антигена, пониженную концентрацию антитромбина III, низкое количество тромбоцитов и связывание тромбоцитов AII. Однако выдвижение этих факторов на роль прогнозирующих развитие преэклампсии не оправдало ожиданий.

Допплерометрия глубокозалегающих дугообразных артерий на 16–18-й неделе гестации может быть полезна для диагностики нарушений, связанных с проникновением трофобласта в спиральные артерии, а также может иметь определенное значение при прогнозировании беременностей, подверженных развитию осложнений на фоне преэклампсии.

Ввиду отсутствия исчерпывающей информации об этиологии и патофизиологии преэклампсии разработка эффективных профилактических мер затруднена. Профилактика заключается в выявлении беременных с высоким риском с последующим тщательным клиническим и лабораторным мониторингом с целью распознавания заболевания на ранней стадии. Эти женщины могут быть затем взяты на более тщательный мониторинг или родоразрешение. Несмотря на то что данные меры не предотвращают преэклампсии, они могут быть полезными в предотвращении тяжелых последствий для матери и плода.

Аспирин

Тромбоцитам отводят существенную роль в патогенезе преэклампсии. Ранее проведенные исследования показали, что аспирин эффективен для профилактики преэклампсии, особенно с целью

минимизации серьезных осложнений в случае задержки внутриутробного развития плода, а также риска развития гипертонических расстройств, вызванных беременностью, не оказывая при этом заметного неблагоприятного воздействия на здоровье новорожденного и матери. Однако последующие исследования такие достоинства аспирина не подтвердили. К сожалению, вышеупомянутые исследования не были достаточно крупномасштабными, чтобы в итоге их проведения можно было получить убедительные доказательства безопасности и эффективности назначения аспирина во время беременности с профилактической целью. Цель недавно предпринятого таким образом Совместного исследования по назначению аспирина в малых дозах (CLASP) состояла в преодолении слабых сторон предшествующих изысканий. Это было крупномасштабное исследование с участием многих центров. Полученные в итоге результаты оказались разочаровывающими, поскольку аспирин не оказал заметного влияния на частоту случаев протеинурии, эклампсии, ЗРП, мертворождения и неонатальную смертность. Прием аспирина приводит к снижению заболеваемости преэклампсией на 12%, что явно недостаточно. Сделан вывод, что регулярное назначение профилактических доз аспирина всем женщинам группы риска по развитию преэклампсии нецелесообразно. Малые дозы аспирина показаны только тогда, когда есть основания полагать, что у женщин могут проявиться признаки преэклампсии на раннем этапе, причем тяжесть последней может обусловить преждевременное родоразрешение. При ведении женщин такой категории целесообразно приступать к лечению аспирином в малых дозах во II триместре. При приеме аспирина чаще возникала потребность в переливании крови в послеродовом периоде, а также развивалась отслойка плаценты.

Магний и цинк

Данных о благоприятном влиянии добавок магния нет, поэтому не рекомендуют превышать установленную на сегодняшний день норму физиологической потребности в пределах 320 мг/сут. Также проводились исследования по проблеме цинка, однако не удалось получить каких-либо убедительных сведений на этот счет.

Рыбий жир

Рыбий жир — источник поступления в организм длинной цепочки ненасыщенных жирных кислот Ω-3, обеспечивающих выработку эйкозапентановой кислоты для синтеза тромбоксана A_3 и простациклина

I_3 вместо тромбоксана A_2 и простациклина I_2, получаемых из арахидоновой кислоты. Названные вещества обусловливают сдвиг равновесия в реактивности тромбоцитов в сторону торможения агрегации и активизации процессов расширения кровеносных сосудов. Однако для оценки каких-либо положительных или отрицательных последствий пищевых добавок в виде рыбьего жира во время беременности необходимо организовать крупномасштабные контролируемые исследования с привлечением многих центров.

Кальций

Взаимосвязь между уровнем потребления кальция и развитием гипертонических расстройств во время беременности носит обратный характер. До недавнего времени отводили важную роль пищевым кальцийсодержащим добавкам в снижении частоты случаев гестационной гипертензии, но не преэклампсии. Исследования последних лет показали, что прием кальцийсодержащих добавок снижает частоту гипертензии, преэклампсии и преждевременных родов. Следует организовать контролируемые исследования, чтобы определить статистически значимое снижение перинатальной смертности и рекомендовать регулярный прием кальцийсодержащих добавок для всех без исключения беременных.

Недавнее исследование показало пользу от приема витаминов С и Е в профилактике преэклампсии, но необходимы дополнительные подтверждения этого факта.

Длительное воздействие спермы

Не так давно Robilhand опубликовал данные проспективного исследования, в соответствии с которыми профилактика преэклампсии можно обеспечивать путем удлинения периода половой жизни с конкретным партнером до наступления первой беременности. Согласно данным исследования, суммарные показатели частоты гипертонических расстройств, вызванных беременностью, сократились с 10,6% среди населения в целом до 5,1% среди женщин, ведущих половую жизнь более 12 мес до зачатия. Авторы исследования предполагают, что возникающий в данном случае защитный механизм заключается в иммунном ответе женского организма при длительном воздействии антигенов на присутствие спермы.

Заслуживает внимания факт отсутствия преэклампсии у беременных с пересаженной почкой на фоне лечения глюкокортикоидами и цитостатиками.

Глава 27

Ведение пациенток с преэклампсией

Оценка состояния плода

Беременным с преэклампсией показан мониторинг состояния плода. Ежедневная оценка шевелений плода — обязательный элемент скрининга для всех женщин с преэклампсией. Дальнейшее обследование необходимо, если движения плода не укладываются в норму. Частота тестирования определяется клиническим состоянием. Несмотря на то что еженедельное или двукратное за неделю обследование обычно достаточно, женщинам с тяжелой преэклампсией следует проводить ежедневное тестирование.

В случае ухудшения состояния плода по данным обследования вопрос о родоразрешении решают с учетом срока беременности.

Оценка состояния матери

Дородовой мониторинг преследует две цели: раннее выявление преэклампсии, оценка степени прогрессирования заболевания. Обе направлены на профилактику осложнений у матери, своевременное родоразрешение и определение возможности безопасного мониторинга состояния плода стандартными методами.

В настоящее время ведение беременных с преэклампсией зависит от проявлений заболевания. Быстрая прибавка массы тела и отек лица могут указывать на задержку воды и натрия при преэклампсии, однако они не всегда присутствуют и не являются характерными исключительно для преэклампсии. Данные признаки лишь повод для более тщательной оценки артериального давления и контроля белка в моче. Ранняя диагностика угрожающей преэклампсии основана на повышении артериального давления в конце II – начале III триместра. После первого повышения АД (может быть первым признаком преэклампсии) рекомендуют повторное обследование через 1–3 дня. У отдельных пациенток АД и наличие белка в моче можно проконтролировать дома. У любой женщины следует проверить наличие симптомов, указывающих на развитие преэклампсии: головные боли, затуманенное зрение, боль в эпигастрии или в правом верхнем квадранте живота. Необходимо также провести лабораторное обследование, включающее определение количества тромбоцитов, печеночных ферментов. Рекомендуют количественное определение суточной потери белка. Такие меры позволяют оценить скорость развития процесса, важны для своевременной диагностики молниеносного течения преэклампсии. Частота последующих обследований зависит от начальных данных и темпов клинического прогрессирования. При стабильном состоянии достаточно еженедельного обследования. Появление протеинурии — важный признак прогрессирования преэклампсии, который диктует необходимость частых обследований. В случае постановки диагноза преэклампсии по данным физикального и лабораторного обследования показана госпитализация.

Госпитализация на длительный срок до конца беременности показана при раннем появлении тяжелой гестационной гипертензии или преэклампсии. Вопрос о пролонгировании беременности у таких женщин решают ежедневно. Необходим ежедневный интенсивный мониторинг за состоянием как самой беременной, так и плода. Лабораторные исследования необходимо выполнять через небольшие интервалы, и они должны включать определение тромбоцитов, уровня ферментов печени в сыворотке, оценку функции почек и уровня белка в моче. Особое внимание следует уделять признакам утяжеления гипертензии, вовлечения центральной нервной системы, включающим тяжелую головную боль, дезориентацию, зрительные нарушения, вовлечение печени (эпигастральная боль или болезненность).

Транспортировка

При решении вопроса о транспортировке беременных с тяжелой ПЭ необходимо руководствоваться следующими положениями.

- Отсутствуют симптомы преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты или кровотечения другой этиологии.
- Сохранено сознание и спонтанное адекватное дыхание, нет симптомов отека легких.
- Отсутствуют признаки массивного внутрисосудистого гемолиза.
- В санитарном транспорте можно проводить интенсивную терапию.
- Перед транспортировкой обязательна подготовка с проведением противосудорожной, гипотензивной терапии. Необходимо установить постоянный венозный катетер (периферический, центральный).
- Транспортировку осуществляет анестезиолог-реаниматолог и акушер-гинеколог.
- Окончательное решение о транспортабельности женщины принимается коллегиально.

Невозможность оказания квалифицированной медицинской помощи повышает риск родоразрешения на месте (выше риска транспортировки). Следующие положения являются также показаниями для транспортировки беременной с преэклампсией в стационар более высокого уровня.

- Отсутствие круглосуточного поста анестезиолога-реаниматолога.
- Отсутствие современной дыхательной аппаратуры.
- Отсутствие достаточного спектра медикаментов для проведения интенсивной терапии.
- Отсутствие опыта ведения беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией.

Глава 28

Лечение

Цели лечения при преэклампсии основаны на знании патологии, патофизиологии и прогноза заболевания для матери и плода. Следующие принципы лежат в основе различных схем лечения.

Родоразрешение всегда лучшее лечение для матери, но не всегда для плода. Для матери цель лечения заключается в предотвращении эклампсии и других тяжелых осложнений преэклампсии. Эти заболевания полностью обратимы и обычно начинают регрессировать после родов в течение первых 2 суток. Поэтому если бы во внимание принималось только здоровье матери, то родоразрешение всех женщин с преэклампсией, вне зависимости от тяжести преэклампсии и срока беременности, было бы лучшим выбором. Наоборот, при недоношенном сроке индукция родов не показана, если нет свидетельств страдания плода. Отсюда следуют два важных заключения. Во-первых, любая терапия преэклампсии, отличная от родоразрешения, должна быть направлена в конечном счете на снижение перинатальной заболеваемости и смертности. Во-вторых, краеугольный камень акушерской тактики при преэклампсии заключается в сравнительной оценке риска осложнений для плода от его нахождения внутриутробно и при его нахождении в инкубаторе.

Патофизиологические изменения при тяжелой преэклампсии связаны со сниженной перфузией — основным фактором, ведущим к нарушению функции органов

у матери и повышению перинатальной заболеваемости и смертности. Попытки лечения преэклампсии натрийуретиками или гипотензивными препаратами могут усугубить эти изменения.

Патогенетические изменения, характерные для преэклампсии, присутствуют задолго до манифестирования клинических диагностических критериев. Согласно исследованию, изменения в реактивности сосудов, объеме плазмы и тубулярной функции почек предшествуют в некоторых случаях на несколько недель повышению артериального давления, экскреции белка и задержке натрия. Эти данные говорят о том, что необратимые изменения, влияющие на состояние плода, могут присутствовать задолго до клинического диагноза. При наличии показаний для терапии, отличной от родоразрешения, ее следует проводить для улучшения состояния матери и возможности созревания плода, подготовки шейки матки к родам.

Таким образом, этиологическое лечение — родоразрешение. Беременность пролонгируют до тех пор, пока сохраняется возможность поддержания роста и развития плода без опасности для здоровья матери. Лечение должны проводить одновременно акушер-гинеколог и анестезиолог-реаниматолог в специализированном отделении интенсивной терапии. Симптоматическое и отчасти патогенетическое лечение тяжелой ПЭ (Э) включает купирование (профилактику) судорог, гипотензивную, инфузионно-трансфузионную терапию.

Срочные мероприятия при судорогах

- Обеспечение проходимости дыхательных путей.
- Поворот на левый бок.
- Ингаляция увлажненного кислорода.
- Катетеризация периферической вены.
- Катетеризация мочевого пузыря с почасовым контролем диуреза.
- Защита от яркого света и громкого шума.
- Неинвазивный мониторинг: АД, ЧСС, SpO_2.
- Рентгенография грудной клетки для исключения аспирации.
- Магния сульфат. Схема применения: по 5 г в/в за 10–15 мин, затем по 2 г/ч микроструйно.
- Бензодиазепины: мидазолам по 2,5–5 мг в/в. Эффекты мидазолама: седативный, противосудорожный. Не рекомендуют применение больших доз.
- Барбитураты: фенобарбитал по 0,2 г/сут энтерально. Эффекты фенобарбитала: противосудорожный, седативный.

При сохраненном сознании после приступа судорог следует продолжать консервативную терапию в течение 4–6 ч с насыщением магния сульфатом и наблюдением за неврологическим статусом. При отсутствии очаговой неврологической симптоматики, субарахноидального кровоизлияния интенсивная терапия эклампсии возможна без ИВЛ. В эти же сроки необходимо решить вопрос о родоразрешении.

При отсутствии сознания после приступа судорог (коме) необходимо перевести больную в условиях вводной анестезии натрия тиопенталом (с последующим срочным родоразрешением) на ИВЛ. По данным литературы, при трудностях интубации (протоколы трудных дыхательных путей), а также при HELLP-синдроме, когда уже имеется или высока вероятность развития кровотечения из верхних дыхательных путей, ротовой полости, возможно применение для обеспечения проходимости дыхательных путей и последующей респираторной поддержки, в том числе и во время оперативного родоразрешения, ларингеальной маски ProSeal. Ларингеальная маска ProSeal обеспечивает надежную проходимость дыхательных путей. Двухполостная манжета обеспечивает герметичность при давлении до 30 см вод.ст., предотвращает регургитацию и аспирацию, что делает возможным применение ларингеальной маски ProSeal при абдоминальном родоразрешении, и создаются условия при необходимости проводить вспомогательную или принудительную вентиляцию легких.

ИВЛ необходима в данной ситуации, так как снижает опасность аспирации, уровень мозговой гипоксии. ИВЛ не следует расценивать как основной способ лечения, однако гипоксия является важнейшим патогенетическим фактором развития и прогрессирования полиорганной недостаточности и без ее устранения невозможно эффективное проведение прочих мероприятий. Поэтому продолжительность ИВЛ определяется в каждом конкретном случае и может колебаться от нескольких часов до нескольких суток и недель. Также ИВЛ обеспечивает адекватный доступ кислорода. ИВЛ — один из методов лечения повышения внутричерепного давления (ВЧД) и отека мозга. Общая анестезия с ИВЛ — метод выбора при обезболивании абдоминального родоразрешения пациенток с эклампсией. ИВЛ снижает угнетающее влияние на мозг и дыхание противосудорожной терапии.

Показания к продленной ИВЛ при тяжелой преэклампсии и эклампсии:

- кома;
- кровоизлияние в мозг;
- сочетание с коагулопатическим кровотечением;

- сочетание с шоком (геморрагическим, септическим, анафилактическим и т.д.);
- СОЛП, ОРДС, альвеолярный отек легких;
- нестабильная гемодинамика;
- прогрессирующая полиорганная недостаточность.

При проведении продленной ИВЛ необходимо обеспечить режим нормовентиляции и уже в первые часы после родоразрешения определить степень неврологических нарушений. Для этой цели на первом этапе отменяют миорелаксанты и оценивают судорожную готовность. При ее отсутствии следующим этапом отменяют все седативные препараты, за исключением магния сульфата, обеспечивающего в этих условиях противосудорожный эффект. После окончания эффекта седативных препаратов определяют уровень сознания, при неосложненном течении эклампсии элементы сознания должны появляться в течение 24 ч. Если этого не происходит при полной отмене седативных препаратов в течение суток, то необходимо проведение КТ и МРТ головного мозга. В такой ситуации ИВЛ продолжается до уточнения диагноза.

Причины необходимости длительного проведения ИВЛ.

- Отек головного мозга, постгипоксическая энцефалопатия.
- Нарушения механических свойств легких и грудной клетки в результате интерстициального и альвеолярного отека, обтурация дыхательных путей мокротой, бронхоспазма.
- Неэффективность газообмена вследствие нарушений вентиляционно-перфузионных отношений и высокого внутриклеточного шунта.
- Увеличение работы дыхания и усталость дыхательных мышц — увеличение потребности в кислороде.
- Низкие гемодинамические возможности гемодинамической компенсации обеспечения тканей O_2.

У больных с грубыми расстройствами газообмена, гемодинамики и метаболизма ИВЛ — обязательный компонент лечения, без которого восстановление функций органов и систем невозможно. В таких ситуациях большое значение имеет правильность методики и поддержание оптимального давления в дыхательных путях посредством применения положительного давления в конце выдоха. Важная роль при этом принадлежит таким методам респираторной терапии, как постуральный дренаж, специальный массаж грудной клетки с последующим удалением секрета из дыхательных путей. Эти методы улучшают механические свойства легких и тем самым способствуют скорейшей нормализации их функций.

Один из ключевых критериев прекращения ИВЛ — возможность перевода на спонтанное дыхание и его адекватность. Клиническими критериями считают восстановление сознания, отсутствие судорожной готовности, выраженной гипертермии, восстановление мышечного тонуса, кислородной емкости крови, темпа диуреза.

Купирование и профилактика судорог

Магния сульфат — основной препарат для лечения тяжелой преэклампсии и профилактики развития эклампсии. Первоначальная доза 5 г вводится в течение 10–15 мин, а затем проводится продолжительное введение 1–2 г/ч через инфузомат. После этого в крови достигается и в течение 4 ч поддерживается терапевтический уровень сульфата магнезии, равный 4–6 мэкв/л (табл. 28-1). Неоправдано внутривенное капельное введение магнезии в большом разведении с другими растворами в связи с увеличением водной нагрузки. По данным наших исследований, преобладает токолитический, а не седативный (противосудорожный) эффект препарата. На фоне введения магнезии следует контролировать коленный рефлекс и мочевыделение. Потеря коленного рефлекса служит признаком магнезиального токсикоза. В этом случае введение сульфата магнезии должно быть прекращено до возвращения этого рефлекса. Ионы магния широко циркулируют в крови с белками плазмы и выделяются почками. Полупериод их жизни составляет около 4 ч у больных с нормальной функцией почек. Нарушение функции почек (диурез <30 мл/ч) означает возможную интоксикацию, в таком случае дозу сульфата магнезии следует уменьшить.

Лечебный уровень сульфата магнезии угнетает нейромышечную проводимость и подавляет раздражение центральной нервной системы через влияние на N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы. Высокие дозы могут вызывать патологию сердечной проводимости и брадикардию. Наиболее жизнеугрожающим побочным эффектом магнезии является подавление дыхания вследствие нейромышечной блокады. Передозировка может быть купирована введением 1 г кальция глюконата или 300 мг кальция хлорида.

Магния сульфат противопоказан при индивидуальной непереносимости, болезни Аддисона, миастении, анурии и тяжелом поражении печени. С осторожностью вводят при олигурии.

Таблица 28-1. Эффекты магнезиальной терапии

Эффект	Уровень магния в плазме, мэкв/л
Нормальный уровень в плазме	1,5–2,0
Терапевтический диапазон	4,0–8,0
Электрокардиографические изменения (удлинение интервала **P–Q**, расширение комплекса **QRS**)	5,0–10,0
Потеря глубоких сухожильных рефлексов	10,0
Депрессия дыхания	12,0–15,0
Остановка дыхания, синоатриальный и атриовентрикулярный блок	15,0
Остановка сердца	20,0–25,0

Противосудорожную терапию проводят в течение как минимум 24 ч после родов.

Антигипертензивная терапия

Антигипертензивную терапию проводят при повышении АД ≥140/90 мм рт.ст. (табл. 28-2). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) рекомендует проводить гипотензивную терапию при преэклампсии и эклампсии в соответствии с региональными стандартами, поскольку до настоящего времени не доказано преимуществ какого-либо одного препарата. Артериальное диастолическое давление не должно резко снижаться, так как его падение может вызвать уменьшение кровоснабжения плаценты. Для выбора препаратов и контроля адекватности терапии целесообразно определение параметров центральной гемодинамики (ЭхоКГ, реовазография), суточный мониторинг АД.

Таблица 28-2. Гипотензивная терапия

Препарат	Класс	Терапия		Побочные эффекты
		преэклампсии	тяжелого гестоза	
Метилдопа (допегит*)	Центральный адренергический блокатор		250 мг внутрь 3–4 раза	Седативный
Клонидин (клофелин*)	α-адреномиметик	100–300 мкг в/в	До 300 мкг/сут в/м или энтерально	Седативный, синдром отмены
Гидралазин	Периферический вазодилататор	5–10 мг в/в, возможно повторное введение через 15–30 мин	20–40 мгя	Рефлекторная тахикардия

Окончание табл. 28-2

Препарат	Класс	Терапия		Побочные эффекты
		преэклампсии	тяжелого гестоза	
Нифедипин	Антагонист кальция	10 мг перорально каждые 15–20 мин до достижения эффекта Парентерально медленное введение 6–10 мкг/кг, далее инфузоматом 6–14,2 мкг/кг в минуту	10–30 мг перорально	Головная боль, рефлекторная тахикардия
Лабеталол	α-, β-адреноблокатор	5–10 мг в/в, возможно повторное введение удвоенной дозы через 15 мин до максимальной дозы 300 мг	100–400 мг внутрь через 8 ч	Брадикардия у плода и матери
Пропранолол (анаприлин*)	Неселективный β-адреноблокатор	10–20 мг внутрь	10–20 мг внутрь	Брадикардия у плода и матери

Препаратами помощи первого ряда можно считать нифедипин, клонидин, лабеталол, допегит*. Применение нитроглицерина и нитропруссида натрия приводит к серьезным осложнениям и не рекомендовано. Эти препараты используют крайне редко только в виде микроструйного введения при альвеолярном отеке легких или при некупируемой другими доступными средствами выраженной гипертензии. В связи с резким расширением мозговых сосудов нитраты и натрия нитропруссид могут вызвать интенсивную головную боль и повышение внутричерепного давления. При длительном применении обладают токсическим действием на плод. Использование атенолола приводит к ЗРП, особенно при назначении с ранних сроков беременности. Учитывая все неблагоприятные эффекты на плод, не рекомендованы к применению диазоксид, кетансерин. Не следует применять в качестве гипотензивных препаратов нимодипин и магния сульфат. Диуретики показаны только для лечения отека легких. Абсолютно противопоказаны ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов к ангиотензину. Результаты нескольких недавно опубликованных рандомизированных исследований показывают, что антигипертензивная терапия у женщин с преэклампсией не улучшает перинатальные исходы.

Метилдопа (допегит)

Метилдопа (допегит) — основной гипотензивный препарат, применяющийся при любой форме артериальной гипертензии во время беременности. Противопоказан при гепатите, печеночной недостаточности, феохромоцитоме.

Клонидин

Используют только при устойчивой артериальной гипертензии и для купирования гипертонического криза. Применение клонидина не имеет никаких преимуществ перед использованием метилдопы или β-адреноблокаторов. На ранних сроках беременности применение клонидина недопустимо, так как считают, что он способен вызывать эмбриопатию. Противопоказан при синдроме слабости синусового узла, АВ-блокаде, брадикардии у плода.

Нифедипин

В настоящее время доказана безопасность применения данного блокатора кальциевых каналов во время беременности. Противопоказан при сердечной недостаточности, аортальном стенозе, тахикардии.

Атенолол

Во время беременности используется только коротким курсом при артериальной гипертензии в сочетании с тахикардией (ЧСС более 100 уд./мин). Противопоказан при синусовой брадикардии, брадикардии у плода, АВ-блокаде, сердечной недостаточности, обструктивных заболеваниях легких, сахарном диабете.

Инфузионно-трансфузионная терапия

Снижение внутрисосудистого объема жидкости — основной признак тяжелых форм преэклампсии, эклампсии, сепсиса, синдрома общего реактивного воспаления. Данные патологические изменения универсальны и сопровождают большинство критических состояний. За возникновение этого феномена несут ответственность многие факторы, в том числе увеличение емкости венозного русла и депонирование в нем крови, генерализованное повреждение эндотелия с увеличением проницаемости капилляров и недостаточное количество жидкости, поступающей в организм извне.

Отражение увеличенной проницаемости капилляров у больных с синдромом мультисистемной дисфункции — рост более чем в 3 раза транскапиллярного транспорта альбуминов. В дальнейшем происходит

отек периваскулярных и перилимфатических пространств, который затрудняет отток альбумина, декстранов и воды из интерстициального пространства. Резко увеличивается онкотическое давление в интерстиции и во внесосудистых пространствах, что приводит к увеличению внесосудистой гипергидратации вообще и интерстициальному отеку легких в частности. Также происходит сдвиг жидкости внутрь клетки как результат повышения проницаемости клеточной мембраны для натрия. Уменьшение внутрисосудистого объема сопровождается увеличением объема жидкости в интерстициальном пространстве, что ухудшает тканевую оксигенацию, поскольку затрудняет транспорт энергетических субстратов и метаболитов. Все эти механизмы приводят к возникновению порочного круга мультисистемной дисфункции, который нередко провоцируется необдуманной инфузионной терапией.

В настоящее время не доказано преимуществ ни одного из плазмозаменителей в интенсивной терапии тяжелой преэклампсии для исхода беременности и родов. При этом показано, что ограничение вводимой жидкости положительно влияет на результат, и в первую очередь это касается прогрессирования респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), так как вследствие вазоспазма у больных с преэклампсией уменьшен сосудистый объем и они чувствительны к жидкостным перегрузкам. Необходимо воздержаться от введения больших объемов жидкости в связи с возможной гипергидратацией и отеком легких. Умеренная дегидратация лучше, чем гипергидратация. Объем ИТТ составляет примерно 1–1,2 л/сут. Многие исследователи предпочтение отдают сбалансированным кристаллоидным растворам (стерофундин, растворы Рингера, Хартмана). В условиях генерализованного повреждения эндотелия они представляют наименьшую опасность. Темп инфузии не более 40–45 мл/ч (максимальный болюс 80 мл/ч) или 1 мл/кг в час. Считают, что препараты гидроксиэтилированного крахмала «закрывают» поры в воспаленном эндотелиальном слое, что обосновывает возможность применения препаратов ГЭК при синдроме системной воспалительной реакции, в частности при тяжелой преэклампсии. Нами используются препараты ГЭК 130/0,42 и в последнее время тетраспан 6 (гидроксиэтилированный крахмал в сбалансированном растворе электролитов, полностью соответствует составу плазмы).

Контроль за проводимой инфузионной терапией осуществляют путем оценки темпа диуреза. Показатель центрального венозного давления (ЦВД) не столь информативен при тяжелой преэклампсии,

эклампсии, поэтому при отсутствии других показаний нет необходимости в катетеризации подключичной вены в остром периоде, но после купирования судорог и при проведении интенсивной, в том числе инфузионно-трансфузионной, терапии тяжелой преэклампсии часто необходимо наличие центральной вены. В первые 2–3 дня после купирования эклампсии диурез должен быть положительный (отрицательный баланс). Трансфузия альбумина оправдана только при гипоальбуминемии <25 г/л, лучше после родоразрешения.

Инфузионная нагрузка необходима при эпидуральной блокаде, парентеральной гипотензивной терапии, внутривенном введении магнезии, при олигурии или признаках центральной дегидратации (при низком ЦВД), т.е. во всех случаях тяжелой преэклампсии и эклампсии.

Включение глюкозы в программу интенсивной инфузионной терапии обсуждается достаточно давно. Традиционно глюкоза достаточно долго назначалась во время операции для предотвращения гипогликемии и ограничения катаболизма белков. Интраоперационная гипергликемия может спровоцировать осмотический диурез, что требует тщательного контроля за водно-электролитным состоянием, поскольку это может усугубить ишемические поражения мозга у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией. Необдуманное применение инфузии глюкозы в родах или во время операции кесарева сечения на этапе до извлечения плода может существенно ухудшить состояние новорожденного в то время, когда доступ глюкозы через плаценту резко прекращается, а у новорожденного сохраняется гиперинсулинемия, индуцированная поступающей глюкозой от матери. В настоящее время растворы глюкозы в качестве предоперационной подготовки и в составе интраоперационной инфузионной терапии применяются только при риске гипогликемии.

Коллоиды хорошо возмещают объем циркулирующей плазмы при нормальной проницаемости стенок капилляров. Каждый грамм введенного коллоида добавляет в кровоток примерно 20 мл воды (14–15 мл на 1 г альбумина, 16–17 мл на 1 г гидроксиэтилированного крахмала, 20–25 мл на 1 г декстрана).

К недостаткам декстранов, которые делают их применение опасным у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией, относится прежде всего их способность провоцировать и усиливать фибринолиз, изменять активность фактора VIII.

Растворы желатина у акушерских больных следует применять с особой осторожностью. Желатин вызывает увеличение выброса интерлейкина-1b, который стимулирует воспалительные изменения

эндотелия. В условиях синдрома системной воспалительной реакции и генерализованного повреждения эндотелия у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией эта опасность резко возрастает. Инфузия препаратов желатина приводит к снижению концентрации фибронектина, что при эклампсии может увеличивать проницаемость эндотелия. Применение препаратов желатина может способствовать увеличению выброса гистамина.

В то же время применение гелофузина у пациенток с тяжелой преэклампсией, по данным современной литературы, патогенетически обосновано, так как воздействует на основные параметры гомеостаза у беременных с данной патологией, улучшая их. Считают, что препарат обладает выраженным антиоксидантным действием, не оказывает воздействия на систему свертывания крови. Показан иммуномодулирующий эффект гелофузина (изменяет метаболизм нейтрофилов и увеличивает фагоцитарную активность).

Показание для переливания плазмы — возмещение факторов свертывания. Несмотря на то что вся плазма проходит тщательные скрининговые процедуры, существует определенный риск передачи инфекции, например гепатита С (1 случай на 3300 переливаемых доз), гепатита В (1 случай на 200 000 доз) и ВИЧ-инфекции (1 случай на 225 000 доз).

Трансфузионный отек легких

Трансфузионный отек легких, или острое повреждение легких вследствие трансфузий (transfusion-related acute lung injury), — крайне опасное осложнение. К счастью, встречается редко (1 на 5000 трансфузий), однако может серьезно затруднить процесс интенсивной терапии. Чаще всего приводит к повреждению легких трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП). Риск развития этого осложнения существует также при трансфузии других компонентов донорской крови (эритроцитарной массы, цельной крови, тромбоцитарной массы, внутривенных иммуноглобулинов, гранулоцитов и криопреципитата). В исследовании, проведенном в Канаде в 2002–2003 гг., продемонстрировано, что трансфузионный отек легких развивается с частотой 1:61 006 при трансфузии СЗП, 1:9306 при трансфузии цельной крови, 1:25 073 при трансфузии криопреципитата и 1:58 279 при трансфузии эритроцитарной массы. Даже если трансфузия плазмы не осложнится тяжелым альвеолярным отеком легких, то шанс значительно ухудшить состояние системы дыхания и продлить ИВЛ очень высокий. Это осложнение может развиться в первые 6 ч после пере-

ливания препаратов крови. В 70-х годах прошлого века установлена прямая взаимосвязь фатальных изменений в легких реципиентов и несовместимости по человеческому лейкоцитарному антигену (HLA) донорской крови. Причиной этого осложнения является реакция лейкоагглютинации антител, поступающих с плазмой донора, и активация нейтрофилов. Однако в некоторых случаях развития трансфузионного отека легких (около 10%) лейкоцитарные антитела не были выявлены ни у донора, ни у реципиента. Причиной развития трансфузионного отека легких в таких случаях могут служить биологически активные липиды, которые являются продуктом распада клеточных мембран и могут содержаться в препаратах крови с давним сроком заготовки. Лизофосфатидилхолины, которые входят в состав этих липидов, также могут активировать нейтрофилы с развитием последующего каскада патофизиологических изменений в легких. Таким образом, в настоящее время существует две взаимодополняющие патофизиологические концепции, объясняющие развитие трансфузионного отека легких — концепция антител и концепция биологически активных липидов. По сути, это некардиогенный отек легких. Наиболее частые симптомы, которые позволяют предположить развитие данного осложнения после переливания препаратов крови: одышка, кашель, гипертермия, пенистая мокрота, тахикардия, гипотензия. Однако наиболее значимый фактор в диагностике временной, так как отек легких развивается в первые несколько часов (до 6) после трансфузии.

Критерии диагностики трансфузионного отека легких во многом идентичны критериям диагностики острого повреждения легких (острого респираторного дистресс-синдрома).

- Снижение респираторного индекса (PaO_2/FiO_2) менее 300 или снижение SpO_2 менее 90% при FiO_2 0,21.
- Наличие двусторонних инфильтратов на рентгенограмме органов грудной клетки.
- Отсутствие клинических признаков острой левожелудочковой недостаточности (давление заклинивания легочных капилляров <18 мм рт.ст.).
- Появление симптомов в первые 6 ч после трансфузии.
- Отсутствие острого повреждения легких до трансфузии.
- Отсутствие временной связи с другими возможными причинами развития острого повреждения легких.

Большинство случаев развития трансфузионного отека легких связано с несоблюдением протоколов трансфузии компонентов крови, нарушений их заготовки и хранения.

Меры профилактики:

- использование «отмытых» эритроцитов;
- отказ от донорства многорожавшим женщинам (в этой популяции отмечается высокая концентрация антилейкоцитарных антител);
- использование специальных лейкоцитарных фильтров.

Для легкой формы трансфузионного отека легких достаточно кислородотерапии и симптоматического лечения. Для более тяжелых форм целесообразно проведение респираторной терапии, включающей неинвазивную и, при необходимости, инвазивную ИВЛ, инфузионной терапии. Эффективность глюкокортикоидов не доказана, применение диуретиков может быть опасно вследствие возможного развития гипотензии.

Растворы гидроксиэтилированного крахмала

ГЭК — природный полисахарид, получаемый из амилопектинового крахмала и состоящий из полимеризованных остатков глюкозы. Препараты со средней молекулярной массой 200 000 Д и степенью замещения 0,5 были отнесены к фармакологической группе «Pentastarch», со средней молекулярной массой 130 000 Д и степенью замещения 0,4 — к фармакологической группе «Tetrastarch», а препараты с высокой молекулярной массой 450 000 Д и степенью замещения 0,7 — к фармакологической группе «Hetastarch».

Кроме степени замещения, еще очень важна локализация замещения. Современные методы анализа позволяют очень точно определять позиции замещения. Наиболее часто замещение происходит в положении С2 и С6, но самым эффективным считают замещение в положении С2. Именно замещение в этом положении в большей степени защищает молекулу ГЭК от гидролиза сывороточной амилазой.

Свойства, присущие только растворам ГЭК.

- Не вызывают дополнительной активации системы комплемента.
- Не влияют на экспрессию поверхностных антигенов иммунокомпетентных клеток.
- Предотвращают развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров.
- Вследствие инактивации свободных радикалов и, возможно, снижения выброса цитокинов снижают количество циркулирующих адгезивных молекул.

- Улучшают реологию крови и доставку кислорода к органам и тканям.
- Улучшают маточно-плацентарный кровоток.
- Способствуют устранению артериолоспазма.
- Нормализуют онкотическое давление плазмы.

На данных свойствах основаны рекомендации по применению растворов гидроксиэтилированного крахмала при инфузионной терапии в условиях генерализованного повреждения эндотелия (преэклампсия, эклампсия).

В конце 80-х годов прошлого столетия B.A. Zikria и соавт. сообщили, что растворы ГЭК могут снижать капиллярную проницаемость и «закрывать» утечку, происходящую в эндотелии во время различных патологических процессов, включая сепсис и ожоги. Недавно в журнале «Anesthesia & Analgesia» X. Feng и соавт. на модели лигирования и перфорации слепой кишки показали, что у крыс, получавших растворы ГЭК или желатина, снижалась легочная капиллярная утечка по сравнению с крысами, которые получали физиологический раствор. Введение ГЭК было связано со сниженным выбросом различных медиаторов провоспаления, включая фактор некроза опухоли и интерлейкин-1, а назначение желатина нет. Но еще в 2004 г. этот же журнал опубликовал результаты исследования, которые расширили предшествующие данные, полученные при исследовании на модели у крыс. Они показали, что ГЭК значительно снижает липополисахарид-индуцированное повышение капиллярной проницаемости в легких, подавляет скопление нейтрофилов в легких, цитокин-индуцированный нейтрофил-хемоаттрактант протеин.

Результаты J. Tian и соавт. также согласуются с экспериментальными исследованиями других групп исследователей, показавших противовоспалительные эффекты растворов ГЭК. Показано, что ГЭК восстанавливает целостность макрофагов и предотвращает повышение интерлейкина-6 у мышей после травматического кровотечения; изменяет взаимодействие нейтрофилов с активированным эндотелием; снижает нейтрофильный всплеск, вызванный *E. coli*, а также ослабляет повышение сосудистой утечки, индуцированное гипоксией и острым воспалением. J. Boldt и соавт. сообщили, что у больных, которым проводились большие абдоминальные операции, назначение ГЭК вызывало снижение маркеров воспаления и эндотелиальной активации при сравнении с назначением кристаллоидов. Таким образом, данные X. Feng и соавт. согласуются с результатами предшествующих исследований.

Отличия плазмозаменителей на основе ГЭК основаны на трех критериях:

- ММ — средняя молекулярная масса;
- MS — молекулярное замещение;
- DS — степень замещения: число гидроксильных групп на глюкозную единицу ГЭК — основной показатель, отражающий время циркуляции активного компонента в сосудистом русле.

Поэтому при DS, равной 0,7, период полувыведения составляет 12 сут, при DS 0,4–0,55 — менее 10 ч. В настоящее время в отечественной клинической медицине популярны плазмозаменители на основе ГЭК с молекулярной массой 200 кД и DS менее 20,6. Они имеют следующие достоинства:

- высокий непосредственный волемический эффект — 1;
- нет «утечки» активного вещества в интерстиций жизненно важных органов, например легких;
- альтернатива декстрану для так называемой малобеемной волемической ресусцитации при травматическом и геморрагическом шоке;
- длительное (до 1 сут) время циркуляции и стабилизации КОД;
- улучшение гемореологии за счет стойкой гемодилюции;
- выведение преимущественно через почки, но может частично метаболизироваться;
- блокирование синтеза эндотелинов на фоне системной воспалительной реакции (в отличие от ЧСА);
- анафилактоидные реакции на эти среды не описаны;
- умеренное торможение синтеза альбумина;
- возможна гипокоагуляция при объемах плазмозамещения более 20 мл/кг (воздействие на Ф VIII Виллебранда);
- инициирование ДВС-синдрома при повторных вливаниях ГЭК;
- временное накопление в клетках моноцитарно-макрофагальной системы.

Все это послужило следующим шагом в совершенствовании плазмозаменителей данного класса, что реализовалось созданием и внедрением в клиническую практику венофундина*.

Венофундин* — 6% раствор ГЭК в физиологическом растворе. Венофундин* может снижать показатели гематокрита, вязкости плазмы крови. Волемический эффект в результате изоволемического введения венофундина* продолжается как минимум 6 ч. Широкое практическое применение венофундина* в ближайшее время окончательно подтвердит его достоинства.

В последние годы отмечен интерес к новому плазмозамещающему препарату — тетраспану 6♠, состоящему из 6% гидроксиэтилкрахмала 130/0,42/6:1 в сбалансированном растворе электролитов. Тетраспан 6♠ — изоонкотический, изотонический, изоионный раствор, полностью соответствующий составу плазмы. За счет этого препарат предотвращает изменение pH, развитие гиперхлоремии и уменьшение буферной емкости крови, потому что является раствором с оптимальными носителями резервной щелочности и низким содержанием ионов хлора. Тетраспан 6♠ не влияет на систему гемостаза, не оказывает отрицательного влияния на функцию почек.

Риск отека часто используют для дискредитации каждого типа растворов. При введении кристаллоидов отек — ожидаемая составляющая восполнения объема, поскольку они первично распределяются в интерстициальном пространстве. Риск отека присутствует и при введении коллоидов, особенно при увеличивающейся внутрисосудистой проницаемости, так как коллоиды не остаются во внутрисосудистом пространстве. С другой стороны, «адвокаты» инфузионной терапии коллоидными растворами при сепсисе утверждают, что жидкость задерживается в сосудистом русле под воздействием увеличивающегося КОД даже в условиях повышенной сосудистой проницаемости. Кроме того, возникает новая проблема относительно повышения риска отека легких, связанного с назначением ГЭК. Раствор ГЭК с низкой молекулярной массой (130 kDa) разрабатывался с целью улучшения фармакокинетического действия при сохранении возможности поддержания эффективного объема. На модели сепсиса у свиньи тестировались эффекты ГЭК массой 130 kDa и раствор Рингера на показатели поддержания объема плазмы, а также на системную гемодинамику. Было выяснено, что в условиях выраженной капиллярной утечки возможно не только поддержание адекватного объема плазмы и системной перфузии при введении ГЭК с ММ 130 kDa, но и последующее сохранение системной оксигенации и гемодинамики. При введении раствора Рингера подобных эффектов не наблюдалось. В исследовании на животных, получавших ГЭК с ММ 130 kDa, регистрировалось большее повышение сердечного выброса, оксигенации и сатурации гемоглобина смешанной венозной крови, чем у тех, которым вводился раствор Рингера. Эти масштабные параметры тканевой оксигенации показали преимущества действия ГЭК с ММ 130 kDa перед раствором Рингера. Более того, в группе, получавшей раствор Рингера, невозможно было предупредить развитие респираторного ацидоза и артериальной гипоксии заранее установленным вентиляционным паттерном.

По нашим данным, применение гидроксиэтилированного крахмала 130/0,42 способствует пролонгированию беременности при преэклампсии и снижает перинатальную смертность в 1,5–2 раза.

Для снижения уровня эндогенной интоксикации (по эндотоксину, молекулам средней массы, антиэндотоксиновых антител) была использована энтеро- и гемосорбция. Применялся сорбент энтеросгель по 3 раза в день в течение 2 нед в сочетании с гипотензивной и инфузионной терапией. Наблюдения проведены у 40 беременных с умеренной преэклампсией. Из 40 больных досрочное прерывание беременности потребовалось у 2 беременных, в то время как в контрольной группе экстренно родоразрешена была каждая 3-я больная.

Концентрация эндотоксина и молекул средней массы после энтеросорбции и гемосорбции показана в табл. 28-3.

Таблица 28-3. Концентрация эндотоксина и молекул средней массы после энтеро- и гемосорбции

Метод сорбции	Эндотоксин, ЦИ/мл		МСМ при длине волны 254 нм	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Энтеросорбция	1,25+0,011	0,75+0,06	0,368+0,011	0,311+0,012
Гемосорбция	1,27±0,09	1,11+0,07	0,362+0,012	0,314+0,011
Контроль	1,19±0,13	1,32±0,08	0,354±0,007	0,348+0,015

Лечение олигурии

Как и прежде, еще четко не обозначены патогенез, определение и тактика ведения олигурии при тяжелой форме преэклампсии. Используемые в клинической практике определения олигурии предполагают наличие диуреза в следующих пределах: <30 мл/ч за 3 ч, <30 мл/ч за 2 ч, <0,5 мл/кг/ч за 2 ч, <500 мл/сут или <100 мл за 4 ч. Об олигурии следует говорить как минимум через 4 ч. У многих пациенток с транзиторной формой заболевания при диурезе <30 мл/ч обычно происходит самопроизвольное его восстановление без какой-либо терапии. Нарушение функции почек у таких пациенток имеет благоприятный прогноз.

С целью лечения олигурии можно вводить ударную дозу жидкости в объеме от 500 до 1000 мл кристаллоидного раствора. На примере семи пациенток Lee и коллеги продемонстрировали, что олигурия — следствие неудовлетворительного показателя состояния наполнения организма жидкостью у пациенток с преэклампсией. Если в результате введения ударной дозы жидкости ответной реакции не наблю-

дается, то необходимо мониторировать параметры ЦВД, которые соответствуют данным ДЗЛК, когда уровень ЦВД >6 мм рт.ст. Следует избегать проведения повторной инфузионной терапии без надлежащего мониторирования, поскольку это может привести к отеку легких, особенно в послеродовом периоде.

Практика назначения допамина при преэклампсии еще не изучена достаточно широко. Kirshon и коллеги проанализировали результаты лечения малыми дозами допамина (1–5 мг/кг в минуту) шести пациенток с олигурией. Таким образом удалось добиться повышения минутного объема сердца с 6,8 до 8 л/мин, тогда как параметры артериального давления, ЦВД и ДЗЛК заметно не изменились. Кроме того, произошло увеличение диуреза с 21 до 43 мл/ч при отсутствии неблагоприятных побочных эффектов для организма матери или плода.

Получены данные, что введение 10 мг нифедипина перорально через каждые 4 ч обеспечивает значительное повышение диуреза в послеродовом периоде. Хотя данный механизм действия препарата и остается неизвестным, такой эффект может быть связан с повышением почечного кровотока.

Профилактика и терапия неврологических нарушений

Лечебно-профилактические мероприятия включают введение:

- препаратов, снижающих энергетические потребности мозга: реланиум* по 2 мл 0,5% раствора внутримышечно или сибазон* (седуксен*) по 1–2 мл внутривенно; мидазолам — препарат первого ряда среди бензодиазепинов; барбитураты гексенал*, тиопентал натрия по 200–400 мг и др.;
- антиоксидантов: токоферол по 6 мл 30% раствора внутримышечно;
- антиагрегантов: эуфиллин по 10 мл 2,4% раствора внутривенно, никотиновая кислота по 1 мл 1% раствора на 400 мл физиологического раствора внутривенно, кавинтон*, трентал* и др.;
- мембраностабилизаторов: глюкокортикоиды (предпочтение необходимо отдавать группе метил-преднизолона, не обладающего минералкортикостероидной активностью);
- блокаторов кальциевых каналов: нимодипин, нимотоп*;
- препаратов ноотропного действия: церебролизин* по 5–15 мл внутривенно на фоне введения декстрана.

Применение гибербарической оксигенации на начальных этапах реанимации относится к факторам риска и может привести к тяжелым осложнениям в восстановлении неврологического статуса, особенно при наличии судорожной активности.

Профилактика и терапия неврологических нарушений только начинаются в реанимационном отделении или отделении интенсивной терапии, они должны продолжаться и после перевода больной в профильное отделение, и после выписки под диспансерный контроль невропатолога поликлиники. Этот контроль вместе с реабилитационной терапией, щадящим режимом и санаторно-курортным лечением должен длиться не менее 6–12 мес в зависимости от возраста и состояния больной.

Глава 29

Ведение пациенток с HELLP-синдромом

Особенности ведения пациенток с HELLP-синдромом.

- Немедленное родоразрешение при сроке беременности 34 нед и более.
- Роды в течение 48 ч после постановки диагноза и стабилизации состояния матери или кесарево сечение в сроке 27–34 нед (подавляющее большинство случаев).
- Консервативная, выжидательная тактика в течение 48–72 ч при сроке до 27 нед. КС показано в большинстве случаев.

Консервативное ведение в течение 48 ч и более возможно при соблюдении следующих условий.

- Лечение в условиях перинатального центра.
- Тщательное наблюдение за состоянием матери и плода (УЗИ, допплерометрия).
- Сопоставление преимуществ ограниченной пролонгации беременности и риска отслойки плаценты, ОПН, отека легких, ДВС, перинтальной и материнской смертности.
- При ухудшении материнского состояния — немедленное КС.

Консервативное ведение противопоказано при ДВС-синдроме. Большинство авторов против пролонгации беременности более 24–48 ч (но в Нидерландах это распространенная практика).

Кесарево сечение при HELLP-синдроме производят довольно часто (от 58 до 76%). Естественно, что это требует наиболее щадящих методов защиты матери и плода от акушерской агрессии. Останавливая свой выбор на эпидуральной или спинномозговой анестезии, не следует забывать о высоком риске экстра- и субдуральных кровотечений при тромбоцитопении. Тромбоцитопению 100 000 тыс./метр следует считать критическим пределом для проведения регионарной анестезии при тяжелом гестозе с HELLP-синдромом. Субдуральные гематомы могут возникать при регионарной анестезии и у беременных с тяжелой преэклампсией, длительно получавших аспирин.

Глюкокортикоиды

Впервые описано применение глюкокортикоидов для спасения жизни матери в 1984 г. Преимущества назначения глюкокортикоидов были опубликованы в 1993 г. (снижение частоты некротизирующего энтероколита, ретролентальной фиброплазии, перинатальной смертности). Оценка стандартов проведения кортикостероидной терапии неточна. Анализ Кокрановской базы данных за 2004 г. показал, что глюкокортикоиды не влияют на материнскую смертность и такие осложнения, как отслойка плаценты, отек легких и печеночные осложнения. Их назначение уменьшает койко-день (4,5 дня) и увеличивает количество тромбоцитов в течение 48 ч. Последний обзор подтвердил, что глюкокортикоиды увеличивают количество тромбоцитов без влияния на материнскую заболеваемость, связанную с HELLP-синдромом. Таким образом, на сегодняшний день достоверных доказательств для рекомендации использования глюкокортикоидов при HELLP-синдроме нет. Ретроспективное и небольшое рандомизированное контролируемое исследование подтверждает эффективность использования высоких доз дексаметазона (10 мг каждые 12 ч) при HELLP-синдроме для снижения материнской смертности и более быстрой нормализации тромбоцитов.

С целью стабилизации состояния внутривенно вводят растворы, гипотензивные препараты (лабеталол, нифедипин), магния сульфат для профилактики судорог.

Другие виды лечения

- В РКИ подтверждено, что антитромбин корректирует гиперкоагуляцию, стимулирует продукцию простациклина, регулирует тромбин-индуцированную вазоконстрикцию, улучшает состояние плода (биофизический профиль) и его рост.

- В контрасте с гепарином АТР не показал увеличения риска кровотечения, однако не проводились РКИ.
- Доказано снижение глютатиона при HELLP-синдроме, поэтому нормализация уровня глютатиона может иметь положительный эффект при ПЭ и HELLP-синдроме.
- Инфузия S-nitrosoglutathione снижает среднее АД матери, активацию тромбоцитов и резистентность артерий матки без ухудшения состояния плода.
- Разрыв подкапсулярной гематомы может привести к КС. Оперативное лечение не всегда необходимо при отсутствии разрыва.
- Ингибитор фибринолиза — транексам* — обязательный компонент терапии.
- Рекомбинантный фактор VIIa — эффективный препарат для лечения при разрыве субкапсулярной гематомы.
- При отеке легких можно применять гемодиализ.
- Назначение магния сульфата возможно для профилактики разрыва гематомы печени, что показано в исследованиях на животных.

Интенсивная терапия новорожденных должна с первых часов включать в себя профилактику и борьбу с коагулопатией. Тромбоцитопения новорожденных при HELLP-синдроме встречается в 36% случаев, что приводит к развитию у них кровоизлияний и поражений нервной системы.

На аутопсии характерны полисерозит и асцит, двусторонний экссудативный плеврит, множественные петехиальные кровоизлияния в брюшину и в ткани поджелудочной железы, субкапсулярные гематомы и даже разрывы печени.

Терапия HELLP-синдрома строится по следующим принципам.

- Приоритет терапии — исключение разрыва печени и кровотечения.
- Гемолиз и тромбоцитопения — показания для проведения плазмафереза в режиме плазмообмена с надтрансфузией свежезамороженной плазмы.
- От переливания тромбоцитов необходимо воздержаться, если нет активного кровотечения.
- Назначение глюкокортикоидов: по 10 мг дексаметазона в/в каждые 12 ч.

Глава 30

Родоразрешение

Показания для родоразрешения

Родоразрешение — единственное и окончательное лечение преэклампсии. Все женщин с этой патологией должны быть родоразрешены до 40 нед беременности. Родоразрешение показано в 38 нед беременности при легкой форме преэклампсии и достаточной готовности шейки матки (для индукции родов). При тяжелой преэклампсии женщин родоразрешают в сроке более 32–34 нед. В 33–34 нед введение глюкокортикоидов может иметь положительное влияние на плод.

В определенной группе женщин со сроком 23–32 нед с тяжелой преэклампсией беременность может быть пролонгирована. Родоразрешение в таких ситуациях показано при ухудшении состояния матери, лабораторных данных за дисфункцию органов и ухудшении состояния плода.

Путь родоразрешения

У женщин с преэклампсией следует отдавать предпочтение родам через естественные родовые пути в связи с исключением дополнительного стресса, связанного с операцией. Агрессивный подход в индукции родов подразумевает осуществление родоразрешения в течение 24 ч от принятия решения. Большинство экспертов рекомендуют пробные роды вне зависимости от состояния шейки матки. В случае когда естественные роды не возможны в течение разумного промежутка времени, при-

бегают к кесареву сечению. Кесарево сечение выполняют также по другим обычным акушерским показаниям.

Способ родоразрешения

Основная цель в лечении пациентки с эклампсией — стабилизация ее состояния. Лечение пациенток после судорожного припадка при эклампсии проводят так же, как и при тяжелой преэклампсии. После стабилизации состояния матери необходимо планировать родоразрешение. Экстренное родоразрешение до стабилизации состояния, особенно кесарево сечение сразу же после эклампсического припадка, подвергает мать и плод существенному риску развития осложнений. Внутриутробное восстановление жизнедеятельности плода должно быть основной целью в отсутствии других осложнений, таких как инсульт у матери или отслойка плаценты.

После наступления возможности родоразрешения избирают путь: роды через естественные родовые пути или путем кесарева сечения. Родоразрешение через естественные родовые пути обеспечивает наилучший исход для матери и плода, сводя к минимуму дополнительный физиологический стресс, наложенный на уже достаточно напряженную клиническую ситуацию. Решение в пользу кесарева сечения должно быть основано на клинической оценке состояния, которая включает в себя анализ стабильности состояния пациентки, обследование шейки матки, срок беременности и положение плода.

Показания к родоразрешению

- Доношенная беременность или срок гестации, когда жизнеспособность плода не вызывает опасений.
- На любом этапе беременности при осложнениях со стороны организма матери, включая:
  - почечную недостаточность;
  - расстройство функции печени;
  - пониженный уровень тромбоцитов или ДВС-синдром;
  - HELLP-синдром;
  - эклампсию.
- Осложнения со стороны плода.
  - Хроническое угнетение плода:
    - ◊ ЗРП;
    - ◊ маловодие;
    - ◊ отклонение от нормы по данным допплерометрии.
  - Тяжелая форма угнетения плода:
    - ◊ отклонения от нормы по данным электрокардиографии плода;
    - ◊ отслойка плаценты.

Глава 31

Тактика ведения пациенток после родоразрешения

При тяжелой преэклампсии после родоразрешения больная транспортируется в отделение интенсивной терапии, где продолжается противосудорожная, при отсутствии противопоказаний, магнезиальная терапия. При эклампсии после окончания операции кесарева сечения в условиях общей или сочетанной общей и регионарной анестезии больная транспортируется на продленную ИВЛ в условиях седации барбитуратами и (или) бензодиазепинами и тотальной миоплегии. Не должно быть никаких временных нормативов для проведения продленной ИВЛ, поскольку в ней реально нуждается не более 50% женщин с эклампсией (см. показания к ИВЛ). При проведении операции в условиях регионарной анестезии продолжается противосудорожная терапия с респираторной поддержкой.

- Продолжение введения окситоцина в дозе 10 ЕД.
- Антибактериальная терапия.
- Ранняя нутритивная поддержка до 2000 ккал/сут (с первых часов после операции, через назогастральный зонд при эклампсии).
- Магния сульфат по 1–2 г/ч в/в в течение не менее 24 ч.
- Гипотензивная терапия при АД >140/90 мм рт.ст.
- Профилактика тромбоэмболических осложнений: введение профилактических доз низкомолекуляр-

ного гепарина через 6–12 ч после родоразрешения и до выписки, эластическая компрессия нижних конечностей.

В зависимости от конкретной ситуации (объем интраоперационной кровопотери, степень поражения печени, почек и т.д.) программа инфузионной терапии может быть расширена за счет включения растворов 6% среднемолекулярного гидрооксиэтилкрахмала (200/05, 130/0,4) и кристаллоидов. Однако, если в послеоперационном периоде пациентка находится на продленной ИВЛ с клиникой церебральной или легочной недостаточности, объем вводимой внутривенно жидкости должен быть минимизирован, а большее внимание должно быть уделено энтеральному питанию.

С целью повышения эффективности интенсивной терапии в послеродовом периоде родильниц с тяжелой преэклампсией и эклампсией сотрудниками ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» разработана и предложена методика проведения комплексного лечения с применением прерывистого плазмафереза.

Показаниями для проведения плазмафереза у родильниц с тяжелой преэклампсией и эклампсией служат: декомпенсированный метаболический ацидоз, выраженная артериальная гипертензия, признаки ОЖГБ и HELLP-синдрома. Противопоказания: сформировавшаяся острая почечная недостаточность, нестабильность гемодинамических показателей на фоне применения симпатомиметиков.

Обязательные условия для проведения плазмафереза.

- Противосудорожная или седативная терапия (магнезиальная терапия, препараты бензодиазипинового ряда: мидазолам, седуксен*, реланиум*).
- Наличие как минимум двух венозных доступов (один из них — центральная вена).
- Определение концентрационных показателей крови: Hb не ниже 70 г/л, Ht не ниже 25%, эритроциты не менее 2,5 млн.
- Мониторинг состояния родильницы (АД, Ps, SpO_2, ЦВД).

Прерывистый плазмаферез включает следующие этапы: противосудорожную терапию, сосудистый доступ, преинфузию, эксфузию крови, плазмовозмещение.

Для расчета объема удаляемой плазмы за один сеанс плазмафереза следует использовать математические формулы с учетом массы тела, уровня гематокрита, гемоглобина у родильниц.

Объем плазмоэксфузии должен составлять за один сеанс не менее 40% ОЦП. Плазмовозмещение проводят растворами гидроксиэтилированного крахмала 130/0,42, СЗП, альбумина, сбалансированных

растворов электролитов (соотношение удаленной плазмы и плазмозаменителей составляет 1:1,5). Количество сеансов и интервал проведения плазмафереза в комплексной терапии родильниц с тяжелой преэклампсией и эклампсией определяются по клиническим показателям эффективности и данным анализов крови (клинический, биохимический), состояния гемостаза. Необходимо начинать плазмаферез в 1-е сутки послеродового периода с интервалом между сеансами не более 1 сут (может быть достаточно проведение двух сеансов).

Механизмы прерывистого плазмафереза в послеродовом периоде у родильниц с тяжелой преэклампсией и эклампсией представлены в табл. 31-1. Разработанный в ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» метод с включением в интенсивную терапию родильниц с тяжелой ПЭ прерывистого плазмафереза способствует быстрой нормализации системной и регионарной гемодинамики, КОС и газов крови, КТФ, системы гемостаза, естественных детоксикационных функций организма. Предложенная интенсивная терапия с включением плазмафереза способствует быстрому регрессу патологических процессов в послеродовом периоде и более полноценной реабилитации, уменьшая гнойно-септические осложнения в 3,7 раза, пребывание в стационаре в 1,5 раза, исключая материнские потери на нашем материале и улучшая отдаленные результаты лечения.

Таблица 31-1. Механизмы прерывистого плазмафереза в послеродовом периоде у родильниц с тяжелой ПЭ

Патологические изменения	Эффект плазмафереза
Генерализованный артериолоспазм, нарушение микроциркуляции, изменения на глазном дне, ДВС-синдром	Гемореологическая коррекция и улучшение микроциркуляции
Гипертензия, гиповолемия	Депрессорный эффект, восполнение ОЦП
Нарушение функционирования естественных систем детоксикации организма: печень (гипо- и диспротеинемия, гипербилирубин и азотемия, активация трансаминаз), почки (олигурия, гиперизостенурия, протеинурия, лейкоцитурия, снижение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, отеки), легкие (СОЛП), буферные системы (метаболический ацидоз). Метаболическая энцефалопатия	Детоксикационный эффект
Наличие ССВР (лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, высокий процент гнойно-септических осложнений, признаки полиорганной недостаточности)	Иммунокорригирующий эффект
Снижение КТФ (анемия, снижение насыщения гемоглобина O_2, гипокинетический тип кровообращения), гипоксическая энцефалопатия	Антиоксидантный, дренажный эффекты, стимуляция гемопоэза
Полипрагмазия, длительное пребывание в стационаре, неполная реабилитация	Повышение чувствительности к медикаментозным веществам

Глава 32

Анестезиологическое обеспечение

Воздействие на организм сильного повреждения, обусловленного хирургической операцией, травмой, родами, вызывает взаимосвязанный метаболический, гормональный и гемодинамический ответ. Ответная реакция вызывается афферентной соматической и вегетативной импульсацией с места повреждения. Нарастающая нейрональная стимуляция сопровождается увеличением секреции гормонов гипоталамуса, которые в свою очередь стимулируют продукцию гормонов передней и задней долей гипофиза. В результате нарастающей эфферентной симпатической стимуляции увеличивается выделение гормонов стресса, катехоламинов.

Кроме нейрональной стимуляции эндокринного ответа повреждение тканей вызывает местную, а затем и общую реакцию организма, которая стимулирует синтез ряда БАВ, включая цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF и интерфероны). Современные достижения фундаментальных исследований позволили выделить более 30 нейрохимических соединений, участвующих в механизмах возбуждения и торможения ноцицептивных нейронов в ЦНС. Уникальная комбинация этих веществ, выделяющаяся из центральных терминалей ноцицепторов вследствие повреждения периферических тканей и активирующая центральные ноцицептивные нейроны,

обеспечивает неповторимую характеристику болевого восприятия. Известно, что внутриклеточный $Ca2^+$ способен активизировать кальций-кальмодулинзависимую конститутивную нитрооксидсинтазу, катализирующую распад аргинина на цитрулин и оксид азота. NO в настоящее время считают первым представителем семейства регуляторных молекул со свойствами нейропередатчика. Считается, что NO, выделяясь из клеток, взаимодействует с пресинаптическими терминалями С-афферентов, усиливая выброс из них глутамата и нейрокининов. При избыточной продукции NO может вовлекаться в процессы ноцицепции.

Брадикинин представляет собой пептид, содержащий девять аминокислот, образуется в месте повреждения под воздействием ферментов. Фактор Хагемана проникает в поврежденные ткани и конвертируется в них в активную форму. Затем активированный фактор Хагемана переводит прекалликреин в калликреин, а последний конвертирует белок-предшественник кининоген в брадикинин (рис. 32-1). Брадикинин вызывает у человека боль в концентрациях, эквивалентных выявляемым в поврежденных тканях. Местом связывания брадикинина служат сенсорные волокна и задний рог спинного мозга. Наряду с этим брадикинин усиливает сосудистую проницаемость, повышает хемотаксис лейкоцитов и сенсибилизирует ноцицепторы.

Соединения других классов БАВ, появляющихся в области поврежденных тканей, представлены простаноидами (продукты метаболизма арахидоновой кислоты, образующиеся под действием циклооксигеназы, в том числе тромбоксаны, простациклины и простагландины), а также эйкозаноидами (продукты метаболизма арахидоновой кислоты, образующиеся под действием фермента липоксигеназы — лейкотриены и др.). После повреждения клетки под действием активированного фермента фосфолипазы А из клеточных мембран освобождается арахидоновая кислота. Образовавшиеся простагландины усиливают трансдукцию, сенсибилизируют ноцицепторы к влиянию других алгогенных соединений. Гиперпродукция лейкотриенов вызывает гипералгезию, опосредованную полиморфно-ядерными лейкоцитами.

Реакция живых тканей на повреждение состоит из сложных поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови и соединительной ткани, которые направлены на изоляцию повреждающего агента и на восстановление поврежденных тканей. Следствием гидролитического расщепления структур соединительной ткани и белков ферментами, вышедшими из лизосом поврежденных и погибших клеток, является появление кининов.

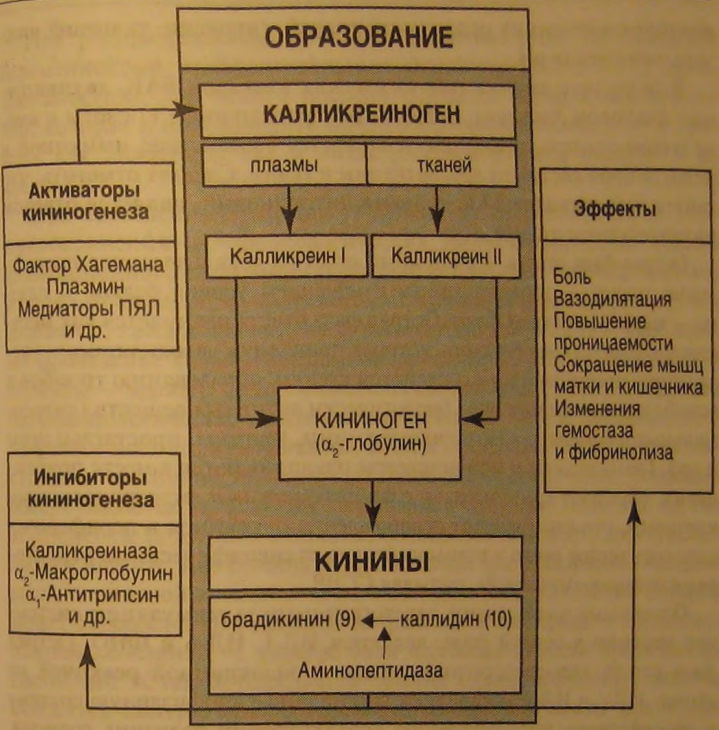


Рис. 32-1. Система кининов: активация, ингибирование и действие в очаге воспаления и повреждения

Кинины, а также их предшественники — низкомолекулярный и высокомолекулярный кининогены, ферменты, участвующие в реакциях кининообразования (кининогеназа, калликреины) и инактиваторы этих пептидов (кининазы) — объединяют в кинин-калликреиновую систему организма. В организме человека кинины образуются из неактивных кининогенов, которые присутствуют в плазме крови, лимфе, межтканевой жидкости и являются субстратами для калликреинов — ферментов, способных вызывать ограниченный специфический протеолиз. Калликреины в неактивной форме постоянно находятся в плазме крови и тканях и активируются фактором Хагемана или плазмином. Активация фактора Хагемана происходит под влиянием разнообразных физических, химических, биологических

факторов: нарушения целостности тканей, гипоксии, тканевой ишемии, понижения pH.

В результате запуска патологических каскадов БАВ, активируемых фактором Хагемана, метаболизма арахидоновой кислоты и аномального синтеза цитокинов усиливается воздействие иммунной и эндокринной систем на другие органы и ткани. Следует отметить, что запуск всех каскадов БАВ, включая цитокиновый, является ответом на повреждение тканей.

Острая фаза ответа — системный ответ на локализованное повреждение тканей — характеризуется изменением уровня белков в плазме — маркеров острой фазы. Острая фаза ответа начинается как местная воспалительная реакция, которая приводит к вазодилатации, увеличению проницаемости сосудистой стенки, образованию тромбов и освобождению целого ряда биологически активных веществ (лизосомальные ферменты, вазоактивные амины, кинины, простагландины и др.). Гранулоциты и мононуклеары накапливаются в месте повреждения, образуют конгломераты с фибробластами и эндотелиальными клетками, что стимулирует освобождение цитокинов в периферическое сосудистое русло и взаимодействие со специфическими рецепторами органов-«мишеней», вызывая ССВР.

Основными цитокинами, ответственными за стимуляцию системной реакции в острой фазе, являются ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО. Острая фаза ответа непосредственно связана с эндокринной реакцией на стресс. ИЛ-1 и ИЛ-6 активируют гипоталамо-гипофизарную систему и способствуют высвобождению кортикотропин-релизинг гормона. В механизме высвобождения кортикотропин-релизинг гормона принимает участие арахидоновая кислота, так как этот механизм блокируется ингибиторами циклооксигеназы. Предполагается также, что ИЛ-1 и ИЛ-6 стимулируют секрецию АКТГ в гипофизе и синтез глюкокортикоидов в коре надпочечников. Продолжительность и интенсивность острой фазы ответа в виде преобладания процессов катаболизма, а значит повышения потребности и потребления O_2, зависит от природы поражения, его тяжести и качества защиты.

Таким образом, метаболическая реакция на оперативное вмешательство реализуется через те же каскады БАВ, включая цитокиновый, что и критические состояния. Отсутствие мероприятий, направленных на подавление второй «медиаторной волны» ССВР, вызванной повреждением тканей, может стимулировать дальнейшие нарушения функции эндотелия, ССС и системы транспорта кислорода, т.е. развитие (прогрессирование) СПОН.

При родоразрешении женщин с физиологически протекающей беременностью предпочтительным (наиболее безопасным) методом анестезиологического пособия считается регионарная анестезия, которая в моноварианте может обеспечивать необходимый уровень как аналгезии, так и антистрессовой защиты пациентки во время КС.

При проведении анестезии у беременных высокого риска по мере присоединения патофизиологических звеньев нарушения общего адаптационного синдрома (дисбаланс автономной нервной системы в виде выраженной симпатикотонии, синдрома ишемии-реперфузии плаценты, синдрома системной воспалительной реакции) необходимо проведение сбалансированной анестезии на основе регионарной блокады — вариант анестезиологического пособия, предполагающий патофизиологически обоснованное сочетание и взаимодополнение эффектов всех его компонентов. В этом случае аналгезия, миорелаксация и частичное нейровегетативное торможение зоны операции обеспечиваются эффектами регионарной блокады, тогда как другие компоненты (контроль сознания, положения тела и др.) достигаются иными путями. Уже сегодня известен целый ряд препаратов, обладающих неопиатной анальгетической активностью, реализация которой может способствовать улучшению транспорта кислорода — жизненно-важной константы — маркера боли и степени тяжести критических состояний. К таким препаратам помимо хорошо изученных опиатов относятся центральные α-адренопозитивные препараты (клонидин и его аналоги), антагонисты кальция, ингибиторы протеаз и антиплазминовый препарат транексамовая кислота. Включение этих препаратов в «систему мероприятий или фармакологических средств», формирующих компонент аналгезии, позволит по-прежнему «избирательно, строго направленно», но более физиологично воздействовать на систему ноци- и антиноцицепции.

Компенсаторные реакции организма на физиологически протекающую беременность формируются по принципам развития общего адаптационного синдрома. Автономная нервная система обеспечивает постоянство внутренней среды организма и является пусковым звеном формирования этого неспецифического синдрома. Следовательно, дисфункцию автономной нервной системы можно рассматривать как триггер аномального формирования общего адаптационного синдрома на развитие беременности в виде выраженной симпатикотонии, синдрома ишемии-реперфузии плаценты и синдрома системной воспалительной реакции. Синдром адаптации (дезадаптации) во время

беременности, по данным исследований, проведенных в ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова», характеризуется дисбалансом автономной нервной системы в виде выраженной симпатикотонии в III триместре беременности в 70% наблюдений, сопровождающимся развитием синдрома ишемии-реперфузии плаценты в 64% случаев и при прогрессировании нарушений транспорта кислорода, приводящим к развитию синдрома системной воспалительной реакции. При абдоминальном родоразрешении отмечается прогрессирование основных нарушений формирования общего адаптационного синдрома, что требует дифференцированного применения специфических неопиатных подкомпонентов предоперационной подготовки и аналгезии, целенаправленно воздействующих на пусковые механизмы нарушения транспорта кислорода.

Основной целью анестезиологического пособия является, помимо собственно обезболивания, оптимизация баланса между доставкой и потреблением кислорода. Исходные нарушения транспорта кислорода, обусловленные выраженной симпатикотонией, синдромом ишемии-реперфузии и медиаторным каскадом синдрома системной воспалительной реакции, могут усугубляться хирургической травмой (второй «медиаторной волной» синдрома системной воспалительной реакции), приводя к формированию своеобразного «порочного круга». Следовательно, ранняя оптимизация кислородно-транспортной функции и адекватная противострессорная защита могут свести к минимуму опасность гипоксического повреждения тканей беременной, плода и новорожденного в пред-, интра- и послеродовом периодах родоразрешения беременных высокого риска.

Целесообразно в акушерстве использование шкалы Американской ассоциации анестезиологов (ASA), основанной на градации физического состояния больных, так как отсутствуют различия в характере оперативного вмешательства (кесарево сечение) и анестезиологического пособия (многокомпонентная сбалансированная анестезия).

Классификация ASA.

- Практически здоровые.
- Легкие заболевания без нарушения функций.
- Тяжелые заболевания с нарушением функций.
- Тяжелые заболевания, которые в сочетании с операцией или без нее угрожают жизни больного.
- Можно ожидать смерти больного в течение 24 ч после операции или без нее.
- Е — добавляется как суффикс при экстренных операциях.

Широко применяемую в акушерской анестезиологии шкалу Американской ассоциации анестезиологов (ASA), основанную на градации физического состояния пациенток, необходимо дополнить информацией о вышеперечисленных синдромах, являющихся звеньями нарушения формирования общего адаптационного синдрома.

- Выраженная симпатикотония (дисфункция автономной нервной системы) — риск критического несоответствия потребности и доставки O_2. Около 60% беременных в III триместре являются симпатотониками. Наличие экстрагенитальной патологии (чаще со стороны ССС) и (или) преэклампсии способствует прогрессированию степени симпатикотонии и увеличению ее числа (до 75%). Болевой синдром в родах замыкает «порочный круг» отрицательного влияния дисфункции автономной нервной системы на формирование адаптации организма роженицы и плода, переводя ее в дезадаптацию (развитие осложнений). В частности, избыточное освобождение катехоламинов через стимуляцию β_2-адренорецепторов может уменьшать частоту и силу схваток, замедляя процесс родов. Увеличение ОПСС вследствие гиперкатехоламинемии (стимуляция α-адренорецепторов) значительно уменьшает маточно-плацентарный кровоток, что из-за гипоксии ведет к увеличению трансплацентарной проницаемости и прогрессированию повреждения эндотелия. С целью определения баланса автономной нервной системы целесообразно проведение спектрального анализа вариабельности ритма сердца в соответствии с Международным стандартом для анализа вариабельности ритма сердца, выработанным в 1996 г. на совместном заседании Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологии и Европейского общества кардиологов.
- Синдром ишемии-реперфузии плаценты — нарушение функции вторичного мессенджера Ca^{2+} — локальная и (или) дистантная ишемия ФПК, жизненно-важных органов. Преэклампсия (эклампсия) как системная воспалительная реакция инициируется синдромом ишемии-реперфузии плаценты. На I стадии преэклампсии отмечается неспособность фетальных цитотрофобластов к инвазии и ремоделированию ее спиральных артерий, нарушается важный механизм увеличения плацентарного кровотока. Развивается плацентарная ишемия, которая запускает II стадию преэклампсии, проявляющуюся клинически.
- Синдром системной воспалительной реакции [и (или) высокая вероятность его развития в ответ на операционную травму] —

дисфункция синтеза медиаторов боли и воспаления, выраженные нарушения транспорта O_2.

Шкала операционно-анестезиологического риска с учетом предложенных дополнений.

- II–IV[1] — кесарево сечение у беременных с выраженной симпатикотонией (нарушение транспорта O_2).
- III–IV[2] — кесарево сечение у беременных с синдромом ишемии-реперфузии плаценты (усугубление нарушения транспорта O_2).
- IV[2,3] — кесарево сечение у беременных с синдромом системной воспалительной реакции и синдромом ишемии-реперфузии плаценты как его компонента (выраженное нарушение транспорта O_2).

Результаты такой оценки операционно-анестезиологического риска определяют направление и специфику предоперационной подготовки и выбор компонентов анестезиологического пособия, направленные на профилактику и лечение причин нарушения транспорта кислорода или повышение устойчивости тканей беременной и плода к ишемическому повреждению во время родоразрешения (табл. 32-1).

- При выраженной симпатикотонии необходимо применение препаратов, воздействующих на вегетативный компонент стресс-реакции (клонидин, дексмедетомидин).
- При синдроме ишемии-реперфузии плаценты необходимо применение препаратов, защищающих органы от ишемических повреждений. Хорошие результаты применения антагонистов кальция у беременных с преэклампсией связаны не столько с действием препаратов на гладкую мускулатуру кровеносных сосудов, сколько с предотвращением кальциевого механизма повреждения клеток (устранением дисфункции универсального вторичного мессенджера кальция) и снижением активности фагоцитов. Дисфункция вторичного мессенджера кальция и генерализованное повреждение эндотелия создают анатомическое препятствие увеличению доставки O_2, адекватному возрастающим в родах потребностям, что обосновывает необходимость применения с целью обезболивания родов препаратов с неопиатной анальгетической активностью, обеспечивающих повышение устойчивости тканей к гипоксии (антагонисты кальция, частично β-адреноблокаторы).
- Наличие синдрома системной воспалительной реакции обосновывает применение в качестве подкомпонента аналгезии мер и препаратов с системным противовоспалительным действием: ингибиторов кининогенеза, эпидуральной аналгезии. Эти препараты особенно эффективны для профилактики клинических проявлений «медиатор-

ной волны» синдрома системной воспалительной реакции, обусловленной повреждением тканей (кесарево сечение, обширная травма тканей в родах). В малых плазменных концентрациях, создаваемых при эпидуральном введении, местные анестетики проявляют системное противовоспалительное действие. Тормозят избыточную активацию полиморфно-ядерных лейкоцитов, их адгезию к эндотелию, угнетают высвобождение гистамина, ограничивая микрососудистую проницаемость, что существенно снижает экссудацию плазменных компонентов; блокируют высвобождение лейкотриенов, в частности $L\text{-}B_4$, образующегося в полиморфно-ядерных лейкоцитах и моноцитах и являющегося мощным стимулятором их активности.

Таблица 32-1. Дифференцированная предоперационная подготовка

Патофизиологические изменения	Дифференцированная предоперационная подготовка, включая премедикацию
Выраженная симпатикотония	Вегетостабилизирующие препараты (клонидин, анаприлин и др.)
Синдром ишемии-реперфузии плаценты	Антагонисты кальция (амлодипин, нифедипин и др.), β-блокаторы и др.
Синдром системной воспалительной реакции	Упреждающая эпидуральная аналгезия. Ингибиторы фибринолиза (транексамовая кислота)

Во всех случаях тяжелой преэклампсии необходима предродовая (предоперационная) подготовка в течение 6–24 ч.

Все беременные входят в группу риска развития аспирационного синдрома. При преэклампсии этот риск значительно возрастает. Опасность аспирации отсутствует при применении регионарной анестезии, но увеличивается при использовании седации, которая необходима у этой категории пациенток. В связи с этим предоперационные оценка, подготовка и профилактика осложнений должны быть как при эндотрахеальной анестезии.

Диагноз преэклампсии предусматривает высокий риск развития септических осложнений, поэтому необходимо использование антибактериальной терапии широкого спектра после пережатия пуповины с последующим продолжением в послеродовом периоде с обязательной оценкой регресса системной воспалительной реакции в первые 24–48 ч.

При развитии эклампсии необходимы консультация окулиста и невролога, по показаниям проводят люмбальную пункцию, магнитно-резонансную томографию головного мозга и транскраниальную допплерометрию сосудов мозга, показан инвазивный мониторинг ЦГД.

Обезболивание кесарева сечения

Укладка беременной на столе с валиком под правой (левой) ягодицей.

Выбор метода анестезии у больных с тяжелой преэклампсией и эклампсией до сих пор остается причиной жарких споров. В отечественной акушерской анестезиологии до недавнего времени преобладало мнение о том, что регионарная анестезия в данном случае не применима, так как при ней отсутствует надежная проходимость дыхательных путей и высок риск возникновения судорог. В методических указаниях МЗ РФ № 99/80 1999 г. «Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза» подчеркивалось, что кесарево сечение при тяжелых формах гестоза должно проводиться «только под эндотрахеальным наркозом». Понятно, что такая точка зрения, высказанная в официальных документах, стала довольно серьезным сдерживающим фактором для применения регионарной анестезии у пациенток с преэклампсией.

Согласно опубликованным данным, смертность при общей анестезии у акушерских больных превышает таковую при регионарной анестезии в 17 раз. Однако для больных с тяжелой преэклампсией и эклампсией этот показатель неизвестен. Риск серьезных осложнений общей анестезии в этой группе пациенток может быть даже еще выше, поскольку при общей анестезии у больных преэклампсией особенно вероятно развитие отека гортани и тяжелой, неуправляемой артериальной гипертензии в ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи. Регионарные методы обезболивания, в отличие от общей анестезии, обеспечивают максимальную антиноцицептивную защиту организма и эффективно предотвращают операционный стресс. По сравнению с общей анестезией при спинномозговой и эпидуральной анестезии возрастает маточно-плацентарный и почечный кровоток, снижается до минимума уровень катехоламинов в кровеносном русле беременной, становится полезным и уместным гипотензивный эффект симпатической блокады.

По данным некоторых авторов, при операции кесарева сечения у женщин с преэклампсией средней степени тяжести методом выбора является регионарная (спинальная, эпидуральная и комбинированная спинально-эпидуральная) анестезия, у женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией — общая анестезия. Опасности общей анестезии — гемодинамическая нестабильность во время индукции, интубации и экстубации трахеи. Гипертензия и тахикардия могут быть причиной повышения внутричерепного давления. По другим данным, во время кесарева сечения эпидуральная анестезия более предпочтительна по

сравнению с общей. Последние исследования показали, что спинальная и комбинированная спинально-эпидуральная анестезии также безопасны, как и эпидуральная. Спинальная анестезия обеспечивает максимальную антиноцицептивную защиту организма и эффективно предотвращает операционный стресс. По сравнению с другими методами операционного обезболивания при спинальной и эпидуральной анестезии в крови регистрируются минимальные уровни катехоламинов. Возрастает маточно-плацентарный и почечный кровоток. Как нельзя кстати оказывается гипотензивный эффект метода. Особенность спинальной анестезии при преэклампсии — необходима эффективная седация пациентки. По мнению некоторых авторов, желательно применение комбинированной спинально-эпидуральной анестезии.

Основными преимуществами спинномозговой анестезии являются быстрое наступление удовлетворительной хирургической аналгезии, надежная, близкая к 100% антиноцицептивная защита и отсутствие осложнений, сопровождающих общую анестезию.

Отсутствие осложнений и стабильность показателей гемодинамики во время спинномозговой анестезии у беременных с преэклампсией возможны при строгом выполнении следующих мер безопасности:

- тест на выявление скрытого синдрома аортокавальной компрессии;
- бинтование нижних конечностей эластическими бинтами;
- укладывание валика под правый бок либо наклон операционного стола влево на 15°;
- постоянная ингаляция увлажненного кислорода;
- индивидуально ориентированная терапевтическая гемодилюция в комплексе предоперационной подготовки в зависимости от выявленных волемических нарушений;
- использование 6% раствора ГЭК 130/0,42 для лечения артериальной гипотонии.

Инфузионная поддержка должна ограничиться введением 500 мл 6% среднемолекулярного гидрооксиэтилкрахмала (130/0,42).

Преимущества регионарной анестезии — контроль артериального давления, повышение почечного и маточно-плацентарного кровотока, профилактика судорожного синдрома.

Общая анестезия

Тяжелая преэклампсия — ситуация, когда риск развития осложнений, связанных с артериальной гипертензией, наиболее высок как для здоровья матери, так и опосредованно для состояния плода

и новорожденного, поэтому до извлечения плода допустимо и необходимо введение препаратов, снижающих реакцию на ларингоскопию, интубацию трахеи и разрез, тракцию органов. Продолжается введение магния сульфата в дозе 0,5–2 г/ч, вводится фентанил 3–4 мкг/кг (0,1–0,2 мг) и мидазолам до 0,13 мг/кг. Для предотвращения прогрессирования артериальной гипертензии на этапе операции до извлечения плода может использоваться ингаляционный анестетик энфлюран до 1 об%, изофлюран до 1 об% или севофлюран до 1,5 об%. Доказано, что применение фторотана, изофлюрана, энфлюрана в концентрациях ниже 1 МАК не сопровождается выраженной атонией матки и кровотечением, а риск присутствия на операции (сохранение сознания) практически сводится к нулю. Получены данные о применении ларингеальной маски ProSeal при проведении общей анестезии у пациенток с тяжелой преэклампсией, когда регионарная анестезия была противопоказана по каким-либо причинам, а также у пациенток с HELLP-синдромом, когда имеется высокий риск кровотечения из ротовой полости и верхних дыхательных путей при ларингоскопии и интубации трахеи. Применение ларингеальной маски ProSeal не сопровождалось повышением артериального давления, тахикардией. Важно, что не отмечено ни одного случая регургитации и (или) аспирации при применении ларингеальной маски в почти 300 наблюдениях.

Показано включение в схему анестезии центральных α-адренопозитивных средств (клонидин, дексмедетомидин) и (или) ингибиторов протеаз (транексамовая кислота), преемственность антигипертензивной терапии (блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы). Клонидин в дозе 2–3,5 мкг/кг вводят внутривенно медленно сразу после поступления беременной в операционную. Клонидин повышает чувствительность организма к анестетикам, анксиолитикам, анальгетикам, нейролептикам и миорелаксантам. Методика обеспечивает более стабильные показатели гемодинамики на интра- и послеоперационном этапах, после восстановления сознания отсутствуют болевые ощущения, мышечная дрожь, нарушения микроциркуляции. Применение центрального α-адренопозитивного препарата клонидина в качестве составляющей компонента аналгезии при абдоминальном родоразрешении беременных с выраженной симпатикотонией, по данным исследований, проведенных в ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова», нормализует реакцию сердечно-сосудистой системы, снижает избыточную активацию автономной нервной и гипофизарно-надпочечниковой систем в 1,5–2 раза, позволяет в 1,4–2,8 раза уменьшить потребление средств анестезии и в 3,8–5 раз — частоту послеоперационных ослож-

нений (табл. 32-2). У новорожденных активизируются процессы становления дыхания, снижается частота угнетения ЦНС и нарушений адаптации в 2,8 раза.

Таблица 32-2. Показатели спектрального анализа ВРС беременных с выраженной симпатикотонией

Показатель	Этап	РА+К (n=63)	РА (n=30)	ОА+К (n=40)	ОА (n=20)
LF/HF	2	2,44±0,12	2,43±0,13	2,44±0,12	2,43±0,13
	3	1,77±0,11*	1,89±0,12*	1,95±0,11*	2,87±0,12*
	4	1,38±0,12*	1,78±0,13*	1,55±0,12*	2,91±0,13*
	5	1,54±0,11*	1,57±0,12*	1,54±0,11*	1,57±0,12*

Примечание: К — клонидин.
* При $p < 0,05$ по сравнению с данными подгруппы РА+К.

После проведения гипотензивной терапии и предоперационной подготовки с использованием блокаторов кальциевых каналов возможно и показано их парентеральное использование: нифедипин внутривенно медленно (в течение 2–3 мин) по схеме 14,2 мкг/кг болюсом за 20 мин до индукции анестезии, затем через инфузомат в дозе от 6 до 14,2 мкг/кг в минуту в зависимости от показателей гемодинамики. Добавление антагониста кальция дигидропиридинового ряда нифедипина в комплекс предоперационной подготовки и анестезиологического пособия при абдоминальном родоразрешении беременных с синдромом ишемии-реперфузии плаценты позволяет перевести гипер- и гипокинетический типы гемодинамики в эукинетический, надежно блокировать гипердинамические реакции кровообращения, что сопровождается повышением транспорта кислорода, уменьшением потребления средств анестезии и частоты послеоперационных осложнений в 1,2–4 раза; нормализует вегетативную регуляцию сердечного ритма плода, у новорожденных в 2–2,5 раза снижает частоту синдрома угнетения и в 1,4 раза — частоту нарушений адаптации.

Транексамовая кислота, влияя на синтез биологически активных веществ, запускаемых фактором Хагемана, опосредованно влияет на уровень цитокинов. Данные о наличии анальгетических свойств у ингибиторов протеаз противоречивы. Совместно с сотрудниками кафедр анестезиологии и реаниматологии и фармакологии ММА им. И.М. Сеченова проведены экспериментальные и клинические исследования анальгетических свойств транексамовой кислоты. В экспериментальных исследованиях на животных установлено существенное

(в 2,3 раза) увеличение порога болевой чувствительности в «tail-flick» тесте при применении транексамовой кислоты как отдельно, так и в сочетании с субанальгетическими дозами фентанила.

Транексамовую кислоту вводят внутривенно медленно на этапе индукции (10–11 мг/кг). На этапе разреза матки дополнительно вводят в дозе 5–6 мг/кг. Применение транексамовой кислоты позволяет уменьшить дозы наркотических анальгетиков, анксиолитиков и миорелаксантов на треть, а значит, и частоту побочных эффектов и осложнений, сопровождается меньшей кровоточивостью и кровопотерей (на 20–30%). Применение ингибитора кининогенеза транексамовой кислоты как составляющей компонента аналгезии при абдоминальном родоразрешении беременных с преэклампсией позволяет нормализовать соотношение про- и противовоспалительных цитокинов (уменьшение концентрации про- и увеличение противовоспалительного цитокинов в 1,2–3,7 раза) (табл. 32-3), баланс автономной нервной и гипофизарно-надпочечниковой систем, способствует увеличению транспорта кислорода на 29 и 36%, снижению объема интраоперационной кровопотери на 12,3 и 14,7% при общей и регионарной анестезии соответственно, потребления средств анестезии в 1,3–5,4 раза и частоты послеоперационных осложнений в 3–3,5 раза, снижает заболеваемость и частоту нарушений адаптации новорожденных в 1,3–1,4 раза.

Таблица 32-3. Концентрация цитокинов крови у беременных с преэклампсией средней степени тяжести

Этап	1	2	3	4	5
Подгруппа	ИЛ-1, пг/мл				
РА+ТК	8,08 ± 1,34	8,47±0,84	7,72±0,43	6,55±0,49*	6,83±0,53*
РА		8,44±0,81	10,6±0,36*	8,35±0,28**	8,31±0,18**
ОА+ТК		8,51±0,66	9,27±0,38	7,28±0,08* **	8,12±0,48**
ОА		8,43±0,82	26,41±12,37* **	9,36±0,17**	9,8±1,31**
ИЛ-6, пг/мл					
РА+ТК		9,62±1,51	9,01±0,43	7,67±0,4*	10,33±0,53
РА		9,55±0,99	11,3±0,33* **	10,5±0,71**	10,72±0,49
ОА+ТК		9,6±1,01	10,57±0,51**	9,16±0,64**	10,35±0,67
ОА		9,57±1,13	12,31±0,94* **	12,5±0,26* **	23,17±1,35* **

Окончание табл. 32-3

TNF-α, пг/мл					
РА+ТК	48,02 ± 2,06	45,35±2,36	39,51±0,76*	40,2±0,81*	41,63±0,89*
РА		45,35±2,36	45,67±0,36**	45,8±0,63**	43,77±0,46**
ОА+ТК		45,35±2,36	43,23±1,07**	43,56±0,91**	43,0±0,77
ОА		45,35±2,36	48,7±0,49* **	48,53±1,05**	43,88±0,92**
ИЛ-10, пг/мл					
РА+ТК	7,42 ± 2,07	6,5±1,74	8,51±0,21*	39,21±7,63*	15,5±1,31*
РА		6,41±1,12	6,36±0,27**	10,7±1,32* **	8,72±1,01* **
ОА+ТК		6,4±0,98	7,43±0,29**	15,15±1,91* **	8,99±0,72* **
ОА		6,5±1,1	2,95±0,62* **	7,34±0,36**	7,91±0,33**

* При $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными на втором этапе.
** При $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой РА+ТК.

При неэффективности проводимого лечения в комплекс интенсивной терапии и предоперационной подготовки показано включение упреждающей эпидуральной аналгезии. При тяжелой преэклампсии выраженная дезадаптация наступает до 32 нед, что повышает риск перинатальной заболеваемости и смертности. Присущие эпидуральной аналгезии эффекты, в первую очередь системный противовоспалительный эффект, послужили нам поводом для ее применения у данной категории беременных.

Обязательные условия для проведения упреждающей эпидуральной аналгезии: седативная либо противосудорожная терапия (препараты сернокислой магнезии, бензодиазепины), наличие сосудистого доступа, инфузионная терапия (препараты гидроксиэтилированного крахмала), мониторинг состояния беременной (АД, Ps, SpO_2, баланс автономной нервной системы, темп диуреза, уровень протеинемии и протеинурии) и плода (УЗИ, КТГ, допплерометрия).

Упреждающая эпидуральная аналгезия проводится по стандартной методике. В положении больной лежа на левом боку пунктируется и идентифицируется эпидуральное пространство на уровне L_3–L_4, устанавливается катетер и вводится болюсно 10 мл 0,2% раствора ропивокаина. Далее проводится постоянная инфузия в эпидуральный катетер со скоростью 2–5 мл/ч 0,1% ропивокаина.

На фоне упреждающей эпидуральной аналгезии до родоразрешения отмечается стабилизация гемодинамики, нарастание темпа диуреза. Гипопротеинемия и протеинурия не нарастали, несмотря или даже благодаря полному отказу от инфузии альбумина. До родоразрешения при проведении упреждающей эпидуральной аналгезии

отмечается снижение цитокиновой активности, о чем свидетельствуют снижение концентрации ИЛ-6 на 60%, ФНО-α на 8% и повышение концентрации противовоспалительного ИЛ-10 на 57%.

Родоразрешение было произведено в ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» через 4–360 ч после начала упреждающей эпидуральной аналгезии на фоне стабильной гемодинамики, удовлетворительного темпа диуреза, отсутствия симптомов прогрессирования преэклампсии. Через естественные родовые пути были родоразрешены четыре (14,8%), остальные путем операции КС. У трех (11,1%) пациенток беременность пролонгирована на 12–15 сут на фоне имеющихся симптомов тяжелой преэклампсии перед началом эпидуральной анестезии.

Беременные с упреждающей эпидуральной аналгезией находятся перед операцией в более «комфортных» условиях по сравнению с беременными других подгрупп, так как у них отмечаются параметры центральной и периферической гемодинамики в пределах возрастных норм, что связано с антистрессорным и антигипертензивным эффектами эпидуральной аналгезии. В подгруппах РА+ТК и ОА+ТК отмечаются гипертензия и тахикардия, гипокинетический тип гемодинамики (табл. 32-4).

Таблица 32-4. Показатели центральной гемодинамики беременных с ТПЭ (гипокинез)

Показатель	Этап исследования	УЭА (n=10)	РА+ТК (n=9)	ОА+ТК (n=9)
СИ, л/мин/м^2	1	1,63±0,27		
	2	2,35±0,46	1,74±0,45	1,75±0,32
	3	2,47±0,52*	2,16±0,57	1,64±0,37
	4	2,49±0,38*	2,12±0,33	1,66±0,41
ОПСС, дин×см$^{-5}$×с$^{-1}$	1	4896,6±187,5		
	2	2935,4±217,6*	4537,2±283,1**	4529,4±264,3**
	3	2764,7±178,3*	3174,6±236,6*	4647,1±277,4** ***
	4	2792,1±193,2*	3208,4±228,6*	4662,5±283,5** ***

* При $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.
** По сравнению с подгруппой УЭА.
*** По сравнению с подгруппой РА+ТК.

При кесаревом сечении применяют регионарную или сочетанную (эндотрахеальная либо с использованием LMA ProSeal и регионарная) методики. В ней аналгезия и НВТ (включая ранний послеоперационный период) могут быть представлены преимущественно регионарной

методикой, а остальные компоненты — эндотрахеальной (или LMA), что вместе является многокомпонентной сбалансированной на уровне подкомпонентов и путей их введения анестезией.

Применение упреждающей эпидуральной аналгезии в комплексе интенсивной терапии, предоперационной подготовки и анестезии у беременных с тяжелой преэклампсией позволяет пролонгировать беременность, оптимизировать баланс про- и противовоспалительных цитокинов, автономной нервной и гипофизарно-надпочечниковой систем, увеличить транспорт кислорода в 1,2–1,6 раза; уменьшить число осложнений, обусловленных второй «медиаторной волной» синдрома системной воспалительной реакции, в 1,5–3 раза и в итоге снизить заболеваемость новорожденных в 1.2–1,5 раза.

Проведенные исследования позволили сформулировать алгоритм дифференцированного анестезиологического обеспечения абдоминального родоразрешения беременных высокого риска с позиций синдрома адаптации (дезадаптации) (нарушения транспорта кислорода) во время беременности (табл. 32-5).

- Оценка операционно-анестезиологического риска с позиций нарушения формирования общего адаптационного синдрома во время беременности (нарушение транспорта O_2).
- Дифференцированная предоперационная подготовка, направленная на профилактику и лечение причин нарушения транспорта кислорода, или повышение устойчивости тканей матери и плода к ишемическому повреждению во время родоразрешения.
- Сбалансированная анестезия (рациональная комплектация компонента аналгезии, основанная на выявленных особенностях операционно-анестезиологического риска).
- Управление метаболической реакцией организма в послеоперационном периоде (профилактика повторного развития (прогрессирования) исходных нарушений транспорта O_2 — формирования декомпенсированной метаболической реакции организма на абдоминальное родоразрешение).
- Выявление и коррекция основных нарушений формирования общего адаптационного синдрома во время беременности (дисбаланс автономной нервной системы, синдром ишемии-реперфузии плаценты, синдром системной воспалительной реакции), предусмотренные модифицированной шкалой оценки операционно-анестезиологического риска, способствуют развитию компенсированной метаболической реакции организма на хирургическую травму, что уменьшает количество осложнений в среднем на 50%.

Непосредственно после операции начинается (продолжается) введение магния сульфата в дозе 0,5–2 г/ч для достижения седативного (противосудорожного) эффекта.

Для профилактики послеродового кровотечения у женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией может использоваться только окситоцин, а метилэргометрин абсолютно противопоказан.

Таблица 32-5. Дифференцированное анестезиологическое обеспечение в зависимости от операционно-анестезиологического риска

Состояние беременной	Анестезиологическое обеспечение
Физиологические изменения	Сбалансированная анестезия на основе регионарной блокады Общая анестезия
Выраженная симпатикотония	Сбалансированная анестезия на основе регионарной блокады с применением вегетостабилизирующих препаратов Общая анестезия с применением вегетостабилизирующих препаратов
Синдром ишемии-реперфузии плаценты	Сбалансированная анестезия на основе регионарной блокады с применением антагонистов кальция Общая анестезия с применением антагонистов кальция
Синдром системной воспалительной реакции	Упреждающая эпидуральная аналгезия + сбалансированная анестезия с применением ингибиторов кининогенеза Общая анестезия с применением ингибиторов кининогенеза

Обезболивание родов

При преэклампсии для профилактики развития эклампсии в родах все женщины при консервативном родоразрешении обязательно должны быть обезболены путем эпидуральной аналгезии.

Эпидуральная аналгезия проводится по стандартной методике. Используют 0,5–1% лидокаин, 0,125–0,25% бупивакаин и 0,1–0,2% ропивокаин. Возможно сочетание с фентанилом до 100 мкг и клонидином 50–100 мкг. У «здоровых» беременных местные анестетики можно вводить в эпидуральное пространство только при установившейся активной родовой деятельности, тогда как при артериальной гипертензии и преэклампсии показано их введение до активной родовой деятельности с целью обеспечения симпатической блокады, нормализации периферического сосудистого сопротивления и обеспечения системного противовоспалительного действия.

Имеющаяся гиповолемия у пациенток с преэклампсией диктует проведение инфузии, но гипергидратация очень опасна (основная причина развития отека легких). Вопрос о проведении инфузионной нагрузки решается индивидуально в каждом случае.

РАЗДЕЛ 8

РОЛЬ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ АКУШЕРСТВЕ

Глава 33

История абдоминального родоразрешения. Частота, показания, противопоказания и условия выполнения кесарева сечения

Развитие перинатального акушерства в России, основной принцип которого заключается в концентрации внимания на обеспечении здоровья матери, плода и новорожденного, диктует необходимость должного уровня развития специальности, насыщение практической сети современными методами диагностики и терапии в акушерстве и перинатологии.

Без сомнений, перинатальное акушерство не может функционировать без определенных составляющих. Необходимо развитие сети перинатальных центров и разделение акушерских стационаров на различные уровни или в зависимости от степени риска. Кроме того, нельзя серьезно развивать перинатальное акушерство без неонатологической службы, которая обеспечивает интенсивную терапию и реанимацию новорожденных, выхаживание недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела.

Важнейшее звено в перинатальном акушерстве — пренатальная диагностика, ее основу составляют систематическое ультразвуковое обследование, биохимические скрининги и, в случае необходимости, инвазивная диагностика. Во всех регионах страны проводят определение биохимических маркеров (β-субъединица хорионического гонадотропина, α-фетопротеин, эстриол, 17-оксипрогестерон). Спектр показателей в последнее время расширяется, в ряде территорий определяют белки беременности, интерлейкины, факторы роста и др. Проведение троекратного ультразвукового обследования во время беременности обеспечено во всех крупных городах страны и частично в сельской местности. При выявлении отклонений по данным биохимического скрининга и ультразвукового обследования на всей территории России проводят инвазивную диагностику и кариотипирование. Данные методы исследования выполняют в генетических консультациях и перинатальных центрах.

Пренатальная диагностика направлена в первую очередь на выявление пороков развития плода, приводящих к инвалидности, при их обнаружении возникает необходимость в прерывании беременности. Следует отметить, что в настоящее время некоторые врожденные пороки развития плода (гастрошизис, омфалоцеле, атрезия кишечника на разных уровнях и др.) с большим успехом корригируются сразу после родов. Однако перинатальное акушерство рассчитано не только на снижение частоты пороков развития, но и на прогнозирование и раннюю диагностику осложненного течения беременности, плацентарной недостаточности, синдрома задержки внутриутробного развития и (или) гипоксии плода и др.

В ряде случаев при экстрагенитальной патологии, тяжелых осложнениях беременности, заболеваниях плода и задержке его развития возникает необходимость досрочного родоразрешения. Современные технологии позволяют сохранить жизнь глубоконедоношенным детям, ликвидировать проявления внутриутробной инфекции, аутоиммунной патологии и др.

Следует отметить, что, когда речь идет о перинатальном акушерстве, нельзя забывать, что создавшиеся условия в современном обществе диктуют свои законы. Низкая рождаемость, малодетные семьи, большое число одиноких людей заставляют особенно ценить жизнь каждого ребенка и любыми средствами пытаться реабилитировать здоровье детей.

С позиций медицинской этики трудно представить даже обсуждение ценности жизни ребенка — здорового или больного. И все же

пока в нашем обществе к ребенку с пороками развития складывается отношение с явлениями негативизма, в то время как во многих странах мира таких детей характеризуют так: «родился ребенок, но с проблемами, которые нужно и можно решать». Без участия государства решить проблемы ребенка с пороками развития невозможно, равно как и без родителей нерешаемы подобные проблемы.

В нашей стране ежегодно рождаются 50 000 детей — инвалидов детства. У большей части из них выявляют генетические дефекты, заболевания у 12–15% возникли в результате воздействия неблагоприятных факторов во время беременности, тяжелая патология у 2–3% новорожденных — следствие осложненных родов (затяжные роды, стимуляция родовой деятельности, использование травматических родоразрешающих операций: наложение акушерских щипцов, извлечение плода за ножку, вакуум-экстракции).

Не вызывает сомнения, что во время беременности необходимы интенсивное наблюдение, подготовка к родам и нередко оперативное родоразрешение. В XIX в. и первой половине XX в. основным акушерским инструментом для спасения жизни матери были акушерские щипцы, во второй половине XX в. и в начале XXI в. таким инструментом, позволяющим сохранить здоровье и матери, и ребенка, является операция кесарева сечения.

В настоящее время основной метод быстрого и бережного завершения беременности — абдоминальное родоразрешение. Длительное время ведутся споры относительно данной операции. Некоторые увлеченные специалисты считают возможным все реальные и мнимые трудности родового акта преодолеть с ее помощью, другие убеждены в минимальных возможностях оперативного родоразрешения.

Достижения в области анестезиологии, антибактериальной терапии, неонатологии создали условия для безопасного оперативного родоразрешения. Однако это не означает, что следует отказываться от родов через естественные родовые пути и переходить на абдоминальное родоразрешение. Кесарево сечение должно быть обосновано и проводиться исключительно по медицинским показаниям. Однако нельзя не учитывать и желание женщины. В то же время утверждать, что операция кесарева сечения абсолютно безопасна, неверно. Необходимо обязательно проводить профилактику кровотечения, инфекционных, тромбоэмболических и других осложнений. Следует отметить, что вышеперечисленные состояния могут возникать и при родах через естественные родовые пути.

Вышеизложенное свидетельствует о важнейшем значении операции кесарева сечения в перинатальном акушерстве. Возможность в нужное время закончить беременность без значительного ущерба для здоровья матери и ребенка позволяет сохранить не только жизнь, но и предупредить травмирование ребенка.

Широкое внедрение абдоминального родоразрешения привело к изменению количества родовой травмы, которая чаще возникает при извлечении плода при его тазовом предлежании, острой гипоксии, тяжелой гипертензии, недостаточности сердечно-сосудистой системы у матери и др. В настоящее время акушерские операции, кроме кесарева сечения, следует считать нежелательными, в случаях срочного родоразрешения — исключением. Разумное расширение показаний к кесареву сечению значительно уменьшило акушерский травматизм (повреждения спинного мозга, твердых мозговых оболочек, костной системы у плода и др.). В то же время необходимо помнить, что плод может пострадать во время беременности от внутриутробной инфекции, аутоиммунной патологии, преэклампсии и др. Ослабленный плод при самопроизвольных родах может получить дополнительные негативные воздействия вследствие длительных родов, слабости родовой деятельности, проведении родовозбуждения, родостимуляции и т.д. В таких случаях у новорожденного чаще всего возникают множественные кровоизлияния в головной мозг, которые трактуются как родовая травма. Следует учитывать, что самопроизвольные роды — физиологический процесс, однако при этом плод может получить травмы.

Именно в ситуации, неблагоприятно влияющей на здоровье плода и новорожденного, можно с успехом использовать кесарево сечение. Конечно, только операция может оказаться недостаточной, но комплексное лечение и оперативное родоразрешение очень часто сохраняют жизнь новорожденному. В то же время понятно, что антенатальная диагностика приобретает особое значение, так как она позволяет определить резервные возможности плода. С помощью кардиотокографии с длительной записью и специальным компьютерным анализом, допплерометрии в системе мать–плацента–плод, ультразвукового исследования можно оценить изменения в фетоплацентарной системе, смоделировать возможные осложнения во время родов и обосновать показания к родоразрешению путем кесарева сечения.

В последние годы сама операция кесарева сечения претерпела значительные изменения. Ее проводят в нижнем маточном сегменте, по возможности наименее травматично. После извлечения плода рану

на матке восстанавливают однорядным непрерывным швом рассасывающимися синтетическими нитями.

Очень важный вопрос — обезболивание операции кесарева сечения. Наиболее частый эндотрахеальный наркоз в последние 10–15 лет заменяют региональными методами обезболивания (спинальная или эпидуральная анестезия). В настоящее время их относят к методам выбора, однако при некоторых ситуациях, когда необходимо управлять дыханием и гемодинамикой, целесообразно проведение эндотрахеального наркоза.

Особое значение в процессе абдоминального родоразрешения имеет инфузионно-трансфузионная терапия. Как правило, кровопотеря в процессе операции составляет 600–800 мл. Потери жидкости во время операции и в послеоперационном периоде складываются из нескольких моментов: ликвидация третьего водного сектора, свойственного беременности, удаление околоплодных вод, потеря жидкости вследствие операционного стресса. Согласно литературным данным, в целом при кесаревом сечении теряется 6–8 л жидкости. В случае исходной гиповолемии возможны значительные нарушения микроциркуляции, особенно в пределах операционного поля (кишечника, брюшины, в тканях передней брюшной стенки).

Необходимо восстановление потерянной жидкости, в том числе крови. Компоненты крови следует использовать только при массивной кровопотере. Инфузионная терапия оправдана в течение 3 сут послеоперационного периода. Особую роль отводят гидроксиэтилированному крахмалу, к его отличительным плазмозамещающим свойствам по сравнению с другими жидкостями относят длительное пребывание в кровяном русле, отсутствие аллергических реакций. Целесообразно вводить гидроксиэтилированный крахмал при терапии дефицита внутрисосудистого объема, лечении нарушений микроциркуляции, профилактике тромбоэмболических нарушений, терапии у беременных, рожениц и родильниц с хронической артериальной гипертензией.

В 1-е сутки после кесарева сечения родильнице необходимо вводить около 2–2,5 л жидкости (кристаллоиды по 1,5 л, гидроксиэтилированный крахмал по 0,5–1 л). На 2-е и 3-и сутки после операции инфузионная терапия составляет 1–1,5 л (половина объема — гидроксиэтилированный крахмал). Периоперационно используют антибиотики. Совершенствование техники кесарева сечения, анестезиологического пособия и послеоперационного лечения позволило резко снизить риск операции, частота осложнений приближается к таковой при родах через естественные родовые пути.

В России сформировалось и продолжает развиваться во всех ее регионах перинатальное акушерство. Организационные преобразования затронули родовспомогательные учреждения, которые преобретают характер перинатальных центров, широко внедряется пренатальная диагностика, созданы условия для целесообразного использования кесарева сечения и т.д.

Перспективы перинатального акушерства заключаются в дальнейшем развитии пренатальных центров, отказе от небольших акушерских стационаров, в углублении пренатальной диагностики, совершенствовании методов родоразрешения.

История абдоминального родоразрешения

Кесарево сечение — родоразрешающая операция, при которой плод и послед извлекаются через разрез на матке. История и первые описания данной операции уходят во времена глубокой древности. Самое яркое предание о кесаревом сечении — история в стихах, рассказанная французским врачом Сакомбом. Разъяренный бык вспорол живот беременной так, что ребенок родился живым: «Плод вышел невредим, минуя узкий путь».

Началом истории кесарева сечения можно считать конец VII в. до н.э., когда был издан закон, согласно которому запрещалось погребение беременных без предварительного извлечения ребенка путем чревосечения и разреза матки. Впоследствии кесарево сечение (не только на умерших женщинах) стали производить во многих странах.

Существуют разноречивые версии о происхождении названия самой операции. По одной из них, термин «кесарево сечение» (*section caesarea*) происходит от имени Гая Юлия Цезаря, который появился на свет абдоминальным путем, за что и получил имя Caesar. История происхождения данного термина подробно изложена во многих монографиях.

Началом научной истории кесарева сечения (ее первого этапа) можно считать опубликование в 1581 г. монографии F. Rousset «Traite nouveau de l'histerotomotokie on l'enfantement cesaerien», в которой дано достаточно подробное описание техники операции кесарева сечения с боковым разрезом живота и матки и показаний к ней (неправильное положение плода, узкий таз и др.). Автор не рекомендовал зашивать матку, поскольку это приводило к развитию кровотечений и инфекции, очень часто заканчивающихся гибелью женщины. В последующие 350 лет операцию у живой женщины делали редко, так как она приводила к летальному исходу в 100% случаев. Известный

французский акушер писал: «...произвести операцию кесарева сечения равнозначно убийству матери».

Первое кесарево сечение на живой женщине было выполнено в 1610 г. хирургом J. Trautmann из г. Виттенберга, о чем свидетельствуют многие литературные источники. В России первые операции кесарева сечения сделали в 1756 г. И. Эразмус в г. Пернове и в 1842 г. В.М. Рихтер в г. Москве. В 1780 г. Д. Самойлович защитил диссертацию, в которой обсуждался вопрос о кесаревом сечении и симфизиотомии. Кесарево сечение — цесарская операция, или утробосечение (показания, техника, послеоперационный уход), — подробно описано в учебнике Н.М. Амбодика «Искусство повивания, или наука о бабичьем деле» (1784).

Г.Е. Рейн и Е. Рогго независимо друг от друга в 1876 г. предложили после извлечения ребенка удалять тело матки с целью профилактики кровотечения и развития инфекции. На следующем этапе операция усовершенствовалась путем наложения трехрядного шва на матку в 1881 г. (F. Kehrer). Со времени наложения маточного шва была начата новая эпоха в истории кесарева сечения: появился новый шовный материал, изменились направления и место разрезов и т.д.

Кесарево сечение в нижнем сегменте матки продольным разрезом связывают с именами B. Kronig (1912) и B. Sellheim (1928). Кесарево сечение в нижнем сегменте матки поперечным разрезом — основной метод операции в наши дни — предложили в США A.C. Beck (1919), J.B. DeLee, E.L. Cornell (1922), M.M. Kerr (1926) и усовершенствовали в Германии H. Doerfler (1929), L. Kreul (1933). В нашей стране П.В. Занченко (1935) и Л.А. Гусаков (1939) предложили и усовершенствовали кесарево сечение в нижнем сегменте матки поперечным разрезом.

Попыткой снижения инфицирования брюшной полости во время операции была разработка экстраперитонеального доступа C. Jory (1806), N. Ritgen (1821). Однако ввиду осложнений, таких как ранение мочевого пузыря, мочеточников и кровотечения, этот метод родоразрешения временно не применялся и вновь привлек внимание в начале XX в.

Прогрессивно улучшающиеся результаты кесарева сечения привели к появлению повторных операций, а также к возникновению новых показаний, в том числе относительных.

К середине 50-х годов прошлого столетия были разработаны и внедрены в практику методы переливания крови и обезболивания, антибактериальные препараты, поэтому исход операции стал благоприятным для матери и плода. Летальные исходы от септических осложнений

во многих родовспомогательных учреждениях стали исключением. Эти обстоятельства повлияли на расширение показаний к кесареву сечению, появлению новых показаний, обусловленных интересами плода (плацентарная недостаточность, изосенсибилизация, перенашивание беременности и др.), чему способствовало развитие неонатологической службы, службы реанимации и интенсивной терапии.

В настоящее время продолжаются попытки совершенствования операции. С целью более быстрого и бережного извлечения плода предлагают разные доступы к матке, после рассечения пузырно-маточной складки не отслаивать мочевой пузырь, не проводить рассечение пузырно-маточной складки; накладывать однорядный шов на матку и т.д.

Заслуживает внимания предложенная M. Stark (1994) методика кесарева сечения в нижнем сегменте матки поперечным разрезом после рассечения передней брюшной стенки по методу Joel Cohen. После извлечения ребенка и удаления последа матку зашивают однорядным викриловым швом, не накладывают швы на пузырно-маточную складку, париетальную брюшину и мышцы передней брюшной стенки. Далее производят наложение швов на апоневроз, подкожную клетчатку и кожу. Преимуществами метода считают быстроту выполнения операции, меньшую кровопотерю, более легкое извлечение плода, снижение болезненных ощущений после операции, меньший риск развития тромбоза и инфекции. Однако трудно согласиться, что такое упрощение операции оправдано, особенно при потенциально высоком риске инфекционных осложнений.

Большое значение имеют достижения молекулярной биологии, которые позволяют выделять и идентифицировать большинство вирусов и бактерий, определять их чувствительность к антибактериальным препаратам с последующим их применением для профилактики и лечения септических заболеваний, связанных с операцией кесарева сечения. Помимо совершенствования техники кесарева сечения, в его оптимизации большую роль играет использование современного шовного материала, анестезиологическое и реанимационное обеспечение при проведении операции и в послеоперационном периоде.

В настоящее время появилась необходимость изучения отдаленных исходов абдоминального родоразрешения как для матери, так и для плода. В нашей стране результаты исследований, посвященных проблеме абдоминального родоразрешения — операции кесарева сечения, представлены в монографиях А.С. Слепых, В.Н. Серова, В.И. Краснопольского, В.Е. Радзинского, А.Н. Стрижакова, В.И. Кулакова, Е.А. Чернухи, Л.М. Комиссаровой.

Частота, показания, противопоказания и условия выполнения кесарева сечения

Бесспорно, кесарево сечение — наиболее распространенная родоразрешающая операция. Расширение показаний к этой операции считают одной из особенностей современного акушерства. Как указано выше, этому способствуют разработка, развитие и совершенствование акушерской науки, анестезиологии, реаниматологии, неонатологии, трансфузиологии, фармакологии, асептики и антисептики, появление нового шовного материала и другие факторы.

Частота кесарева сечения в нашей стране постоянно растет, так, в 2005 г. она составила 17,9 операции на 100 родов, в 2006 г. — 18,4, в 2007 г. — 19,3, в 2008 г. — 19,9, в 2009 г. – 20,9.

Установлено, что частота кесарева сечения зависит от медицинских показаний к операции, а также немедицинских факторов. В настоящее время наиболее частыми медицинскими показаниями к операции являются рубец на матке после кесарева сечения, тазовое предлежание, дистресс плода, дистоция в родах и др.

К немедицинским факторам относят возраст первородящей старше 30 лет, желание беременной (неблагоприятный исход предыдущих родов, трудные и болезненные роды, страх за судьбу ребенка), опасность повреждения тазового дна, врачебный фактор, мощность и статус медицинского учреждения, национальные традиции, частная практика, религиозные убеждения, географическое положение и др.

Один из факторов роста частоты кесарева сечения — возраст первородящих старше 30 лет. У данной категории женщин чаще встречается бесплодие, осложненное течение беременности, развиваются аномалии родовой деятельности и др. Нередко женщины ограничиваются рождением одного ребенка и поэтому настаивают на абдоминальном родоразрешении в интересах плода. Частота операции зависит также от мощности и оснащения родовспомогательных учреждений. Соответственно она выше в перинатальных центрах, университетских клиниках по сравнению с обычными больницами и родильными домами. Это обусловлено тем, что беременных высокого риска целенаправленно госпитализируют в перинатальные центры и клиники, которые оснащены всем необходимым для обследования и выбора метода родоразрешения, мониторного контроля в родах и готовы к проведению экстренного кесарева сечения и оказания квалифицированной неонатологической помощи.

Повсеместное распространение допплерометрии и кардиотокографии во многих странах значительно расширило возможности

диагностики дистресса плода и привело к увеличению частоты кесарева сечения.

К одним из важных факторов роста частоты кесарева сечения в последние два десятилетия относят проведение операции в интересах плода при тазовом предлежании, поперечном и косом его положениях, плацентарной недостаточности, многоплодной беременности, тяжелых формах гестоза, аутоиммунных состояниях, недоношенной беременности, беременности после ЭКО и ПЭ, аномалиях развития плода (гастрошизис, омфалоцеле) и др. Для достижения хороших результатов необходимо наличие высококвалифицированной неонатальной службы для своевременной реанимационной и интенсивной помощи и выхаживания маловесных детей. На частоту кесарева сечения оказывает влияние и географический фактор, т.е. отдаленность беременной от родовспомогательного учреждения.

Неоспоримо заключение Б.Л. Фламма: «Значительно легче обучить молодого врача *как* сделать кесарево сечение, чем *когда* делать кесарево сечение».

По данным зарубежных исследований, установлена зависимость частоты кесарева сечения от социально-экономического состояния пациента, т.е. чем выше социально-экономическое положение, тем чаще производится кесарево сечение.

Увеличение частоты абдоминального родоразрешения создает новую проблему — ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке. Частоту кесарева сечения во многом определяет наличие рубца на матке (в структуре показаний к операции занимает первое место). При наличии рубца на матке до настоящего времени срабатывает аксиома «однажды кесарево сечение — всегда кесарево сечение». Сейчас в основном выполняют кесарево сечение в нижнем сегменте матки поперечным разрезом. Для восстановления стенки матки используют синтетические рассасывающиеся нити, что способствует формированию состоятельного рубца. По мнению отечественных и зарубежных ученых, у 25–30% беременных, перенесших кесарево сечение, возможны самопроизвольные роды с благоприятным исходом для матери и плода.

Ведение родов через естественные родовые пути у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения служит резервом снижения частоты абдоминального родоразрешения. По-видимому, правильнее считать, что в последние 10 лет речь идет не о преднамеренном расширении, а об уточнении показаний к абдоминальному родоразрешению в интересах матери и плода. Однако необходимо отметить, что расширение показаний к кесареву сечению, производимому с целью уменьшения

перинатальной смертности, может быть оправдано лишь до определенных пределов. По данным Л.М. Комиссаровой, в стационарах высокого риска акушерской и перинатальной патологии частота операции, влияющая на перинатальные показатели, составляет 28–30%. Дальнейший ее рост не сопровождается значительным снижением перинатальных потерь, но чреват серьезной угрозой для здоровья и жизни женщины, особенно при недооценке противопоказаний к операции. По мнению многих ученых, риск осложнений у матери при абдоминальном родоразрешении возрастает в 10 раз и более.

Проведение кесарева сечения как любой другой операции должно быть обосновано, т.е. иметь медицинские показания в зависимости от состояния беременной и плода. Однако при этом следует учитывать и немедицинские факторы.

До настоящего времени не установлена оптимальная частота кесарева сечения, поэтому не совсем корректно говорить о слишком высокой и слишком низкой частоте этой операции. Одним из основных критериев частоты абдоминального родоразрешения является низкий показатель перинатальной смертности и благоприятный исход для матери.

Показания к операции

Показания к операции кесарева сечения определяются состоянием беременной или роженицы и плода. Вопрос о показаниях к абдоминальному родоразрешению прошел сложный путь эволюции вместе с развитием хирургии, акушерской науки, достижениями анестезиологии, трансфузиологии, асептики и антисептики, а также перинатологии. Длительное время опирались только на так называемые абсолютные показания к этой операции, т.е. такие патологические состояния, при которых невозможно извлечь через естественные родовые пути ни живого, ни мертвого (даже после эмбриотомии) доношенного плода. С конца XIX столетия акушеры начали производить кесарево сечение и по так называемым относительным показаниям, т.е. когда роды возможны через естественные родовые пути, но существует опасность для жизни и здоровья матери и плода. Термин «относительные» является условным, нередко невозможно четко разделить абсолютные и относительные показания. В настоящее время показания к операции претерпели значительные изменения, появились новые. Многие авторы различают показания, обусловленные интересами матери или плода (такое деление так же во многом условно). С нашей точки зрения, целесообразно использовать термин «показания к кесареву сечению во время беременности и при родах».

Значительный интерес представляет структура показаний к кесареву сечению. Оказалось, она различна при плановой и экстренной операции.

Основные показания к кесареву сечению во время беременности:

- полное предлежание плаценты;
- неполное предлежание плаценты с выраженным кровотечением;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с прогрессирующим кровотечением или признаками страдания плода;
- несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения или других операций на матке;
- два и более кесаревых сечения в анамнезе;
- анатомически узкий таз II–III степени сужения;
- опухоли или деформации костей таза;
- состояние после операций на тазобедренных суставах и костях таза;
- пороки развития матки и влагалища;
- опухоли шейки матки, яичников и других органов малого таза, при которых не возможны роды через естественные родовые пути;
- множественная миома матки больших размеров, дегенерация миоматозных узлов, низкое (шеечное) расположение узла;
- тяжелые формы гестоза при отсутствии эффекта от терапии и неподготовленных родовых путях;
- тяжелые экстрагенитальные заболевания (заболевания сердечно-сосудистой системы с явлениями декомпенсации, заболевания нервной системы, осложненная миопия высокой степени, сахарный диабет и др.);
- рубцовая деформация шейки матки и влагалища после пластических операций на шейке матки и влагалище, после ушивания мочеполовых и кишечно-половых свищей;
- разрыв промежности III степени в предыдущих родах;
- выраженное варикозное расширение вен наружных половых органов и влагалища;
- крупный плод в сочетании с другой патологией;
- поперечное положение плода;
- тазовое предлежание плода массой более 3600 г и менее 1500 г в сочетании с разогнутым положением головки (по УЗИ), анатомическими изменениями таза;
- экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона, искусственная инсеминация при осложненном акушерско-гинекологическом анамнезе;

- хроническая гипоксия и гипотрофия плода, не поддающиеся медикаментозной терапии;
- возраст первородящей старше 30 лет в сочетании с акушерской или экстрагенитальной патологией;
- длительное бесплодие в анамнезе в сочетании с другими отягощающими факторами;
- гемолитическая болезнь плода при неподготовленных родовых путях;
- переношенная беременность в сочетании с отягощенным гинекологическим или акушерским анамнезом, неподготовленными родовыми путями и отсутствием эффекта от родовозбуждения;
- экстрагенитальный рак и рак шейки матки;
- беременность у женщин с трансплантированной почкой, с искусственным клапаном сердца и др.;
- обострение генитального герпеса при доношенной беременности.

Необходимо отметить, что при генитальном герпесе способу родоразрешения следует уделить особое внимание, поскольку иногда от этого зависит вероятность передачи инфекции новорожденному во время родового акта (риск составляет 10–60%). Единая точка зрения на акушерскую тактику в данной ситуации отсутствует. Многие авторы считают нецелесообразным оперативное родоразрешение, другие полагают обязательным выполнение кесарева сечения, при котором исключается риск инфицирования плода при прохождении им родовых путей. Мы придерживаемся следующей тактики: кесарево сечение показано беременным, у которых лабораторно подтверждено наличие герпетической инфекции, есть герпетические высыпания на половых органах и которым не проводилась профилактическая противовирусная терапия в III триместре.

Показания к кесареву сечению в родах:

- прогрессирующая гипоксия плода;
- клинически узкий таз;
- преждевременная отслойка нормально или низкорасположенной плаценты;
- преждевременное излитие околоплодных вод и отсутствие эффекта от родовозбуждения;
- аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции;
- угрожающий или начинающийся разрыв матки;
- предлежание и выпадение петель пуповины при неподготовленных родовых путях;

- неправильные вставления и предлежания головки плода (лобное, передний вид лицевого, высокое прямое стояние стреловидного шва и др.).

Кесарево сечение выполняют и по так называемым комплексным показаниям, их обозначают также как сочетанные или комбинированные. Они представляют собой ряд осложнений беременности и родов, каждое из которых в отдельности не служит показанием к операции, но вместе создают реальную угрозу для жизни плода в случае родоразрешения через естественные родовые пути. К ним относятся слабость родовой деятельности, дистоция шейки матки, переношенная беременность, роды у первородящих старше 30 лет, хроническая гипоксия плода, мертворождаемость или невынашивание в анамнезе, предшествующее длительное бесплодие, тазовое предлежание плода, крупный плод, выпадение петель пуповины, сужение таза I степени, гестоз и др. В случае сочетания нескольких указанных состояний у одной роженицы целесообразно проведение кесарева сечения.

Следует особо отметить значительное увеличение частоты кесарева сечения при преждевременных родах, что связано с существенным прогрессом в неонатологии, созданием высококвалифицированных неонатальных отделений, позволяющих выхаживать детей с малой и экстремально низкой массой тела.

Основными показаниями для абдоминального родоразрешения при преждевременных родах являются тяжелые формы преэклапсии, тазовое предлежание плода, декомпенсированная форма плацентарной недостаточности, выраженное внутриутробное страдание плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты и др. При выборе метода родоразрешения при недоношенной беременности следует учитывать срок беременности, состояние и предлежание плода.

Наиболее дискутабельный вопрос на сегодняшний день — обсуждение тактики ведения беременности и родов у женщин с рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения или миомэктомии. Данный факт в последние годы привлекает особое внимание главным образом потому, что быстрое повышение частоты первичного кесарева сечения приводит к росту числа повторных операций.

Некоторые отечественные и зарубежные ученые считают, что наиболее оптимальная тактика ведения родов при наличии рубца на матке — проведение «пробных» родов через естественные родовые пути. К повторному чревосечению необходимо прибегать только по акушерским показаниям. Только лишь рубец на матке после предыдущего

кесарева сечения не должен являться показанием для следующей операции. Повторное кесарево сечение чаще всего проводят профилактически с целью предупреждения разрыва матки. Другие авторы выступают против «пробных» родов и обращают внимание на тщательный индивидуальный отбор беременных для проведения родов через естественные родовые пути.

Риск элективного кесарева сечения при наличии рубца на матке должен быть обязательно сопоставлен с риском самопроизвольных родов. В некоторых странах на решение врача большое влияние оказывает угроза судебного преследования, которое может быть в случае разрыва матки по рубцу. До тех пор пока не будет объективной и четкой диагностики состояния рубца на матке после кесарева сечения и акушеры-гинекологи не освоят методику ведения родов у женщины этой группы, лишь немногие из беременных смогут обойтись без повторной операции. Важнейшее условие проведения повторного кесарева сечения — исключение риска разрыва матки по рубцу. В этом и заключается одна из проблем, возникающих при решении вопроса о проведении «пробных» родов.

Различают истинные разрывы и расхождение (расползание) рубцов. Эти термины не являются синонимами, но их использование в качестве идентичных понятий привело к тому, что во многих клиниках с осторожностью идут на самопроизвольные роды у женщин с рубцом на матке. Расхождение рубца после кесарева сечения в области нижнего сегмента матки следует рассматривать отдельно от разрыва матки и расхождения рубца после классического кесарева сечения. Последнее сопровождается, как правило, высокой материнской и перинатальной смертностью. Расхождение рубца в области нижнего сегмента матки — менее опасное осложнение. Оно может протекать бессимптомно и случайно обнаруживается во время операции. Такой неполный разрыв в литературе часто называют «скрытым», «тихим», «расползанием». При расползании рубцов почти не бывает смертельных исходов матери, перинатальные потери невысоки, необходимость в гистерэктомии возникает редко.

Самая важная и трудная задача — отбор беременных (рожениц) с рубцом на матке для самопроизвольных родов. Для принятия решения о проведении спонтанных родов у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения необходимо иметь сведения о ранее перенесенной операции. Нужно четко знать причины, послужившие показанием к первой операции, была ли она выполнена во время беременности или в родах, имелись ли во время операции технические трудности и осложнения. Чрезвычайно важны сведения о течении послеоперацион-

ного периода и другие подробности. Кроме того, необходимо провести ультразвуковое исследование. Весьма перспективно для оценки состоятельности рубца на матке использование МРТ или КТ. Важно перед родами учитывать и биологическую готовность организма к родам.

Ведение родов у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения представляет собой довольно сложную задачу: от врача требуется большое внимание, умение выжидать, наблюдать, правильно оценивать акушерскую ситуацию на всех этапах родового акта. Большинство как отечественных, так и зарубежных авторов считают, что роды через естественные родовые пути возможны лишь после операции, произведенной поперечным разрезом в нижнем сегменте, и при неосложненном течении послеоперационного периода. Точная оценка качества рубца на матке после кесарева сечения в нижнем сегменте матки является главной в снижении частоты повторных операций.

Противопоказания к операции и условия выполнения кесарева сечения

Описывая противопоказания к операции кесарева сечения, одновременно определяются и условия для ее выполнения. В настоящее время многие положения пересмотрены в связи с улучшением техники операции, применением нового шовного материала, использованием антибиотиков широкого спектра действия, усовершенствованием анестезиологического пособия при операции, улучшением интенсивного наблюдения в течение послеоперационного периода и др.

Ранее основным противопоказанием к операции считали наличие инфекции любой локализации, особенно в родах. Некоторые авторы не рекомендовали производить кесарево сечение даже при подозрении на инфекцию. Однако в современных условиях данное противопоказание не может считаться ведущим. В зарубежной литературе за последние 20 лет возражения против проведения кесарева сечения при потенциальной или клинически выраженной инфекции в родах не описаны. На возможность операции при инфицированных родах указывают и отечественные авторы.

Со второй половины 70-х годов XX в. в нашей стране при инфицированных родах стали применять экстраперитонеальное (внебрюшинное) кесарево сечение с целью уменьшения числа гнойно-септических осложнений. Однако данная методика операции в последние годы применяется крайне редко.

Другим противопоказанием является неблагоприятное состояние плода, его внутриутробная гибель, глубокая недоношенность, множественные пороки развития плода, выраженная или длительно

существующая внутриутробная гипоксия, при которой нельзя исключить мертворождение или раннюю смерть плода.

В связи с развитием неонатологии и достижениями в выхаживании маловесных детей, расширением возможности выхаживания недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела допустимо абдоминальное родоразрешение. В результате улучшения фетальной хирургии стало возможным проводить кесарево сечение в интересах плода при гастрошизисе, омфалоцеле и других состояниях с последующей хирургической коррекцией их в специализированных стационарах.

Нецелесообразно производить операцию после неудавшейся попытки оперативного влагалищного родоразрешения. Однако это противопоказание имеет значение только в том случае, когда операцию производят в интересах плода. При наличии витальных показаний, обусловленных состоянием матери (внутрибрюшное кровотечение, кровотечение, связанное с предлежанием, отслойкой плаценты, тяжелая экстрагенитальная патология, тяжелая форма преэклапсии, не поддающаяся консервативному лечению, и т.д.), его не принимают во внимание.

Необходимым условием производства кесарева сечения, как и при любом хирургическом вмешательстве, является выбор оптимального времени, т.е. такого момента, когда абдоминальное родоразрешение не будет слишком поспешным вмешательством или, наоборот, что еще хуже, будет операцией отчаяния. В первую очередь это имеет значение для плода, а также влияет на благоприятный исход для матери.

Другое немаловажное условие для выполнения операции — своевременное и квалифицированное ее проведение и строгое соблюдение условий выполнения (показатель профессиональной компетентности акушера). Хирургические условия предусматривают наличие оборудованной операционной с необходимым персоналом и стерильными наборами, а также с высококвалифицированным анестезиологом, неонатологом, особенно если кесарево сечение производится в интересах плода.

Решение о кесаревом сечении оформляют в истории родов кратким эпикризом, в заключение которого формулируются диагноз и показания к операции в порядке убывания значимости. Помимо этого, в истории родов записывают данные предоперационного осмотра анестезиолога с указанием предполагаемого вида обезболивания, объема операции, согласие женщины (с ее подписью) на вмешательство, переливание крови, кровезаменителей, реинфузию аутоэритроцитов.

Глава 34

Методика операции кесарева сечения

Предложено большое количество методов операции кесарева сечения, их единой классификации в настоящее время не существует.

Целесообразно различать операции в зависимости от вскрытия брюшины и локализации разреза на матке.

К интраперитонеальному кесареву сечению относят кесарево сечение в нижнем сегменте матки с поперечным разрезом, кесарево сечение в нижнем сегменте матки с временной изоляцией брюшной полости, корпоральное (классическое) кесарево сечение и его разновидности (по Фритчу, по Мюллеру и др.), истмико-корпоральное.

Выделяют экстраперитонеальное кесарево сечение.

Различают также малое кесарево сечение. Его производят с целью прерывания беременности при сроке от 16 до 28 нед, выделяют абдоминальное (интраперитонеальное) и влагалищное. В настоящее время влагалищное кесарево сечение практически не производят.

Выбор метода операции зависит от конкретной ситуации, состояния матери и плода, хирургической подготовки акушера-гинеколога и др. Прежде чем приступить к выполнению кесарева сечения, хирург должен хорошо знать анамнез беременной, определить факторы риска. Следует учитывать состояние матери и плода, срок беременности, предлежание и положение

плода, его размеры, количество плодов, локализацию плаценты, оценить экстренность выполнения операции и возможные осложнения; необходимо вместе с анестезиологом и беременной обсудить метод обезболивания.

Несмотря на кажущуюся техническую простоту КС, данную операцию относят к разряду сложных оперативных вмешательств (особенно повторное КС).

В настоящее время в основном выполняют интраперитонеальное кесарево сечение — в нижнем сегменте матки поперечным разрезом. К преимуществам кесарева сечения в нижнем сегменте матки поперечным разрезом по сравнению с корпоральным относят рассечение матки с учетом расположения мышечных пластов и сосудов, снижение кровопотери, уменьшение опасности развития атонического кровотечения и инфицированности брюшной полости. Также легче ушить рану матки, более удобна и совершенна перитонизация за счет пузырно-маточной складки, что обеспечивает в случае развития послеоперационной инфекции ограничение процесса областью малого таза; разлитой перитонит развивается редко. После кесарева сечения, произведенного в нижнем сегменте матки, формируется более прочный рубец, реже образуются спайки в брюшной полости, значительно реже в последующем наблюдаются нарушения менструального цикла, воспалительные заболевания и др.

При КС используют три вида доступа через переднюю брюшную стенку:

- нижнесрединный разрез;
- разрез по Пфанненштилю;
- разрез по Джоэл–Кохену.

Решение о способе лапаротомии при КС следует в каждом случае принимать строго индивидуально, руководствуясь величиной доступа к матке, экстренностью операции, состоянием передней брюшной стенки (наличие или отсутствие рубца на ней) и т.д. Вариант рассечения передней брюшной стенки не зависит от разреза на матке. В процессе выполнения КС целесообразно использовать синтетические рассасывающие нити: викрил, дексон, монокрил и др.

В настоящее время наиболее часто применяют интраперитонеальное КС в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом. Данная методика обеспечивает относительно небольшую травматизацию миометрия и хорошую перитонизацию раны, что создает благоприятные условия для заживления и формирования полноценного рубца.

Операцию условно можно разделить на следующие этапы.

Рассечение передней брюшной стенки. При данной операции переднюю брюшную стенку обычно вскрывают поперечным надлобковым разрезом по Пфанненштилю, реже — продольным разрезом между лобком и пупком.

Каждый тип разреза имеет свои преимущества и недостатки. При продольном разрезе меньше повреждаются сосуды, обеспечивается хороший доступ к брюшной полости и малому тазу. Рубец после поперечного разреза более прочный, редко осложняется послеоперационными грыжами, хороший косметический эффект, после операции реакция брюшины менее выражена, больные раньше реабилитируются.

Поперечный разрез дугообразной формы проводят по надлобковой складке длиной 12 см. Рассекают кожу, подкожную клетчатку, апоневроз. Затем прямые мышцы живота пальцами разводят в продольном направлении, осторожно вскрывают брюшину и обнажают беременную матку, при этом необходимо оценить размеры доступа для последующего извлечения плода. Следует помнить, что вскрытие брюшины следует производить с большой осторожностью, особенно при повторном чревосечении. Начинать его необходимо ближе к пупку, так как во время беременности верхушка мочевого пузыря может располагаться высоко, особенно если женщина находится в родах.

После вскрытия брюшной полости на протяжении всего разреза края париетальной брюшины соединяют зажимами с большими салфетками для защиты подкожной клетчатки, фасций и мышечной ткани, в боковые каналы вводят большие салфетки с целью ограничения попадания в брюшную полость околоплодных вод и крови.

Выявление и исправление ротации матки. В связи с физиологической ротацией матки в правую сторону тело ее ротируют влево, чтобы избежать разреза левого ребра матки и ранения сосудистого пучка. Ориентиром срединного положения матки служат круглые связки. Необходимо также осмотреть нижний сегмент матки для определения варикозного расширения вен, спаечного процесса и других патологических состояний, которые могут помешать рассечению матки в нижнем сегменте.

Вскрытие пузырно-маточной складки. Пузырно-маточную складку вскрывают в поперечном направлении до обеих круглых связок матки по середине на 2–3 см выше ее прикрепления к мочевому пузырю. Тупым путем отсепаровывают брюшину на 1–1,5 см (не до верхушки мочевого пузыря), смещают ее книзу.

Следует отметить, что в настоящее время отслоение пузырно-маточной складки в большинстве клиник, в том числе и нашей, не производят.

Рассечение матки. Вначале необходимо осмотреть нижний сегмент матки. Поперечный его разрез при головном предлежании следует производить на уровне наибольшего диаметра головки (определяют путем пальпации). Однако разрез на этом уровне не всегда возможен (при высоком или низком расположении головки плода, варикозном расширении вен и др.).

Обычно используют две методики поперечного рассечения нижнего сегмента: по Гусакову и по Дерфлеру. При использовании метода Гусакова в намеченном месте скальпелем производят небольшой поперечный разрез нижнего сегмента матки (2–2,5 см), при котором могут быть рассечены и плодные оболочки. Затем в разрез вводят указательные пальцы обеих рук и, раздвигая их в стороны, расширяют рану до крайних точек периферии головки, что соответствует ее наибольшему диаметру и составляет 10–12 см.

При использовании метода Дерфлера вначале скальпелем производят разрез длиной 2–2,5 см через все слои стенки матки, затем вправо и влево от средней линии ножницами, приподнимая место разреза другой руки, продлевают разрез дугообразно вверх до нужной величины.

Извлечение плода. Следующий важный момент абдоминального родоразрешения — извлечение плода из матки. Его следует считать особенно ответственным, так как примерно в каждом третьем случае операцию производят в интересах плода. Поэтому извлечение должно быть атравматичным и бережным, особенно при крупном или недоношенном плоде. Извлечение плода зависит от вида предлежания и положения плода в матке.

После извлечения ребенка из матки его стараются держать ближе к животу матери, пуповину рассекают между зажимами и ребенка передают акушерке.

Контроль за кровотечением. Для уменьшения кровопотери во время операции в мышцу матки после извлечения ребенка вводят 1 мл 0,02% раствора метилэргометрина и приступают к внутривенному капельному введению 1 мл (5 ЕД) окситоцина на 400 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Удаление последа. После рождения (извлечения) ребенка необходимо удалить послед. Большинство акушеров считают необходимым удалять послед сразу же после извлечения ребенка потягиванием за

пуповину или путем ручного отделения плаценты и выделения последа. После удаления последа стенки матки обследуют рукой.

Расширение цервикального канала. Если нет уверенности в проходимости канала шейки матки, особенно при проведении операции во время беременности, необходимо произвести его расширение пальцем или расширителем Гегара, после чего сменить перчатку.

Зашивание раны на матке. По поводу зашивания раны на матке при кесаревом сечении единая точка зрения отсутствует. В настоящее время большинство исследователей считают, что рану на матке следует зашивать однорядным непрерывным обвивным швом с прокалыванием слизистой оболочки. К преимуществам однорядного шва на матке относят лучшее кровоснабжение, отсутствие большого количества шовного материала, уменьшение длительности операции, более быстрое заживление раны, меньшую частоту развития инфекционных осложнений. Очень важное значение имеет техника наложения шва на матку, шовный материал. Правильное сопоставление краев раны — одно из условий профилактики инфекционных осложнений, прочности рубца, предотвращающего несостоятельность рубца на матке при последующих беременностях и родах. Перитонизацию проводят за счет пузырно-маточной складки.

Зашивание передней брюшной стенки. Убедившись в хорошем гемостазе, проведя ревизию органов брюшной полости и получив рапорт операционной сестры о полном наличии инструментария и салфеток, приступают к послойному зашиванию передней брюшной стенки. На брюшину, мышцы, апоневроз, подкожно-жировую клетчатку накладывают непрерывный шов, на кожу — непрерывный внутрикожный косметический шов.

После зашивания передней брюшной стенки обрабатывают шов, накладывают асептическую повязку, производят наружный массаж матки.

По окончании операции на операционном столе проводят влагалищное исследование, удаляют сгустки крови из влагалища, проверяют проходимость цервикального канала, удаляют сгустки крови из нижнего сегмента матки, выполняют туалет влагалища антисептическими растворами.

Корпоральное кесарево сечение следует проводить только по строгим показаниям. К ним относят спаечный процесс в брюшной полости, отсутствие доступа к нижнему сегменту матки, выраженное варикозное расширение вен в нем, несостоятельность продольного рубца на матке после предыдущего корпорального КС и др.

При корпоральном КС тело матки следует рассекать строго по средней линии, для чего матку необходимо повернуть несколько вокруг оси так, чтобы линия разреза была на одинаковом расстоянии от обеих круглых связок (обычно матка к концу беременности бывает несколько повернута влево). Разрез на матке делают длиной не менее 12 см по направлению к пузырно-маточной складке. В дальнейшем техника операции аналогична с техникой выполнения кесарева сечения в нижнем маточном сегменте.

Глава 35

Ведение послеоперационного периода. Профилактика гнойно-септических осложнений

Ведение послеоперационного периода у женщин после абдоминального родоразрешения имеет свои особенности. Сразу же после операции больную переводят в палату интенсивной терапии под наблюдение анестезиолога-реаниматолога и акушера-гинеколога, где она находится в течение 1–2 сут в зависимости от тяжести состояния. После операции при возникновении необходимости (в случаях гипотонии матки) продолжают внутривенное капельное введение утеротонических средств в течение 1–1,5 ч. В первые часы после операции необходимо тщательно следить за выделениями из половых путей, величиной матки, показателями гемодинамики женщины, а также за своевременным опорожнением мочевого пузыря. В 1-е сутки после операции при региональных методах обезболивания необходима катетеризация мочевого пузыря.

Для профилактики пареза кишечника и лечения в конце 1-х суток назначают подкожно 1 мл 0,1% раствора прозерина, спустя 30 мин — очистительную клизму.

церукал, инфузионно-трансфузионную терапию, в том числе препараты крахмала. К концу третьих суток женщине можно дать слабительное средство. Обычно через 18–24 ч после кесарева сечения появляется активная перистальтика и начинают отходить газы. С целью профилактики пареза кишечника и различных воспалительных и тромботических осложнений рекомендуют раннее вставание при отсутствии осложнений. Для лучшей инволюции матки и профилактики послеоперационных осложнений показано внутримышечное введение но-шпы (2 мл 2% раствора) и через 30 мин окситоцина (5 ЕД 2 раза в сутки).

Диета с 1-х суток после кесарева сечения включает бульон, кисель, сухари, кашу. После нормализации работы кишечника назначают общий стол. Пища должна быть калорийной, качественной и разнообразной, с достаточным количеством белка и растительной клетчатки. На следующие сутки после операции меняют повязку, вновь кладут спиртовую наклейку, а затем перевязки делают каждый день, швы снимают обычно на 6-е сутки.

Для оценки течения послеоперационного периода помимо клинического наблюдения применяют лабораторные методы исследования по общепринятым методикам (клинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмма), а также проводят УЗИ матки для оценки ее инволюции и эхоспецифических изменений в области швов на матке; выполняют, как правило, на 4-е сутки. Согласно изученным данным УЗИ после кесарева сечения, расширение полости матки до 10–15 мм можно считать нормой. Неблагоприятным признаком считают наличие газа в полости матки и в области операционного шва, а также отложение фибрина и отек в области швов.

При отсутствии противопоказаний, обусловленных состоянием матери и ребенка, прикладывание к груди можно разрешить на операционном столе, а кормление грудью с 1-х суток после операции.

С расширением показаний к кесареву сечению появились новые проблемы, в частности профилактика и лечение осложнений, связанных с оперативным родоразрешением. Несмотря на прогресс в технике операции, применение поперечного разреза в нижнем сегменте матки, усовершенствование методик зашивания, профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия, частота гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде остается практически на одном уровне.

Гнойно-воспалительные заболевания имеют существенный удельный вес в структуре материнской заболеваемости и продолжают оставаться одной из актуальных проблем современного акушерства, хотя достигнуты значительные успехи в борьбе с инфекцией. Частота послеродового эндометрита в общей популяции родильниц составляет после самопроизвольных родов 3–8%, после кесарева сечения — 10–20%.

К способствующим факторам, составляющим особенности современной медицины и расширяющиеся пути инфицирования беременных и родильниц, относят значительное увеличение числа операций, широкое использование современных инвазивных методов диагностики и терапии, нерациональное применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, приводящее к накоплению в клиниках антибиотикорезистентных видов и штаммов микроорганизмов, применение лекарственных препаратов, в том числе глюкокортикоидов, обладающих иммунодепрессивным действием. В настоящее время также изменился контингент беременных и родильниц: преобладают пациентки с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, разными формами бесплодия, гормональной и хирургической коррекцией невынашивания беременности, с хронической вирусно-бактериальной инфекцией различной локализации, относящиеся к группе высокого риска развития инфекционных осложнений.

Значительная распространенность послеродового эндометрита, возможные его осложнения (перитонит, сепсис, септический шок), которые могут стать причиной смерти родильниц, существенные экономические потери определяют актуальность этой проблемы. Запоздалая диагностика, нерациональные профилактика и лечение могут привести к дальнейшему распространению инфекции вплоть до возникновения генерализованных форм.

Появление новых технологий в медицине расширяет возможности ранней диагностики и рациональной его терапии, что привело к существенному улучшению оказания медицинской помощи при данном заболевании. В связи с вышеизложенными фактами становится обоснованным периодический пересмотр ряда аспектов послеродовых гнойносептических заболеваний.

Эндометрит — полимикробное заболевание, может быть вызвано бактериями, микоплазмами, хламидиями, вирусами. Основными возбудителями послеродового эндометрита после самопроизвольных родов и кесарева сечения считают условно-патогенные аэробные и анаэробные бактерии, составляющие нормальную (индигенную)

микрофлору нижних половых путей женщины. В результате проведенного бактериологического исследования содержимого полости матки было установлено, что после самопроизвольных родов в 92,6% и после кесарева сечения в 100% наблюдений выделялись ассоциации факультативных анаэробов и облигатной неклостридиальной анаэробной микрофлоры.

Микробные ассоциации обладают более выраженными патогенными свойствами по сравнению с монокультурой, так как синергидное действие некоторых бактерий может усиливать вирулентность микроорганизмов в ассоциациях. Так, неспорообразующие анаэробные бактерии в ассоциации с аэробными видами обусловливают развитие более тяжелых форм послеродового эндометрита.

Этиология послеродового эндометрита весьма динамична и зависит от ряда факторов, важнейший из которых — применение антибиотиков. В последние два десятилетия чрезвычайно широкое и не всегда обоснованное использование в акушерской практике цефалоспоринов и аминогликозидов привело к значительному возрастанию этиологической значимости энтерококков, нечувствительных к указанным антибиотикам.

Возникновению воспалительных осложнений после оперативных родов способствуют неполное обследование и недостаточное профилактическое санирование беременных в женской консультации, выполнение вмешательства при наличии относительных противопоказаний (длительные безводный период и роды), неадекватное восполнение кровопотери.

К факторам риска развития послеродовой инфекции относят:

- воспалительные заболевания в анамнезе;
- перенесенная бактериальная и вирусная инфекция во время беременности;
- осложненное течение беременности: анемия, гестоз, истмико-цервикальная недостаточность, инвазивные методы обследования или лечения во время беременности;
- осложненное течение родового акта: несвоевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит, пролонгированные роды, многократные влагалищные исследования в процессе родов, патологическая кровопотеря, акушерские операции в родах, инвазивные методы наблюдения за плодом и роженицей.

Во время кесарева сечения такими факторами являются консервативная миомэктомия, экстренность оперативного вмешательства, объем кровопотери во время операции, технические трудности и

увеличение продолжительности оперативного пособия, инструментальное удаление плаценты, выведение тела матки в операционную рану и др.

Профилактику послеродовой инфекции необходимо начинать в женской консультации и проводить в родовспомогательном учреждении, родильном доме; мероприятия включают:

- определение факторов риска гнойно-воспалительных заболеваний;
- санацию очагов генитальной и экстрагенитальной инфекции под контролем клинико-лабораторных исследований;
- рациональное ведение родов (профилактика слабости родовой деятельности, длительности безводного промежутка, патологической кровопотери и родового травматизма);
- при решении вопроса о родоразрешении путем операции кесарева сечения — уточнение показаний и противопоказаний.

Профилактика послеоперационных осложнений должна заключаться в правильной оценке инфекционного риска перед кесаревым сечением, технически грамотным выполнением самой операции, правильным выбором тактики антибактериальной химиотерапии и т.д. Как указывалось выше, к профилактическим мероприятиям осложнений после кесарева сечения относятся: применение антисептиков для обработки влагалища перед операцией кесарева сечения; применение антибиотиков у рожениц, имеющих факторы высокого риска развития инфекции (до операции); периоперационная антибиотикопрофилактика при наличии факторов риска послеоперационных осложнений: однократное внутривенное струйное введение препарата до хирургического разреза раны либо рациональная антибиотикотерапия в течение 3 сут; применение утеротонических средств; адекватная инфузионная терапия в 1–2-е сутки после операции для коррекции развивающихся волемических, водно-электролитных нарушений, ликвидации анемии и гипопротеинемии; предупреждение нарушений перистальтики кишечника в послеоперационном периоде.

Особенности применения антибиотиков в акушерстве определяются рядом физиологических изменений в организме беременных, в частности увеличением объема циркулирующей жидкости, уменьшением содержания белков в плазме крови, увеличением почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, выделением антибиотиков с женским молоком. Особого внимания заслуживают трансплацентарный переход антибиотиков и эмбриотоксическое действие препаратов. С учетом вышеизложенного препаратами первого выбора в акушерстве должны быть пенициллины и цефалоспорины.

Практически все антибиотики, которые применяются для лечения эндометрита после кесарева сечения, в той или иной мере могут быть рекомендованы и для профилактики инфекционных осложнений после операции. Наиболее обосновано применение с профилактической целью при операции кесарева сечения цефалоспоринов и защищенных пенициллинов однократно внутривенно до кожного разреза.

В этой связи заслуживает внимание оценка факторов инфекционного риска по степеням, разработанная В.И. Краснопольским.

- I степень — беременные, оперированные в плановом порядке, с наличием хронических инфекционных экстрагенитальных заболеваний.
- II степень — беременные, оперированные в плановом порядке, с хронической инфекционными заболеваниями гениталий.
- III степень — роженицы, оперированные в экстренном порядке при длительности родов до 15 ч и безводном промежутке менее 6 ч.
- IV степень — беременные, оперированные в плановом порядке, с обострениями хронических инфекционных заболеваний или острыми инфекционными процессами любой локализации.
- V степень — роженицы, оперированные в экстренном порядке при длительности родов свыше 15 ч и безводном промежутке свыше 6 ч.

В.И. Кулаков и соавт. в зависимости от степени риска инфекционных осложнений после операции кесарева сечения считают целесообразным проводить антибиотикопрофилактику и (или) терапию следующим образом.

- Низкий или умеренный риск послеоперационных осложнений:
  - 1 доза цефалоспоринов I–II поколения (внутривенно после пережатия пуповины);
  - 1 доза амоксициллина + клавуланата (аугментина*), ампициллина + сульбактам (уназин*).
- Высокий риск инфекционных осложнений:
  - 1 доза цефалоспоринов I–II поколения + препараты метронидазола;
  - 1 доза аугментина*, уназина*, тиенама*.
- Наличие инфекции во время операции:
  - по 1 дозе 3 раза в сутки с интервалом 8 ч цефалоспоринов II–III поколения + препараты метронидазола в течение 3 сут;
  - по 1 дозе 3 раза в сутки аугментин*, уназин*, тиенам* в течение 3 сут.

Выбор указанных антибактериальных препаратов для профилактики инфекционных осложнений после кесарева сечения представляется оптимальным, поскольку они эффективны против аэробных и анаэробных бактерий, имеют бактерицидный тип действия, хорошо диффундируют в ткани, не вызывают серьезных побочных осложнений.

Вместе с тем полусинтетические пенициллины и цефалоспорины I–II генерации неактивны в отношении таких возбудителей пуэрперальной инфекции, как *Bacteroides fragilis*, *Ps. aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Enterococcus*, *Enterobacter spp.*, а также многих штаммов *E.coli*. Цефалоспорины последних генераций обладают более широким спектром действия, включающим энтерококк, кишечную и синегнойную палочку, некоторые штаммы протея и энтеробактера. Однако эти антибиотики неустойчивы против β-лактамазопродуцирующих штаммов стафилококков и энтеробактерий. В последнем случае возникает потребность в применении защищенных пенициллинов и цефалоспоринов, которые в последние годы получили широкое распространение в акушерской практике.

Любой антибактериальный препарат в той или иной степени дает побочные реакции, некоторые из которых носят токсический характер. Вероятность токсического воздействия антибиотика возрастает с увеличением продолжительности его применения. Комбинация различных препаратов увеличивает токсичность профилактики и частоту побочных реакций, повышая риск появления антибиотикоустойчивых штаммов.

Длительность превентивного антибактериального курса определяет возможность достижения положительного эффекта при минимальной продолжительности введения препарата.

Доказано, что эффективность как неиспользования, так и применения однократного внутривенного введения антибиотика (до разреза кожи) не уступает антибактериальным курсам продолжительностью более 1 сут.

Вышеизложенное обосновывает регулярно пересматривать существующие и разрабатывать новые схемы профилактики гнойно-воспалительных осложнений после абдоминального родоразрешения, а также использовать высокоэффективные препараты новых генераций.

Проведена оценка эффективности применения различных схем профилактики гнойно-воспалительных осложнений после абдоминального родоразрешения. Разработана шкала балльной оценки,

включающая данные репродуктивного анамнеза, особенности течения беременности, результаты лабораторного обследования. Каждый внесенный в шкалу фактор оценивается в баллах (от 0 до 2). Суммарное количество баллов позволяет определить степень периоперационного инфекционного риска и разделить пациенток на три группы: низкая, средняя и высокая степени риска. С учетом разработанной балльной оценки в дальнейшем подбираются схемы периоперационной профилактики инфекционных осложнений. Особого внимания заслуживает группа с низкой степенью риска развития гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения. Данной группе женщин не вводят антибактериальные препараты. Профилактику осуществляют местной санацией генитального тракта за 3–5 дней до операции антисептическими растворами. В группе пациенток со средней степенью риска развития гнойно-септических осложнений необходимо однократное назначение антибиотика до разреза кожи. В группе пациенток с высокой степенью инфекционного риска оправданным считается назначение антибактериальных препаратов в течение 3 сут. При проведении правильной профилактики гнойно-септических заболеваний пуэрперия с дифференцированным подходом можно добиться значительного снижения частоты возможных осложнений.

РАЗДЕЛ 9

КРОВОТЕЧЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, В РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Глава 36

Структура, факторы риска, классификация

Одной из главных причин материнской смертности во всем мире являются кровотечения. Из 530 000 женщин, умирающих в мире в связи с беременностью и родами, около 200 000 погибают от кровотечений. Кровотечения входят в «большую пятерку» причин материнской смертности ВОЗ (сепсис, эклампсия, клинически узкий таз и «опасный» аборт). Доля кровотечений в структуре причин материнской смертности в России составляет 21,7% (2008 г.), что многократно выше, чем в развитых странах мира.

Структура кровотечений в акушерской практике

Кровотечения, связанные с беременностью, могут возникать у женщин во всех триместрах беременности, в первом, втором и последовом периодах родов, в раннем и позднем послеродовом периодах. Под акушерскими кровотечениями подразумевают, как правило, кровотечения в III триместре беременности, в родах и в раннем послеродовом периодах.

Акушерское кровотечение — кровотечение из сосудов матки, родовых путей или последа вследствие осложненного течения беременности, родов и послеродового периода.

Факторы риска акушерских кровотечений.

- Инфантилизм, узкий таз.
- Перенесенные аборты, выскабливания, воспалительные процессы половых органов.
- Операции на органах репродуктивной системы (кроме молочной железы).
- Экстрагенитальные заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания соединительной ткани, крови и др.).
- Многорожавшие (трое и более родов в анамнезе).
- Осложненное течение родов (аномалии родовой деятельности, запоздалый разрыв плодного пузыря, неадекватное применение родостимуляции).
- Нерациональная тактика ведения III периода родов.
- Осложнения беременности (преэклампсия, многоводие, многоплодие, крупный плод).
- Хориоамнионит.
- Лечение антикоагулянтами, антиагрегантами, препаратами магния.
- Табакокурение, употребление наркотических веществ.

В зависимости от времени возникновения кровотечения обусловлены следующими основными причинами.

- В I триместре беременности: прерывание маточной или внематочной беременности, шеечная беременность, пузырный занос, хорионэпителиома, перфорация матки при аборте.
- Во II триместре беременности: прерывание беременности, пузырный занос, хорионэпителиома, предлежание плаценты.
- В III триместре беременности: предлежание и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
- В первом и во втором периодах родов: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, разрыв матки.
- В последовом периоде: гипотония и атония матки, травмы мягких тканей родовых путей, частичное приращение плаценты, задержка частей последа в матке.
- В раннем послеродовом периоде: гипотония матки, травмы мягких тканей родовых путей, частичное приращение плаценты, задержка частей последа в матке.
- В позднем послеродовом периоде: частичное приращение плаценты, задержка частей последа в матке.
- Наследственные или приобретенные дефекты системы гемостаза могут явиться причиной кровотечения как во время беременности, так и в родах или послеродовом периоде.

В последние годы большинство авторов выделяют понятие «массивная кровопотеря» в связи со следующими причинами.

- Массивные кровотечения имеют иные этиологические причины.
- Массивные кровотечения практически всегда сопровождаются шоком и нарушениями в системе гемокоагуляции.
- Именно массивные кровотечения являются причиной материнской смертности.

В то же время в клинической практике иногда достаточно сложно провести дифференцировку между физиологической и обычной кровопотерей, между обычной и массивной кровопотерей. Попытки очертить границы с помощью определения условных нормативов (до 400 мл, выше 1500 мл и т.д.) едва ли правильны, потому что организм беременной, роженицы или родильницы в зависимости от ситуации по-разному реагирует на потерю крови. Именно поэтому при оценке кровопотери в акушерской практике приходится учитывать не только массо-ростовые показатели, но и исходные запасы железа, белка плазмы, показатели красной крови, степень гиповолемии и др. Следовательно, нет ничего удивительного в том, что граница между кровопотерей физиологической и немассивной может лежать в пределах 250–600 мл (в среднем 400 мл, или 0,5% массы тела, или 10% ОЦК), а граница между кровопотерей немассивной и массивной может варьировать еще более широко: от 1000 до 1800 мл (в среднем 1500 мл, или 2% массы тела, или 30% ОЦК). Кроме того, крайне важен темп кровопотери, особенно опасны ситуации, когда темп кровопотери превышает 150 мл/мин.

В структуре немассивных кровопотерь ведущее место традиционно занимает гипотония матки. Примерно 70% всех кровотечений в акушерстве относится к послеродовым гипотоническим кровотечениям, 20% обусловлены отслойкой плаценты, разрывом матки, повреждением родовых путей, 10% приходится на долю вращения плаценты и нарушения ее отделения и только 1% — на коагулопатию. В то же время в структуре массивных кровотечений картина совершенно иная. Массивные кровотечения обусловлены рядом причин и наиболее часто их комбинацией. И всегда в комплексе причин имеет место либо исходная, либо возникшая вследствие массивной кровопотери патология гемостаза коагулопатия. В случаях потери 10–25% объема циркулирующей крови в свертывающей системе (как артериальной, так и венозной крови) наблюдаются сдвиги в сторону гиперкоагуляции. При более массивных кровопотерях (более 30% ОЦК) всегда развивается глубокая патология в виде ДВС-синдрома. Однако ДВС может возникнуть и при кровопотерях меньшего объема. Это зависит от скорости удаления крови и

исходного состояния организма беременной (сопутствующие воспалительные и экстрагенитальные заболевания, преэклампсия и др.).

Перечень кровотечений по МКБ-10 (XV класс)

Беременность, роды, послеродовый период.

- O.00. Внематочная (эктопическая) беременность.
- O.01. Пузырный занос.
- O.03. Самопроизвольный аборт.
- Спонтанный аборт (выкидыш) или неполное отхождение продуктов плодного яйца.
- O.07. Неудачная попытка аборта.
- Перфорация матки, если имела место внутриматочная процедура.
- O.08. Осложнения, вызванные абортом, внематочной или молярной беременностью.
- O.08.1. Длительное или массивное кровотечение, вызванное абортом, внематочной и молярной беременностью.
- O.20. Кровотечение в ранние сроки беременности.
- O.44.1. Предлежание плаценты с кровотечением.
- O.45. Преждевременная отслойка плаценты с кровотечением.
- O.45.0. Преждевременная отслойка плаценты с нарушением свертываемости крови.
- O.46. Дородовое кровотечение, не классифицированное в других рубриках.
- O.46.0. Дородовое кровотечение с нарушением свертываемости.
- O.67. Роды и родоразрешение, осложнившиеся кровотечением во время родов.
- O.70. Разрывы промежности при родоразрешении.
- O.71. Другие акушерские травмы.
- O.71.0. Разрыв матки до начала родов.
- O.71.1. Разрыв матки во время родов.
- O.71.2. Послеродовой выворот матки.
- O.71.3. Акушерский разрыв шейки матки.
- O.71.4. Акушерский разрыв только верхнего отдела влагалища.
- O.71.7. Акушерская гематома таза.
- O.72. Послеродовое кровотечение (после рождения плода, связанное с задержкой или приращением плаценты, после рождения, задержка частей плодного яйца).
- O.72.0. Кровотечение в третьем периоде родов.
- O.72.1. Другие кровотечения в раннем послеродовом периоде.
- O.72.2. Позднее или вторичное послеродовое кровотечение.
- O.72.3. Послеродовой коагуляционный дефект, афибриногенемия, фибринолиз.

Глава 37

Диагностика. Способы определения кровопотери

Симптомы акушерских кровотечений:

- выделение крови или сгустков крови из влагалища;
- нарушение общего состояния (слабость, головокружение, обморочное состояние, сонливость, тошнота, ощущение сердцебиения, мелькание «мушек» перед глазами, помутнение зрения и др.);
- бледность кожных покровов и слизистых оболочек;
- нестабильная гемодинамика (нарушение сердечного ритма, тахикардия, аритмия, снижение артериального давления);
- боли в области матки, нижних отделах живота, в проекции придатков или диффузные боли в животе, иррадиация болей в прямую кишку, подключичную область, распирающие боли во влагалище и промежности;
- обнаружение свободной жидкости (крови) в брюшной полости;
- признаки нарушения состояния плода (изменения шевелений или их отсутствие, нарушение сердечного ритма плода, внутриутробная гибель).

Анамнез

У пациенток с подозрением на кровотечение необходимо подробно собрать анамнез. Особое внимание следует уделить экстрагенитальным заболеваниям, в том числе тромбофилии, болезни крови, применению антикоагулянтов, антиагрегантов, других лекарственных средств, наркотиков, курению, аллергическим реакциям, гемотрансфузиям, перенесенным операциям, травмам, в том числе во время данной беременности.

Акушерский и гинекологический анамнез

Оценке подлежат особенности менструальной функции, наличие нарушений цикла, дата последней менструации; гинекологические заболевания, операции на органах репродуктивной системы, методика проведения, течение послеоперационного периода; течение предшествующих беременностей, родов и послеродовых и послеабортных периодов; невынашивание беременности в анамнезе.

При подтвержденной беременности узнают особенности ее течения, родов, послеродового периода; подробно изучают данные лабораторно-инструментальных исследований.

Выявление предшествующих аналогичных эпизодов кровотечения, определение их количества, степени выраженности симптомов и давности последнего эпизода.

Устанавливают срок беременности на основании опроса больной (дата последней менструации, данные ультразвука) и физикального обследования (биометрия, УЗИ).

Объективное обследование

Пациенткам с кровотечением должно выполняться подробное физикальное обследование. Особое значение уделяют следующим данным.

- Оценка общего состояния женщины, объема кровопотери: визуальный метод (ошибка 30%), гравиметрический метод (ошибка 20%), измерение мерной емкостью (кружка, лоток с нанесенной градуировкой), расчет по объему аппаратной реинфузии.
- Окраска и температура кожных покровов, состояние видимых слизистых оболочек: бледность, гиперемия, наличие сыпи, в том числе геморрагической.
- Оценка характеристик пульса, измерение АД, аускультация сердца. Вычисление шокового индекса Альговера (частное от деления частоты пульса на величину систолического давления). Шоковый

индекс 0,8 указывает на потерю ОЦК 15%, индекс 1,0 — 30%, индекс 2,0 — 70% (шоковый индекс при преэклампсии не оценивают).

- Оценка гемодинамической стабильности.
  - Ортостатические пробы (измерение пульса и давления лежа, далее сидя, далее стоя, при увеличении пульса >20 уд/мин или снижении систолического или диастолического АД >20 мм рт.ст. при изменении положения больная признается гемодинамически нестабильной).
  - При прогрессивном снижении АД и нарастающем пульсе (>120 уд./мин) больная признается гемодинамически нестабильной.
- Аускультация легких, подсчет частоты дыхательных движений.
- Пальпация и перкуссия живота (проводятся в положении пациентки лежа), выявление увеличения размеров печени, матки и других органов, перитонеальных симптомов, места наибольшей болезненности, свободной жидкости в брюшной полости.
- Пальпация матки, плода: определение формы, тонуса, болезненности матки, положения, предлежания, расположения предлежащей части плода.
- Выслушивание сердцебиения плода: определение ритма, частоты, звучности тонов.

Осмотр акушера-гинеколога

- Осмотр шейки матки в зеркалах и влагалищное исследование (только после исключения предлежания плаценты).
- Оценка состояния промежности, влагалища, шейки матки (расположение, длина, проходимость, консистенция), наличие гематом.
- Характер выделений из шейки матки.
- Состояние сводов влагалища (выбухание, болезненность, асимметрия).
- Пальпация матки (расположение в тазу, размеры, подвижность, консистенция).
- Определение состояния придатков матки (увеличение, болезненность, пастозность) и параметров.

Инвазивные методы исследования

- Амниотомия (при подозрении на ПОНРП).
- Пункция брюшной полости через задний свод влагалища (при подозрении на внематочную беременность).

- Осмотр шейки матки в зеркалах в послеродовом периоде, оценка состояния мягких тканей родового канала (для исключения травм родового канала как источника кровотечений).
- Ручное обследование стенок полости послеродовой матки (для исключения разрыва матки).
- Ректальное или ректовагинальное исследование (исключения разрыва промежности IV степени).

Лабораторно-инструментальные и дополнительные методы обследования

В экстренном порядке должны быть выполнены анализ крови (гемоглобин, гематокрит, количество лейкоцитов), анализ мочи общий, забор крови для определения группы крови и Rh-фактора экспресс-методом, проба Ли–Уайта, время свертывания, уровень глюкозы в крови.

Кроме того, ниже перечислены методы исследования, применение которых целесообразно при развитии акушерского кровотечения.

- Установление мочевого катетера, оценка почасового диуреза.
- Забор крови для исследования на ВИЧ, сифилис, гепатит В и С (RW, ВИЧ, HbsAg, HCV).
- Тромбоэластограмма.
- Развернутый клинический анализ крови (время свертывания, время кровотечения, гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, цветовой показатель, средний объем эритроцита, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, среднее содержание гемоглобина, определение количества лейкоцитов, подсчет лейкоцитарной формулы, число тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов, СОЭ).
- Коагулограмма (гемостазиограмма) (АЧТВ, МНО, протромбиновое время, фибриноген, антитромбин-III, агрегатограмма, продукты деградации фибриногена и др.).
- Биохимическое исследование крови по показаниям (белок общий и фракции, электролиты, билирубин и фракции, креатинин, мочевая кислота, глюкоза, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ и др.).
- Определение кислотно-основного состояния и газов крови.
- Определение центрального венозного давления.
- Определение ХГЧ в крови или моче.
- Электрокардиограмма.
- УЗИ органов брюшной полости, матки и малого таза.
- УЗИ матки и плода во время беременности.

- Допплерометрическое исследование кровообращения в фетоплацентарной системе.
- Кардиотокография.
- Консультации смежных специалистов (по показаниям: анестезиолог-реаниматолог, сосудистый хирург, трансфузиолог, терапевт, окулист, уролог, гематолог и др.).
- Диагностика врожденных и приобретенных нарушений свертывания в специализированной лаборатории.
- Исследования по показаниям (ЭхоКГ, рентгенографическое исследование, КТ и МРТ).

Оценка тяжести состояния женщины

Оценка тяжести состояния с определением стадии геморрагического шока должна проводиться всем женщинам с кровотечением на каждом этапе оказания помощи на основании комплекса критериев:

- выраженность клинических симптомов;
- величина кровопотери;
- наличие сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний;
- наличие других осложнений беременности, родов и послеродового периода (анемия, преэклампсия, осложненные и оперативные роды, инфекционно-воспалительные процессы и др.);
- состояние плода.

Способы определения кровопотери

Трудно переоценить необходимость точного, достоверного определения величины кровопотери в клинической практике. Однако, несмотря на разнообразие предложенных методов, эту проблему нельзя считать решенной. Особенно сложно определить кровопотерю при операции кесарева сечения, так как к крови примешиваются околоплодные воды.

В научных публикациях последних лет, посвященных изучению кровопотери при кесаревом сечении, авторы занимают две диаметрально противоположные позиции: первая — занижение величины кровопотери, вторая — завышение. И та и другая позиция отрицательно влияет на обеспечение адекватного режима и качества ИТТ и приводит к возникновению нежелательных результатов лечения. Недооценка интраоперационной кровопотери ведет к отказу от необходимых плазмозамещающих растворов и от проведения профилактики гемостазиологических нарушений. Завышенная оценка величины кровопотери приводит к ненужному назначению препаратов крови,

плазмы, и таким образом возникает необоснованный риск трансфузионных осложнений и иммунологических нарушений. В России по сравнению с трансфузионной практикой ведущих по качеству лечения стран мира в среднем расходуется в несколько раз больше СЗП и эритроцитарной массы при расчете на 1 койку. Основная причина такого положения заключается в неоправданной по современным представлениям широте показаний для применения СЗП и других компонентов и препаратов донорской крови, особенно в акушерской практике, что как раз и обусловлено необъективной оценкой величины кровопотери и компенсаторных возможностей организма женщины.

Некоторые акушеры считают, что при операции кесарева сечения кровопотеря составляет в среднем 400–500 мл, другие определяют ее величину в 800–1000 мл, при расширении объема оперативного вмешательства (энуклеация миоматозных узлов, удаление матки и др.) кровопотеря возрастает до 1500 мл и более. Столь разноречивые данные объясняются тем, что авторы пользуются разными методами определения кровопотери. Кратко перечислим основные методы.

Степень дефицита ОЦК отражает шоковый индекс Альговера (отношение частоты сердечных сокращений к систолическому АД). В норме индекс Альговера меньше 1. При индексе более 1,5 дефицит ОЦК составляет более 40%, что представляет прямую угрозу для жизни больной. Однако следует отметить, что индекс Альговера не информативен у больных с гипертензионным синдромом.

Существует способ определения кровопотери по гематокриту с помощью номограммы Genkins. При этой методике величина кровопотери составляет 750–950 мл. Гематокритный метод Mooge представлен формулой

$$КП = ОЦКд \times (ГТд - ГТф)/ГТд,$$

где КП — кровопотеря; ОЦКд — должный ОЦК; ГТд — должный гематокрит (у женщин 42); ГТф — фактический гематокрит, определенный после остановки кровотечения и стабилизации гемодинамики.

В этой формуле вместо гематокрита можно использовать другой показатель содержания гемоглобина. Однако следует иметь в виду, что концентрационные методы определения величины кровопотери, основанные на показателе гематокрита и содержании гемоглобина, могут быть рекомендованы для расчетов только при медленной кровопотере, так как их истинные значения становятся реальными лишь по достижении полного разведения крови, которое происходит в организме на протяжении 2–3 сут.

Гравиметрический метод предусматривает взвешивание операционного материала. Точность зависит от интенсивности пропитывания операционного белья кровью. Ошибка колеблется в пределах 15%.

Более точны, однако и более трудоемки колориметрические методы, которые также не получили широкого распространения в повседневной практике. В операционной размещается таз емкостью 10 л с водой, куда по ходу вмешательства сбрасывается весь пропитанный кровью операционный материал. При помешивании происходит быстрый гемолиз эритроцитов, раствор приобретает характерный цвет и из него может быть взята проба для определения концентрации гемоглобина. Затем по специальной формуле определяется величина кровопотери, которая в среднем оказывается равной 900–1000 мл.

Достаточно точен метод определения ОЦК с помощью синего Эванса (краска Т-1824). Весьма объективным следует считать радионуклидный способ исследования ОЦК, ошибка которого колеблется в пределах 3–5%.

Как правило, использование специальных способов при определении величины кровопотери во время кесарева сечения практикующие акушеры-гинекологи игнорируют, считая эту процедуру необязательной и сугубо формальной, и полагаются исключительно на собственный опыт, оценивая величину итраоперационной кровопотери визуально. Такой способ определения кровопотери не требует никаких экономических и физических затрат, что также является немаловажным моментом в его выборе. В то же время, учитывая частую экстренность абдоминального родоразрешения, а также недостаточную оснащенность и подготовленность персонала многих лечебных учреждений, не всегда имеется возможность проведения данных методик. В протоколе операции указывается величина кровопотери, оцененная на глаз, которая и является отправной точкой в выборе препаратов для инфузионной терапии и объема ИТТ для конкретной роженицы.

В исследовании Г.Е. Бахаловой наряду с изучением специальных способов определения величины кровопотери анализу подверглась и визуальная оценка интраоперационной кровопотери. Во всех группах исследования средняя величина кровопотери, определенная визуально, меньше средней величины, полученной с использованием прямых способов и гематокритного способа с учетом гемодинамических показателей. Разница между значениями, полученными прямыми способами и определенными на глаз, во всех группах варьировала от 20 до 30% по отношению к величинам кровопотери, определенным прямыми способами.

М.В. Грибова в своих исследованиях проводила сравнение величин кровопотери, определенных визуально и по способу Либова (также относится к прямым способам определения кровопотери). При гравиметрическом измерении с расчетом по формуле Либова объем кровопотери оказался в среднем на 212 мл больше, чем при визуальном определении, причем в большинстве случаев имела место недооценка кровопотери.

Наиболее близки по значению к визуально определенным величинам кровопотери величины кровопотери, рассчитанные по формуле В.А. Бурлева. Полученные результаты оказались меньше величин кровопотери не только определенных прямыми способами, но и оцененных визуально. Недооценка кровопотери по сравнению с величинами, определенными прямыми способами, колеблется в пределах от 33 до 42%, а с визуально определенными величинами — от 12 до 17%.

Способ В.А. Бурлева относится к когорте концентрационных методов определения величины кровопотери. Удельный вес белка плазмы считают основным индикатором кровопотери. Между тем на изменение концентрации белка плазмы влияет не только величина кровопотери, но и выход жидкости из внесосудистого пространства после ликвидации аортокавальной компрессии, увеличение внутрисосудистого объема жидкости в результате инфузионной терапии, причем качественный и количественный состав вводимых растворов влияет на движение жидкости между интерстицием и внесосудисым пространством, так как в результате их введения меняется осмотическая и онкотическая плотность плазмы. Поэтому изменение концентрации белка плазмы без учета волемических показателей сосудистого русла только в определенной степени отражает величину кровопотери во время операции.

Проведенный корреляционный анализ между объемом инфузии за время операции и значениями величин кровопотери, определенными по способу В.А. Бурлева, выявил слабо выраженную положительную зависимость между ними: коэффициент корреляции принимал значения 0,11; 0,20; 0,25. Приблизительно такая же корреляционная зависимость обнаружилась и при сопоставлении продолжительности операции и величин кровопотери. Небольшие по значению коэффициенты корреляции между указанными величинами позволяют, в принципе, пренебречь влиянием объема инфузионной терапии и продолжительностью операции, так как они обусловливают незначительный процент ошибки конечной величины кровопотери при стандартном неосложненном кесаревом сечении. При возникновении осложнений во время операции, увеличении продолжительности хирургическо-

го вмешательства и объема вводимой жидкости значение величины кровопотери, определенное по способу В.А. Бурлева, становится в большей степени показателем качества проводимой инфузионной терапии, а не самой кровопотери.

Высокие корреляционные отношения между значениями величин кровопотери, рассчитанными по формуле В.А. Бурлева и определенными прямыми способами (коэффициент корреляции от 0,61 до 0,79), свидетельствуют, что изменение концентрации белка плазмы после кесарева сечения является достаточно объективным маркером кровопотери. В то же время существенное отличие значений величин кровопотери, расчитанных по формуле В.А. Бурлева, от определенных гравиметрически и колориметрически указывает на необходимость корректировки постоянного коэффициента в формуле.

В отличие от способа В.А. Бурлева гематокритные методы, которые также относятся к разряду концентрационных, учитывают не только изменение одного показателя после операции, в данном случае гематокрита, но и величину ОЦК. В некоторых из них, например в расчетах кровопотери по способу Moore, по формуле Нельсона, объем циркулирующей крови является величиной постоянной. Другие способы учитывают и изменения гематокрита, и изменения ОЦК (способ Кулаковича, уравнения Brecher, Flordal, Mercuriani).

Использование гематокритных способов в акушерстве, по мнению некоторых исследователей, не оправдано. В качестве основных выдвигаются аргументы, что ОЦК после родоразрешения подвержен сугубо индивидуальным колебаниям и учесть при расчете величины интраоперационой кровопотери все влияющие на него факторы невозможно. После родов уменьшается масса тела женщины, исчезает дополнительный круг кровообращения, в результате чего сокращается общая протяженность сосудистого русла и увеличиваются относительные показатели ОЦК. При абдоминальном родоразрешении к факторам, влияющим на изменение ОЦК, добавляются интраоперационная кровопотеря, инфузионная терапия, объем которой в определенной степени зависит как от величины самой кровопотери, так и от вида проводимой анестезии. Скорость восстановления ОЦК, в свою очередь, зависит от качественного состава ИТТ, коллоидной и осмотической плотности вводимых растворов, а также от напряженности компенсаторно-приспособительных реакций организма роженицы. Изменение показателя гематокрита после операции, таким образом, является отражением качества проводимой инфузионной терапии, а не самой кровопотери.

Гематокритный способ Кулаковича отличается от способа Moore тем, что учитывается не только изменение показателя гематокрита, но и изменение ОЦК, исходные и послеоперационные величины которого определяются с учетом гемодинамических показателей по предложенной автором таблице.

Величины ОЦК, расчитанные по таблице Кулаковича, более точно отражают изменения волемических показателей сосудистого русла после абдоминального родоразрешения. С точки зрения клинической значимости и оценки адекватности проводимой инфузионной терапии, учитывая уменьшение массы тела женщины после родоразрешения, более показательно сравнение относительных величин ОЦК до и после операции.

Результаты, полученные в наших исследованиях, свидетельствуют о том, что гематокритный способ с учетом гемодинамических показателей можно использовать для определения величины кровопотери даже в случаях проведения гемотрансфузии и определенные им величины кровопотери более достоверны, чем величины, определенные на глаз. Тем не менее, учитывая большую вариабельность значений, расчитанных по таблице Кулаковича, особенно в случаях повышенной кровопотери, точное определение величины интраоперационной кровопотери невозможно. Поскольку необходимые для данного гематокритного метода показатели определяются лишь спустя 4 ч после операции, его информационная значимость для врача определена в большей степени возможностью оценки уже проведенной инфузионной терапии и компенсаторных резервов организма родильницы, чем истинной величины кровопотери.

По данным многих исследователей, величина кровопотери при кесаревом сечении в определенной степени зависит от вида проводимой анестезии. Выбор анестезиологического пособия при абдоминальном родоразрешении обусловлен многими факторами, такими как наличие тех или иных противопоказаний, плановый или экстренный характер операции, состояние внутриутробного плода, риск возникновения кровотечения при родоразрешении и др. Наши исследования указывают на преимущества регионального обезболивания. Проведенное сравнение величин интраоперационной кровопотери, определенных несколькими способами у беременных, родоразрешенных с использованием эпидуральной анестезии и общей анестезии через эндотрахеальную трубку на фоне нейролептаналгезии, выявило достоверную разницу в их значениях. При эпидуральной анестезии кровопотеря, определенная колориметрическим способом, меньше,

чем при общей анестезии, на 19% (220 мл). Гравиметрическое определение величины кровопотери дает среднее значение при эпидуральной анестезии на 16% (190 мл) меньше средней величины кровопотери при общей анестезии. Гематокритным способом Кулаковича при эпидуральной анестезии определяется кровопотеря на 9% (120 мл) меньше, чем при проведении общей. Наибольшая разница между средними величинами кровопотери при разных видах анестезии, определяемая колориметрическим способом, обусловлена тем, что при эпидуральной анестезии возникающая дополнительная гемодилюция способствует меньшей потере глобулярного объема. Использование колориметрического способа в сочетании с гравиметрическим позволило зафиксировать различие в величинах кровопотери, обусловленное действием различных вариантов анестезиологического пособия. Кроме того, средние величины кровопотери, определенные тремя способами, при использовании эпидуральной анестезии достоверно ниже, а величины кровопотери при общей анестезии достоверно выше средних величин кровопотери в группе беременных с преэклампсией, что доказывает преимущество регионального обезболивания при абдоминальном родоразрешении у данного контингента беременных.

Наиболее оптимальные и точные методы определения кровопотери при проведении операции кесарева сечения — колориметрический и гравиметрический методы. Они приемлемы как в случаях малых кровопотерь, так и в случаях больших.

Расчетные методы преломляют величину кровопотери через индивидуальные компенсаторные реакции организма. Результаты, полученные таким образом, являются в большей степени отражением приспособительных механизмов всего организма в целом к состоянию, возникающему после кровотечения, а также критерием эффективности проводимой инфузионной терапии и других лечебных мероприятий. При больших кровопотерях выявляется значительный диссонанс между величинами ОК, определенными прямыми и расчетными способами.

Средняя величина кровопотери во время операции кесарева сечения у женщин, которые не составляют группу риска по развитию кровотечения, составляет не менее 700–750 мл, или 10 мл/кг массы, минимальная величина — 500 мл, т.е. кровопотеря в 500 мл минимальна при данной операции. Несомненно, что кровотеря при осложненном течении оперативного вмешательства, а также у женщин группы риска будет значительно превосходить указанные цифры.

Глава 38

Геморрагический шок

Клинико-диагностические критерии геморрагического шока

Выраженность клинических проявлений кровотечения зависит в первую очередь от степени дефицита ОЦК и скорости кровопотери. По скорости кровотечения можно разделить на молниеносные (вся клиника развивается в течение нескольких минут), острые, подострые (5–7% ОЦК в час) и хронические.

Д. Хэнсон предлагает следующую ориентировочную таблицу соотношения степени кровопотери и клинической симптоматики при геморрагическом шоке (табл. 38-1).

Таблица 38-1. Соотношение степени кровопотери и клинических данных при геморрагическом шоке

Степень кровопотери	Объем кровопотери, %	Систолическое АД, мм рт.ст.	Признаки и симптомы
Компенсированная, или прешок	10–15	Нормальное	Слабость, тахикардия, сердцебиение
Умеренная	15–30	Несколько снижено	Жажда, тахикардия, слабость, потливость
Средняя	30–35	70–80	Беспокойство, бледность, олигурия
Тяжелая	35–40	50–70	Бледность, цианоз, коллапс
Глубокий шок	40–50	50 и ниже	Коллапс, чувство нехватки воздуха, анурия

Для оценки степени дефицита ОЦК по шоковому индексу (отношение частоты сердечных сокращений к систолическому АД) предложен следующий расчет (табл. 38-2).

Таблица 38-2. Оценка дефицита ОЦК по шоковому индексу

Величина кровопотери, % общего объема крови	Индекс шока
0	0,54
10–20	0,78
20–30	0,99
30–40	1,11
40–50	1,38

В практическом плане удобно разделение шока на компенсированный и декомпенсированный. При компенсированном шоке АД остается нормальным или несколько сниженным, систолическое АД превышает 100 мм рт.ст., диастолическое АД иногда повышено, пульс порядка 100–120 уд./мин, лицо бледное, кожа холодная.

Необходимо помнить, что клинические признаки шока возникают лишь при внезапном уменьшении ОЦК более чем на 20%. При продолжающейся кровопотере (дефицит ОЦК 30% и более) наступает II фаза шока, или декомпенсированный шок. При этом систолическое АД падает ниже 100 мм рт.ст., пульс достигает 120–140 уд./мин, нарастает одышка, кожа покрывается холодным потом, появляются страх, беспокойство, олигурия или анурия, конечности белые, температура их значительно снижена. Принято выделять также «необратимый» шок, отличающийся от обратимого в основном глубиной нарушений центральной гемодинамики, степенью полиорганной недостаточности и длительностью декомпенсации.

Глава 39

Патофизиологические изменения при острой кровопотере

Острая кровопотеря оказывает глубокое воздействие на организм и вызывает сдвиги в функционировании всех органов и систем.

Согласно существующим представлениям изменения в организме при кровопотере можно разделить на несколько стадий: начальную, стадию компенсации и терминальную. В первых двух стадиях работают адаптационные механизмы, способствующие в той или иной степени поддерживать гомеостаз. В случае срыва адаптационных возможностей наступает терминальная стадия.

Основным результатом кровопотери, запускающим цепь патологических реакций, является остро развивающееся несоответствие между общей массой крови и емкостью сосудистого русла.

Немедленной реакцией на потерю крови служит спазм мелких артерий и артериол, возникающий рефлекторно в результате раздражения рецепторных сосудистых зон и повышения тонуса симпатической части вегетативной нервной системы. Вследствие этого даже при потере значительных объемов крови, но при медленном кровотечении показатели артериального давления могут быть какое-то время в пределах нормальных значений.

Уменьшение просвета мелких артерий и артериол способствует, как правило, повышению общего периферического сопротивления, которое нарастает с увеличением массы потерянной крови, и снижению объема циркулирующей крови. Это приводит к уменьшению венозного притока к сердцу. Снижение артериального давления вызывает рефлекторное учащение сердечного ритма в начальной стадии кровопотери и таким образом поддерживает сердечный выброс, который в последующем снижается. В эксперименте было зарегистрировано уменьшение сердечного выброса в 10 раз при одновременном снижении артериального давления в крупных сосудах до 2–5 мм рт.ст.

В стадии компенсации, помимо учащения сердечного ритма, увеличивается сила сердечных сокращений сердца, уменьшается количество остаточной крови в желудочках сердца. В терминальной стадии сила сердечных сокращений уменьшается, остаточная кровь в желудочках не используется.

При кровопотере меняется функциональное состояние сердечной мышцы, снижается максимально достижимая скорость сокращения. Реакция коронарных сосудов на кровопотерю имеет свои особенности. В самом начале кровопотери, когда артериальное давление снижается на незначительную величину, объем коронарного кровотока не меняется. По мере снижения артериального давления уменьшается объем кровотока в коронарных сосудах сердца, но в меньшей степени, чем артериальное давление. Так, при снижении артериального давления до 50% исходного уровня коронарный кровоток снижается лишь на 30%. Коронарный кровоток сохраняется даже при падении артериального давления в сонной артерии до 0.

Изменения ЭКГ отражают прогрессивную гипоксию миокарда. Вначале отмечается учащение ритма, а затем при увеличении объема потерянной крови его замедление, снижение вольтажа зубца *P*, инверсия и увеличение зубца *T*, снижение сегмента *T* и нарушение проводимости вплоть до появления поперечной блокады, блокады ножек предсердно-желудочкового пучка, появление идеовентрикулярного ритма. Последнее имеет значение для прогноза, поскольку от функции проводимости зависит степень координирования работы сердца.

Происходит перераспределение крови в органах. В первую очередь уменьшается кровоток в коже, мышцах, и этим обеспечивается поддержание кровотока в сердце, надпочечниках, головном мозге.

В почках происходит перераспределение кровотока от коркового вещества в мозговое по типу юкстагломерулярного шунта, что приводит к замедлению кровотока, так как в мозговом слое он медленнее,

чем в корковом, наблюдается спазм междольковых артериол и афферентных артериол клубочков. При снижении АД до 50–60 мм рт.ст. почечный кровоток уменьшается на 30%. Значительные нарушения кровообращения в почках вызывают снижение диуреза, а падение АД ниже 40 мм рт.ст. ведет к прекращению мочеобразования, так как гидростатическое давление в капиллярах становится меньше онкотического давления плазмы. В результате падения артериального давления юкстагломерулярный комплекс почек усиливает секрецию ренина, его содержание в крови может увеличиться в 5 раз. Под влиянием ренина образуется ангиотензин, который суживает сосуды и стимулирует секрецию гормона альдостерона. Снижение почечного кровотока и нарушение фильтрации наблюдается в течение нескольких дней после перенесенной кровопотери. Острая почечная недостаточность может развиваться при тяжелой кровопотере в случае запоздалого и незначительного восполнения потерянной крови. Печеночный кровоток снижается параллельно падению сердечного выброса.

Кровоснабжение тканей и артериальное давление некоторое время могут поддерживаться за счет перераспределения крови внутри сосудистой системы и перехода части ее из системы низкого давления (вены, малый круг кровообращения) в систему высокого. Таким образом может быть компенсировано уменьшение объема циркулирующей крови без изменения артериального давления и работы сердца. В результате несколько снижается венозное давление. На этом основано благоприятное действие кровопусканий при венозных застоях и отеках, в том числе при отеке легких.

Расстройство микроциркуляции в начальной стадии происходит за счет раскрытия артериоловенулярных шунтов: вследствие спазма прекапиллярных сфинктеров некоторая часть крови, минуя капилляры, через анастомозы проходит в венулы, в результате чего ухудшается кровоснабжение скелетных мышц, но облегчается возврат крови к сердцу (имеет место централизация кровообращения).

При снижении артериального давления ниже 50 мм рт.ст. кровь скапливается в капиллярах, замедляется скорость ее движения в отдельных капиллярах, наступает стаз, сокращается число функционирующих капилляров.

Некоторые капилляры оказываются почти исключительно заполненными плазмой, другие — агрегатами эритроцитов. В стадии компенсации (а чаще и терминальной стадии) в отдельных капиллярах наблюдается образование микросгустков. В дальнейшем расстройства

микроциркуляции, в частности в связи с образованием микросгустков, приводят к необратимым изменениям в органах и вторичной недостаточности сердца.

Гипоксия при кровопотере носит компенсаторный характер, а степень ее выраженности зависит от тяжести нарушений гемодинамики.

При потере крови в количестве не более 10 мл/кг потребление кислорода тканями не нарушено, ритм дыхания не изменен или незначительно учащен. При продолжающейся потере крови падает сердечный выброс, снижается потребление кислорода, нарушается ритм дыхания и кислородно-диссоционная кривая сдвигается вправо и вниз, что облегчает отдачу кислорода в капиллярах. Значительно увеличивается артериовенозное различие по кислороду и коэффициент утилизации кислорода тканями.

Артериовенозное различие при тяжелой кровопотере составляет 10–12 об% (в норме 5–6 об%). Насыщение артериальной крови кислородом остается нормальным, что связано с увеличением легочной вентиляции.

В начале кровопотери увеличение артериовенозного различия компенсирует уменьшение системного транспорта кислорода, но в дальнейшем в связи с сильным сокращением сердечного выброса потребление кислорода уменьшается и развивается тяжелая гипоксия с поражением центральной нервной системы.

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что напряжение кислорода мало меняется в артериальной крови и значительно в венозной. При тяжелой кровопотере напряжение кислорода падает с 46 до 23 мм рт.ст., а в крови венечного синуса с 21 до 12 мм рт.ст. Изменения напряжения кислорода в тканях отражают характер снабжения их кровью. В эксперименте в скелетных мышцах напряжение кислорода снижается быстрее, чем артериальное давление. PO_2 в стенке тонкой кишки и желудка снижается параллельно снижению артериального давления. В коре и подкорковых узлах головного мозга, а также в миокарде снижение PO_2 замедлено по сравнению со снижением артериального давления.

Для компенсации явлений гипоксии в организме происходит следующее:

- перераспределение крови и сохранение кровотока в жизненно важных органах за счет уменьшения кровоснабжения кожи, органов пищеварения, мышц;
- восстановление ОЦК в результате притока межтканевой жидкости в кровеносное русло и эритроцитов из депо;

• увеличение сердечного выброса и коэффициента утилизации кислорода при восстановлении объема циркулирующей крови.

Два последних процесса способствуют переходу циркуляторной гипоксии в анемическую, представляющую меньшую опасность и легче компенсируемую.

Гипоксия тканей, развивающаяся во время кровопотери, приводит к накоплению в организме недоокисленных продуктов обмена и к ацидозу, который первоначально носит компенсированный характер. При увеличении потери крови развивается некомпенсированный ацидоз со снижением pH венозной крови до 7–7,05, а артериальной до 7,07–7,2 и снижением щелочных резервов. В терминальной стадии кровопотери ацидоз венозной крови сочетается с алкалозом артериальной. При этом pH в артериальной крови не меняется или незначительно сдвигается в щелочную сторону, но существенно уменьшается содержание и напряжение углекислого газа, что связано как с падением pCO_2 в альвеолярном воздухе в результате усиленной вентиляции легких, так и с разрушением бикарбонатной системы плазмы. При этом дыхательный коэффициент становится больше 1.

В результате кровопотери происходит разжижение крови — гидремия, характеризующаяся снижением удельного веса, снижением гематокрита, уменьшением вязкости, количества эритроцитов и гемоглобина.

Разведение крови на 15–20% существенно не меняет ее качеств. Компенсаторная гидремия возникает при кровопотере более 3% ОЦК и является одним из главных механизмов восстановления крови после кровопотерь. Утраченный объем плазмы в течение 2–4 ч восстанавливается с избытком. Содержание белка в тканевой жидкости меньше, чем в крови.

В эксперименте было показано, что у животных удаление 20–25% объема циркулирующей крови приводит в действие компенсаторные механизмы. Через 60–120 мин объем циркулирующей плазмы (ОЦП) превосходит нормальные значения. Количество циркулирующего белка восстанавливается значительно медленнее. Кровопотеря, равная 40% объема циркулирующей крови, приводила к более замедленным процессам поступления белка в сосудистую систему, в то время как тканевая жидкость поступала практически с той же скоростью.

При изучении восстановления объемов плазмы и количества циркулирующего белка было отмечено, что поступление жидкости и белка носит двухфазный характер и протекает более интенсивно в первые 30 мин после кровопотери, а в более поздние сроки замедляется.

Перераспределение воды в организме регулируется системой гипофиз–надпочечники. При этом повышается секреция альдостерона, способствующего реабсорбции натрия в проксимальном отделе почечных канальцев. Задержка натрия ведет к усилению реабсорбции воды в канальцах и уменьшению мочеобразования. Одновременно в крови увеличивается содержание антидиуретического гормона задней доли гипофиза.

В скорости поступления белка наблюдаются те же закономерности с учетом того, что концентрация белка в тканевой жидкости меньше, чем в крови.

В ближайшие сроки после кровопотери (60–120 мин) альбумин-глобулиновый коэффициент не меняется, в более поздние сроки он снижается в связи с повышением проницаемости стенок сосудов и частичной потерей белка.

После кровопотерь развивается гипогликемия, увеличивается в крови содержание лактатдегидрогеназы и аспартатаминотрансферазы, что указывает на поражение печени и почек. Изменяется концентрация основных катионов и анионов плазмы.

При кровопотере снижается титр комплемента, преципитинов и агглютининов, повышается чувствительность организма к бактериям и их токсинам, происходит наводнение организма эндотоксином *E. coli*, подавляется фагоцитоз, в частности фагоцитарная активность купферовских клеток печени остается сниженной в течение 7 дней после восстановления объема циркулирующей крови.

При острой кровопотере существенные изменения претерпевает система свертывания крови как одна из основных систем в поддержании гомеостаза.

Гемостатические реакции могут быть схематично разделены на несколько связанных между собой процессов: локальная вазоконстрикция, адгезия тромбоцитов к поврежденной ткани, образование тромбоцитарной пробки, укрепление ее фибрином и форменными элементами крови, а затем удаление образовавшихся масс путем фибринолиза и других механизмов. В частности, следует отметить роль в указанных процессах фибронектина — опсонирующего белка, стимулирующего фагоцитоз и активность системы фагоцитирующих макрофагов. Взаимодействие фибронектина с поврежденным эндотелием, помимо стимулирующего действия на распластывание тромбоцитов, имеет отношение к хемотаксису. Как опсонирующий белок он участвует в удалении из кровеносного русла избытка активированных тромбоцитов. Эти механизмы работают в самом начале кровопотери,

когда главенствующую роль играет сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, функциональная активность тромбоцитов.

Сдвиги в системе гемостаза при кровопотере могут выражаться от незначительной скоропроходящей гиперкоагуляции до развития острого ДВС-синдрома.

Система гемокоагуляции при кровопотерях меняется в соответствии с изменениями микроциркуляции и реологических свойств крови, водных пространств организма, функциональным состоянием печени и почек, токсогенности плазмы и уровнем повреждения эритроцитов.

В случаях потери 10–25% объема циркулирующей крови в свертывающей системе (как артериальной, так и венозной крови) наблюдаются сдвиги в сторону гиперкоагуляции.

При более массивных кровопотерях (более 30% ОЦК) всегда развивается глубокая патология в виде ДВС-синдрома. Однако ДВС-синдром может возникать и при кровопотерях меньшего объема. Это зависит от скорости удаления крови и исходного состояния организма беременной (сопутствующие воспалительные и экстрагенитальные заболевания, преэклампсия и др.).

О гиперкоагуляционных сдвигах при острой невозмещенной кровопотере свидетельствуют показатели тромбоэластограммы и биохимические тесты.

Важным показателем скорости развития и тяжести ДВС-синдрома является количество тромбоцитов. Экспериментальные данные свидетельствуют, что число тромбоцитов в первые 60 мин после кровопотери мало отличается от исходного. Очевидно, это обусловлено перераспределением крови, а также поступлением в кровоток тромбоцитов из депо. Уменьшение числа тромбоцитов в циркуляции отмечается через 4–24 ч после кровопотери. При этом в ближайшие сроки можно выявить повышенную агрегацию к АДФ, что можно связать с появлением в системе кровообращения молодых и более активных тромбоцитов. Снижение в дальнейшем агрегационной активности тромбоцитов обусловлено, видимо, тем, что клетки уже «отработали» в ближайшие сроки после кровопотери или в момент самого кровопускания.

При массивных кровопотерях через 4–24 ч и в более поздние сроки выявляется уменьшение активности фактора XIII, уровня фибронектина, фибриногена, появляются продукты его деградации. Однако в некоторых случаях при 25–30%-й кровопотере можно наблюдать повышение концентрации фибриногена. Возможно, это связано

с появлением в циркуляции его патологических форм в результате нарушения функций печени, снижения уровня фибронектина, участвующего в превращениях фибриногена.

Недостаточно изучены механизмы гипокоагуляции, возникшей в процессе ДВС. Обычно ее связывают с гипофибриногенемией, или коагулопатией потребления. С помощью современных иммунологических методов исследования установлено, что потребление факторов свертывания, в том числе и фибриногена, полностью не объясняет ту резкую гипокоагуляцию, которая развивается при многих формах ДВС. Показано, что значительная часть фибриногена не исчезает из крови, а подвергается блокаде продуктами его деградации, в результате чего теряет способность свертываться.

Наряду с потреблением и блокадой фибриногена, факторов V, VIII, XIII в крови в активной форме обнаруживаются XIIa, IXa, Xa, IIa Ф.

Изменения в системе коагуляции при кровопотере характерны как для лабильного, так и для стабильного компонента гемостаза и сопровождаются сокращением времени ретракции цельной крови, снижением агрегационной активности тромбоцитов, антиагрегационной функции стенок сосудов, повышением фибринолиза, увеличением активности факторов протромбинового комплекса, снижением концентрации фибриногена и активности фактора XIII плазмы, усилением антикоагулянтной активности плазмы. Однако статистически значимые различия между показателями артериальной и венозной крови наблюдались только по скорости тромбопластино- и тромбинообразования (после кровопотери она сохранялась на более высоком уровне в венозной крови), суммарной фибринолитической активности. В венозной крови она была также более высокой (как и в условиях физиологической нормы).

Существующая в условиях физиологической нормы корреляционная зависимость между параметрами сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза сохраняется после кровопотери. Так, в артериальной системе наблюдается более высокая агрегационная активность тромбоцитов наряду с высокими антиагрегационными свойствами стенок сосудов.

В венозной системе низкая агрегационная активность тромбоцитов сопровождается слабовыраженным или вовсе отсутствующим антиагрегационным эффектом со стороны стенок сосудов. При этом меняется по регионам не только степень агрегации, но также и ее скорость.

Выявленные закономерности свидетельствуют о том, что различие напряжения гемостатического потенциала крови в артериальном и венозном отделах сохраняется после кровопотери и определяется так же, как в норме параметрами лабильного компонента системы гемостаза. Корреляционная зависимость между тромбоцитами и показателями плазменного гемостаза указывает на ведущую роль тромбоцитов в реализации процесса свертывания при кровопотере.

На основании этих данных можно предположить, что опасность развития тромбогеморрагических осложнений существует скорее в венозном отделе системы кровообращения, чем в артериальном.

Запуск механизмов свертывания обусловлен многими факторами. Уже в момент кровопускания и удаления первых миллилитров крови в сосудистое русло поступает тканевая жидкость. Изменения объема циркулирующей плазмы коррелируют с изменениями внесосудистой воды и функциональным состоянием почек. Вместе с тканевой жидкостью в сосудистое русло поступает белок и тромбопластические компоненты. Это создает предпосылку для появления в крови повышенного содержания тромбина, кофактора агрегации тромбоцитов, способствующего запуску механизмов свертывания крови на уровне микроциркуляции.

В микроциркуляторном русле можно наблюдать адгезию тромбоцитов к стенкам микрососудов, образование микроагрегатов тромбоцитов и микрокровоизлияния в окружающие ткани.

В результате нарушений микроциркуляторного кровотока, как известно, резко снижается обеспечение тканей кислородом, развивается ацидоз, что также сказывается на функциональной активности тромбоцитов. В первые минуты после кровопотери возрастание функциональной активности тромбоцитов обусловлено адреналинемией.

Существенная роль в активации гемостаза, особенно его тромбоцитарного звена, принадлежит катехоламинам. В тесной связи и взаимной обусловленности с изменениями водного обмена, микроциркуляции, свертывания крови находятся реологические свойства крови.

Известно, что в первые часы после кровопотери снижается гематокритный показатель в результате естественной гемодилюции. Наряду с этим уменьшается динамическая вязкость плазмы на всех скоростях сдвига, деформируемость эритроцитов, повышается их индекс ригидности. Взаимосвязь между нарушениями гемостаза и реологическими свойствами крови при стрессе бесспорна и не зависит от причины, вызвавшей стресс, т.е. носит неспецифический характер.

Существенное значение в нарушениях системы гемостаза при кровопотерях придается эритроцитам. Установлено, что они содержат антигепариновый фактор, способствующий активации гемостаза. Поскольку при кровопотере происходит постоянное частичное разрушение собственных клеток эритроцитов, в кровоток поступают вещества, способные активировать гемостаз в целом. Составные части эритроцитов (строма, белковые и липопротеидные компоненты мембраны) обладают как про-, так и антикоагулянтной активностью.

Одной из причин разрушения собственных эритроцитов при кровопотере является повышение гемолитической активности плазмы и проявление ее токсогенных свойств. Есть основание считать, что токсогенность и гемолитическая активность обусловлены повышением в крови после кровопотери уровня эндотоксина *E. coli* и появлением специфического гемолитика. Сам по себе эндотоксин соответствует процессам активации тромбоцитов. Особенно четко его действие проявляется в присутствии лейкоцитов. В то же время клетки СМФ после взаимодействия с эндотоксином способны выделять тромбопластические субстанции. При действии эндотоксина меняются свойства эндотелиальных клеток, на поверхности которых происходит активация фактора Хагемана и соответственно активируются функции тромбоцитов. Этот механизм, очевидно, также может присутствовать в стрессовых ситуациях, и этим можно объяснить тот факт, что повышение антиагрегационной активности стенок сосудов при тяжелых кровопотерях не предотвращает агрегации тромбоцитов.

В ближайшие сутки после острой массивной кровопотери блокируется СМФ, что препятствует элиминации из кровотока фибриновых сгустков и приводит к усугублению нарушений микроциркуляции и функции отдельных органов. Таким образом, замыкается порочный круг.

Одновременно с поступлением в кровоток тромбопластических веществ и активацией гемостаза происходит выделение естественных антикоагулянтов, активаторов ингибиторов фибринолиза. Механизмы фибринолиза при кровопотере могут быть связаны с изменениями гемодинамики, в результате чего происходит выброс плазминогена из сосудистой стенки.

На фоне всех перечисленных изменений агрегационная активность тромбоцитов остается повышенной короткий промежуток времени, чаще констатируется ее снижение.

Хорошо известна роль сосудистой стенки в регуляции системы гемостаза. Тромбин, появляющийся в результате кровопотери, стимулирует

синтез простациклина в стенке сосуда. Однако замечено, что эффективность простациклинового контроля сосудисто-тромбоцитарного взаимодействия зависит не только от его синтеза, но и от процессов его стабилизации и трансформации, которые при стрессе нарушаются, что приводит к сокращению полужизни простациклинов и ослаблению их действия.

В связи с тем что кровопотеря способствует развитию гипоксии, нельзя исключить ее действие в активации системы гемостаза и фибринолиза. Установлено, что умеренная гипоксия способствует замедлению процессов активации гемостаза и тромбообразования. Повышение парциального давления кислорода в крови оказывает действие на систему гемокоагуляции, и его влияние зависит от исходного состояния системы. В случае исходной гиперактивности повышение давления кислорода препятствует гиперкоагуляции и усиливает действие антикоагулянтов.

Установлена прямая зависимость между напряжением кислорода и скоростью тромбинообразования в цельной крови. Фибринолитическая активность связана с парциальным давлением газов монотонно, о чем свидетельствует ее прямая зависимость от напряжения как кислорода, так и углекислого газа. Степень агрегации тромбоцитов находится в прямой зависимости от PCO_2 и не зависит от PO_2.

При кровопотере количество значимых зависимостей с показателями гемокоагуляции у PO_2 меньше, чем у PCO_2, что говорит в пользу большого влияния на гемостаз в условиях кровопотери PCO_2. Однако по сравнению с нормой количество значимых зависимостей между показателями гемостаза и газами крови уменьшается, что свидетельствует о снижении «газовой» регуляции гемостатического потенциала крови в условиях кровопотери.

Клиническими наблюдениями и экспериментальными исследованиями установлено, что в организме при стрессе (кровопотере) создаются условия (гемолитическая ситуация), в результате которых разрушается часть собственных эритроцитов. Оказалось, что интенсивность разрушения эритроцитов зависит от объема кровопотери. Удаление 10% ОЦК способствует лишь уменьшению приживления введенных меченых эритроцитов в течение 1-х суток (87%, в норме 95–96%) без последующего сокращения их полужизни (23–26 дней). Более массивная кровопотеря (20–25% ОЦК) также сопровождалась выраженным разрушением эритроцитов в течение 1-х суток (приживление 79%), но при этом несколько сокращалось время их полужизни (20–22 дня). Тяжелая кровопотеря (40–45% ОЦК) способствует

значительным изменениям в крови, что существенным образом сказывается на выживаемости эритроцитов. В результате уменьшается количество выживших в 1-е сутки «здоровых» (взятых до кровопускания) эритроцитов до 57–76%, время полужизни сокращается до 19–20 дней (в контроле 25–27 дней). В некоторых экспериментах можно было выделить коротко и длительно живущие популяции эритроцитов. Исходя из полученных результатов, гемолиз наиболее выражен в течение 2–3 сут после кровопотери.

Более детальные исследования позволили сделать заключение, что усиленное разрушение эритроцитов в течение 1-х суток после введения на фоне кровопотери и сокращение времени их полужизни обусловлено изменениями в плазме: колебаниями осмотического давления, концентрацией электролитов, составом плазменных белков, в частности фибриногена, кислотно-щелочного состояния, артериального давления, нарушением реологических свойств крови.

При изучении выживаемости меченых эритроцитов на фоне кровопотери отмечен факт их частичного исчезновения из циркуляции в первые минуты и часы и последующее (также частичное) возвращение их в кровоток через 2–4–24 ч. Этот феномен «секвестрации», очевидно, обусловлен перераспределением крови и возможной ее задержкой в легких, печени, селезенке, сердечной мышце. Это подтверждено исследованиями радиоактивности над указанными органами.

Изменения внутренней среды организма, которыми сопровождается массивная острая кровопотеря, способствуют разрушению клеток крови. Это подтверждено результатами исследований ультраструктуры эритроцитов с помощью электронной микроскопии. Увеличение количества эритроцитов в стадии предгемолиза можно было выявить уже через 24 ч после невозмещенной кровопотери. Наибольшее количество патологически измененных эритроцитов выявляется в крови на 3–5-е сутки постгеморрагического периода. На основании этих данных можно констатировать лишь факт наличия в крови патологически измененных эритроцитов, однако нельзя судить о причинах, непосредственно ведущих к изменениям их структуры. Возможно, эти сдвиги служат отражением изменений в возрастном составе эритроцитов: ускоренном их старении в связи с большой нагрузкой в постгеморрагическом периоде. Нельзя также исключить роль плазменных факторов, что было подтверждено исследованиями выживаемости гомологичных «постгеморрагических» эритроцитов в эксперименте. «Постгеморрагические» эритроциты в 1-е сутки разрушались скорее, чем нормальные клетки. Уровень разрушившихся

не превышал 10–20%. Оставшиеся в циркуляции эритроциты имели нормальную длительность жизни, исключение составляли эритроциты, полученные из кровотока через 48 ч после массивной кровопотери. При введении их в здоровый организм сокращалось время полужизни. Видимо, это можно объяснить тем, что через 48 ч после кровопотери в кровотоке циркулируют в основном эритроциты, оставшиеся после удаления крови или вышедшие из естественных депо; количество молодых, вновь образованных эритроцитов в этот период времени незначительно. Эритроциты в это время представляют смешанную популяцию, в которой преобладают старые или измененные под влиянием кровопотери эритроциты. На основании этих данных выдвинуто предположение, что после кровопотерь разрушаются преимущественно старые клетки. Установленные сдвиги кислотных эритрограмм в сторону низкостойких эритроцитов подтверждают предположение о преимущественном разрушении после кровопотерь старых эритроцитов. Существует также точка зрения о том, что эритроциты, продуцированные в условиях напряжения эритропоэза, вызванного однократным массивным кровопусканием, качественно отличаются от клеток, образованных в нормальных условиях. Первоначально «стрессовые» эритроциты характеризуются интенсивностью метаболических процессов, определенным липидным составом мембран. При старении эти клетки характеризуются ускоренным снижением активности гликолиза и гликолитических ферментов. Эти факторы индуцируют нарушения в структуре мембраны, ее антигенных свойств и способствуют преждевременной элиминации эритроцитов из кровеносного русла. Установлен параллелизм между степенью секвестрации эритроцитов и укорочением периода их жизни, обусловленный, очевидно, тем, что в процессе секвестирования в постгеморрагических условиях эритроциты частично разрушаются, а сохранившиеся возвращаются в кровоток измененными.

Сыворотка крови в постгеморрагическом периоде приобретает гемолитическую активность. Хроматографическим и электрофоретическим методами выделен и идентифицирован специфический почечнозависимый гемолитический компонент постгеморрагической сыворотки с молекулярной массой 80–100 Да, относящийся к фракции α-глобулина. Исследование *in vivo* доказало дозозависимость эффекта.

Механизм действия гуморальных эритродиеретических факторов связан при кровопотере с активацией системы комплемента по альтернативному пути и не зависит от действия ингибиторов протеаз.

Поскольку при массивных невозмещенных кровопотерях развивается анемическая гипоксия, которая способствует возникновению существенных сдвигов всех обменных процессов в организме, вполне обоснованным было предположить о возможности разрушения эритроцитов вследствие гипоксии.

Экспериментальные исследования подтвердили, что в период действия гипоксии одновременно протекают два процесса: пополнения сосудистого русла эритроцитами из физиологических депо (увеличивается ОЦЭ) с одновременным разрушением части красных клеток.

Данные относительно усиления гемолитической активности сыворотки крови при экстремальных воздействиях (кровопотери, гипоксия) подтверждают мнение о том, что комплекс гемолитически активных субстанций, вероятно, существует в организме и в физиологических условиях, но действие их проявляется при кислородном голодании.

В условиях кровопотери гемолиз может быть комплементзависимым. Другой путь разрушения эритроцитов, возможно, опосредован механизмом транзиторной или перманентной секвестрации эритроцитов.

Глава 40

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови — сложный патологический синдром, в основе которого лежит массивное свертывание крови, ведущее к блокаде микроциркуляции рыхлыми массами фибрина и агрегатами клеток в жизненно важных органах (легких, почках, печени, надпочечниках и др.) с развитием их дисфункции.

Этиология и патогенез

ДВС-синдром, возникающий при генерализованной активации системы гемостаза, является неспецифическим общепатологическим процессом с весьма многообразной этиологией. К основным причинам его развития в первую очередь можно отнести сепсис, все виды шока, злокачественные новообразования, травмы, травматичные хирургические вмешательства, акушерскую патологию. В результате различной акушерской патологии (предлежание или отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, гипотонические маточные кровоте-

чения, антенатальная гибель плода, пре- и эклампсия, стимуляция родовой деятельности и т.д.) может происходить потребление факторов коагуляции, тромбоцитов и других клеток в многочисленные тромбы, что ведет к активации фибринолиза с накоплением продуктов протеолиза, которые оказывают антикоагулянтное и токсическое воздействие на стенки капилляров. Постепенно это приводит к значительной убыли этих компонентов из циркулирующей крови, что может вести к частичной или полной утрате способности к свертыванию. Данные изменения приводят к активации клеточного звена системы гемостаза с агрегацией, адгезией и деструкцией клеток крови, высвобождением из тромбоцитов и лейкоцитов активаторов свертывания крови, а также интерлейкинов, протеаз, вызывающих дезорганизацию стенок микрососудов и развитие периваскулярного отека в различных органах. Происходит снижение тромборезистентности эндотелия за счет продукции тканевого тромбопластина и снижение образования простациклина, тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена и гиперпродукция его ингибитора. Эти изменения нередко приводят к микротромбообразованию, нарушению микроциркуляции с последующей дистрофией и дисфункцией органов-мишеней, метаболическим нарушениям, явлениям полиорганной недостаточности.

Несмотря на множество причинных факторов, реализация ДВС-синдрома возможна при наличии интенсивного или длительного активирования коагуляционного потенциала крови по внешнему и внутреннему пути свертывания, которое приводит к истощению противосвертывающих механизмов, активации, а в дальнейшем к истощению компонентов фибринолитической и калликреин-кининовых систем.

В акушерской практике ДВС-синдром развивается особенно часто, в наиболее тяжелой форме при септическом аборте, осложненном шоком, хориоамнионите, послеродовом сепсисе, тяжелых формах преэклампсии.

Традиционно выделяют три стадии ДВС-синдрома. Фаза I – гиперкоагуляция. Длительность этой фазы зависит от скорости потребления факторов свертывания и тромбоцитов. Она непродолжительна при острой форме ДВС-синдрома и может быть длительной при хронической форме. Срыв противосвертывающих механизмов (истощение АТ III, плазминогена, базисного XIIa-зависимого фибринолиза) происходит уже в I стадии ДВС-синдрома. Морфологически это соответствует образованию микротромбов (эритроцитарных, эритроцитарно-фибриновых или чисто фибриновых) в просвете сосудов. При истощении факторов свертывания происходит переход

во II фазу — нормокоагуляции (очень непродолжительна). В микроциркуляторном русле преобладают изолированные тяжи, ленты и нити фибрина, которые являются не тромбами, а их остатками. Связано это с удалением фибрина в микротромбах клетками ретикулоэндотелиальной системы, макрофагами и лейкоцитами. Эта фаза быстро переходит в III стадию — гипокоагуляции. В этой фазе фибринолиз приобретает генерализованный характер, в связи с чем кровоточивость возрастает. Важным гистологическим признаком этой фазы служит преобладание среди микротромбов так называемых гиалиновых, или компактных, фибриновых. На аутопсии в органах находят ишемические и геморрагические инфаркты, множественные кровоизлияния. Необходимо отметить, что в III фазе фибринолиз достигает наибольшей силы, что проявляется лизисом тромбов, и вследствие этого повышается в крови ПДФ и фибриноген, в результате чего увеличивается концентрация РКМФ и фибрин-мономера.

В результате потребления факторов свертывания, фибриногена, активного фибринолиза, повышения ПДФ и РКМФ, дисфункции и снижения количества тромбоцитов, с одной стороны, развивается геморрагический синдром, а с другой — возникают ишемические и тромботические явления в зоне микроциркуляции. Большую роль в понимании множественных ишемических и тромботических нарушений при ДВС-синдроме сыграло установление факта потребления и истощения плазминогена и других компонентов фибринолитической системы. Поэтому необходим пересмотр традиционно сложившегося представления о III стадии ДВС лишь как о гиперфибринолитической. Также был обнаружен феномен скрытой (потенциальной) гиперкоагуляции в процессе развития ДВС-синдрома. По данным эхитоксового теста, достоверные признаки стойкой гиперкоагуляции остаются во II, а у 21,4% больных даже в III фазе ДВС-синдрома. Укорочение времени свертывания в этом тесте обусловлено способностью яда эфы взаимодействовать с активированными факторами свертывания.

Клиническая картина и диагностика

Клиническая картина ДВС-синдрома варьирует от малосимптомных и даже бессимптомных форм при латентном течении процесса до клинически манифестных, проявляющихся яркой мультиорганной патологией. Полиморфизм клинических симптомов ДВС-синдрома обусловлен ишемическими (тромботическими) и геморрагическими повреждениями в первую очередь органов, имеющих хорошо выраженную микроциркуляторную сеть (легкие, почки, надпочечники,

печень, желудочно-кишечный тракт, кожа), блокада которой вследствие генерализованного тромбообразования приводит к их дисфункции. При этом симптомы ДВС-синдрома наслаиваются на симптомы основного заболевания, ставшего причиной этого осложнения.

Наиболее частым (у 55–75% больных) признаком ДВС-синдрома служит геморрагический синдром, который проявляется кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки (синяки, конъюнктивальные кровоизлияния), носовыми, маточными, желудочно-кишечными кровотечениями, реже — почечными и легочными. Вследствие кровоточивости развивается постгеморрагическая анемия, тяжесть которой почти всегда усугубляется присоединением гемолитического компонента. Причина гемолиза при ДВС-синдроме заключается в механическом повреждении эритроцитов при контакте с многочисленными тромбами в системе микроциркуляции. Помимо геморрагий, клиническую картину, тяжесть и исход ДВС-синдрома определяют тромботические (ишемические) расстройства с блокадой микроциркуляции в органах, приводящие к нарушению их функций. Наиболее частыми органами-мишенями при этом являются легкие и почки из-за особенностей микроциркуляции в них. Для поражения легких характерна картина острой легочной недостаточности с нарастающими одышкой и цианозом, развитием инфарктов и ателектазов легких, прогрессирующим интерстициальным, а затем и альвеолярным отеком легких (острый респираторный дистресс-синдром взрослых).

Второе по частоте органное поражение при ДВС-синдроме — поражение почек с развитием острой почечной недостаточности (ОПН). Клинически проявляются прогрессирующим снижением диуреза, вплоть до анурии, увеличением протеинурии и (или) гематурии, нарастанием уровня креатинина в крови. Сочетанное поражение легких и почек в рамках ДВС-синдрома протекает особенно тяжело и является неблагоприятным прогностическим фактором.

Кроме поражения легких и почек ишемические расстройства могут проявляться некрозами печени, тромбозами мелких сосудов желудочно-кишечного тракта с развитием острых язв, мезентериальными тромбозами с развитием инфаркта кишечника, тромбозом сосудов головного мозга с развитием ишемических инсультов, острой надпочечниковой недостаточностью вследствие тромбоза сосудов надпочечников, периферическими симметричными некрозами кожи, артериальными тромбозами и эмболиями и другими симптомами.

Лабораторная диагностика складывается из следующих параметров.

- Прогрессирующая тромбоцитопения. В результате активации свертывания крови тромбоциты включаются в микротромбы. Число тромбоцитов не достигает критического уровня и остается в пределах $40–100\times10^9$/л.
- Прогрессирующее снижение антикоагулянтов (в основном АТ III и протеина С), которое опережает потребление плазменных факторов свертывания.
- Фрагментация эритроцитов, что связано с повреждением этих клеток в заблокированных сгустками микрососудах. При использовании фикол-верографинового метода интерфаза (в норме состоящая из лимфоцитов и тромбоцитов) при ДВС-синдроме содержит частично разрушенные эритроциты и поэтому окрашена в красно-розовый цвет.
- Разнонаправленные сдвиги коагуляционных тестов по таким параметрам, как активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ) и тромбиновое время (ТВ).
- Нарастание тромбинемии — повышение маркеров внутрисосудистого свертывания (РКМФ и D-димера), являющееся признаками интенсивности свертывания крови и фибринолиза.

Наиболее простым и удобным для практики остается метод определения времени свертывания крови по Ли–Уайту. Для этого пробирку с 1 мл венозной крови устанавливают на водяную баню при температуре 37 °С и одновременно включают секундомер. Через каждые 30 с пробирку наклоняют на 45°. Определение проводят до тех пор, пока не образуется плотный сгусток. Время от момента взятия крови до появления сгустка и является временем свертывания крови.

Наиболее информативные тесты в диагностике ДВС-синдрома: D-димер, количество тромбоцитов, уровень тромбоцитарного фактора IV в плазме, паракоагуляционные тесты (этаноловый и протаминсульфатный), активность антитромбина III, тромбиновое время и концентрация фибриногена. Также высокоспецифичными тестами для диагностики ДВС-синдрома считают метод количественной оценки числа поврежденных эритроцитов в крови, эхитоксовый тест (для выявления скрытой гиперкоагуляции), пробы с коагулазами змеиных ядов (для дифференцировки коагулопатии потребления от гипокоагуляции, вызванной введением гепарина).

При диагностике острых и подострых форм ДВС-синдрома необходимо учитывать возможное влияние на результаты исследований гепаринемии (при терапии гепарином), гемодилюции при массивной

инфузионной терапии, гиперцитратемии и ряда плазмозаменителей. Поэтому гипокоагуляционный сдвиг и ложная гипофибриногенемия могут быть временными и связанными с перечисленной лекарственной терапией.

В комплексной оценке состояния больного необходимы и другие лабораторные исследования: показатели газового состава крови, гемоглобина, уровня гемоглобина, белков и электролитов (калий, натрий, кальций, магний) крови, функциональные пробы печени, почек, почасовой диурез и др.

Лечение

Первый и основной принцип начала терапии — устранение причины, вызвавшей ДВС-синдром. В случае диагностики кровотечения врач должен немедленно попытаться установить его причину, предпринять необходимые меры по остановке кровотечения и назначить необходимые обследования. Для определения этиологии кровотечения необходимо тщательное обследование целостности стенок послеродовой матки и родовых путей. При септическом аборте, осложненном шоком, хориоамнионите, послеродовом сепсисе необходимо назначение мощной и рациональной антибактериальной терапии. При своевременном выполнении этих мероприятий можно значительно ослабить проявления ДВС-синдрома.

Важное значение в лечении ДВС-синдрома приобрело открытие ведущей роли АТ III в поддержании жидкого состояния крови, предупреждении тромбоэмболий и других видов внутрисосудистого свертывания. АТ III инактивирует тромбин, фактор Ха, а также другие факторы свертывания (XIIa, XIa, IXa, VII) в присутствии гепарина. АТ III инактивирует сериновые протеазы и других плазменных ферментных систем: кининовой (каллекреин), фибринолиза (плазмин), комплемента. В ходе развития ДВС-синдрома происходят срыв и прогрессирующее истощение в первую очередь противосвертывающих механизмов (АТ III, компонентов системы фибринолиза), в связи с чем принципиально важным терапевтическим подходом является восполнение их дефицита. Эту функцию выполняет свежезамороженная плазма, содержащая все компоненты в естественном сбалансированном составе и в достаточной концентрации.

Второй базисный метод патогенетической терапии ДВС-синдрома — заместительная терапия СЗП, объем трансфузии которой должен быть не менее 800–1000 мл/сут или 15–20 мл/кг в сутки. Трансфузию СЗП необходимо производить струйно с целью быстрого нарастания

в крови уровня АТ III. В комплексе мероприятий, направленных на снятие гиповолемического шока, возникающего при коагулопатическом кровотечении, важное место занимает инфузионная терапия. Инфузионно-трансфузионная терапия зависит от величины кровопотери, массы тела пациентки.

Есть данные об успешном применении концентрата АТ III в лечении ДВС-синдрома. До последнего времени концентрат АТ III обычно применялся для заместительной терапии у больных с наследственным дефицитом АТ III. Важными преимуществами АТ III являются безопасность применения и отсутствие побочных эффектов.

Нередко на этом этапе трансфузионной терапии острой кровопотери отмечается глубокая анемия. В подобной ситуации, обязательно после переливания СЗП и восстановления свертываемости крови, может понадобиться переливание эритроцитной массы.

Одним из наиболее спорных и сложных вопросов терапии ДВС-синдрома остается вопрос о применении гепарина. В фазе гиперкоагуляции и в фазе скрытой гиперкоагуляции (определяется по эхитоксовому тесту) целесообразно комбинировать введение свежезамороженной плазмы с гепаринотерапией. Однако при наличии открытой раневой поверхности и продолжающемся коагулопатическом кровотечении введение гепарина противопоказано, поскольку это может усилить кровотечение. Введение гепарина в комплексе противошоковых и лечебных мероприятий проводят не раннее чем через 3–4 ч после операции при уверенности в надежности хирургического гемостаза.

Не менее важное значение в терапии в фазе гипокоагуляции приобретают большие дозы глюкокортикоидов, которые оказывают не только противошоковое, противовоспалительное и антитоксическое действие, но и повышают свертывающие свойства крови, стимулируют гемопоэз, способны уменьшить проницаемость сосудистой стенки капилляров (гидрокортизон, метилпреднизолон, дексаметазон внутривенно в максимально высоких дозировках). Суточная доза гидрокортизона составляет до 1000 мг, метилпреднизолона 1500 мг, дексаметазона 1,5–2 мг/кг.

Критерии эффективности лечения: купирование нарушений микроциркуляций и геморрагического синдрома, обратное развитие органной недостаточности, повышение активности АТ III, снижение тромбинемии (уровень РКМФ и D-димера), повышение количества тромбоцитов и уровня фибриногена.

Глава 41

Принципы лечения. Акушерская тактика. Интенсивная терапия

Мероприятия по остановке кровотечения и лечению больной проводятся одновременно. Остановка кровотечения может быть временной и окончательной. Объем и интенсивность лечения определяются тяжестью кровопотери.

Консервативные мероприятия и нормализация состояния больной

- Уложить больную, приподнять ножной конец кровати, согреть, при наличии рвоты повернуть туловище и голову набок.
- Приступить к организационным мероприятиям по оказанию специализированной медицинской помощи (транспортировка, вызов бригады скорой помощи, если вне стационара, или смежных специалистов для совместного проведения лечения, в тяжелых случаях реаниматолога, в других — по показаниям). Информировать дежурных врачей стационара о транспортировке тяжелой больной к ним. В лечебном учреждении мобилизовать всю дежурную бригаду, информировать дежурного администратора, главного

врача об экстренной ситуации. Провести подготовку к инфузионной терапии, разворачивание операционной.

- Катетеризация 1–2 периферических вен (диаметр не менее 14–16 G) или центральной вены (при массивном кровотечении, тяжелом состоянии женщины).

Акушерская тактика

Остановку кровотечения осуществляют консервативными (ручное и инструментальное обследование полости матки, введение утеротонических средств, наружный массаж матки) и оперативными (кесарево сечение, ампутация или экстирпация матки, перевязка сосудов) методами.

Лечение начинают с консервативных методов. При их действенности эффект наступает сразу, если они неэффективны, то многочисленные манипуляции приводят лишь к потере времени. Необходимо помнить, что ручное (инструментальное) обследование полости матки осуществляется только один раз, проводится под качественным обезболиванием. Эффективность этой манипуляции тем выше, чем раньше она осуществлена. Кровопотеря более 800 мл, гипотензия длительностью более 30 мин резко снижают ее эффективность и результативность. Отсутствие эффекта от ручного обследования чаще всего свидетельствует о коагулопатическом характере кровотечения и необходимости перехода к оперативным методам лечения и срочной коррекции нарушений в системе гемокоагуляции.

Применение утеротонических средств при кровотечениях обязательно (табл. 41-1). Оно может опережать ручное обследование матки, идти параллельно или дополнять последнее. Рекомендуют введение окситоцина внутривенно струйно (по 5–10 ЕД на 400 мл физиологического раствора) или капельно, простагландинов (по 5 мг на 400 мл физиологического раствора внутривенно) или в дозе 5 мг (1 мл) в толщу шейки матки. При отсутствии гипертензии и тяжелой преэклампсии для повышения тонуса матки после рождения плечиков плода и в послеродовом периоде к лечению можно добавить метилэргометрин 0,2 мг внутримышечно или в шейку (мышцу) матки (можно повторять каждые 4 ч).

Ошибочно многократное повторное введение утеротонических средств. Если нет эффекта от первого же средства (или эффект слабый и кратковременный), то увеличивать дозу не следует, так как поврежденный нервно-мышечный аппарат матки все равно не отреагирует.

Таблица 41-1. Схема введения утеротоников при гипотоническом кровотечении

Время введения	Препарат	Дозировка
Одномоментно	Окситоцин в/в	5 ЕД
Первые 30 мин	Окситоцин + энзапрост в/в	10 ЕД + 2,5 мг
Поддерживающая доза	Окситоцин + энзапрост в/в	10 ЕД + 5 мг
Или	Окситоцин + метилэргометрин в/в	20 ЕД + 0,2 мг (каждые 4 ч, максимум 6 доз)
Одномоментно	Энзапрост в шейку матки	5 мг
Или	Простенон в тело матки	5 мг

Вслед за ручным обследованием полости матки необходимы тщательная ревизия половых путей и ушивание имеющихся разрывов. Это не только останавливает кровотечение, но и рефлекторно способствует сокращению матки, ведет к остановке кровотечения. Допустимы использование электростимуляции матки, прижатие аорты к позвоночному столбу. Следует помнить, что для остановки кровотечения необходимо использовать 3–5 надежных методов, никогда их не повторяя.

Перечень хирургических методов остановки кровотечения достаточно широк и зависит от нозологической формы и клинической ситуации.

- Лапаротомия: оперативное лечение внематочной беременности (хирургический доступ и объем лечения): лапароскопия, мини-лапаротомия или лапаротомия, а также ее варианты в зависимости от клинической ситуации с учетом локализации плодного яйца (трубная, яичниковая, шеечная беременность), при массивной кровопотере, геморрагическом шоке — нижнесрединная лапаротомия.
- Экстренное родоразрешение (по акушерской ситуации — акушерские щипцы, экстракция плода за тазовый конец, кесарево сечение).
- Ручное обследование послеродовой матки, наружно-внутренний массаж и (или) бимануальная компрессия матки.
- Управляемая маточная баллонная тампонада.
- Клеммирование сосудов по Бакшееву.
- Осмотр родовых путей, зашивание разрывов шейки матки, влагалища, промежности.
- Наложение зажимов на сосудистые пучки матки (маточные, яичниковые артерии).
- Гемостатические компрессионные швы на матку (B-Lynch и модификации).

- Двусторонняя перевязка внутренних подвздошных артерий хирургом, владеющим данной методикой (акушер-гинеколог, сосудистый хирург, онкогинеколог, уролог и т.д.).
- Эмболизация маточных артерий.
- Зашивание разрыва матки.
- Надвлагалищная ампутация матки без придатков.
- Экстирпация матки без придатков.

К оперативным методам остановки кровотечения прибегают в следующих случаях: при разрыве матки, предлежании плаценты, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, неэффективности консервативных методов. При разрыве матки недопустимы попытки закончить роды консервативно — необходимо сразу произвести лапаротомию, извлечь плод, зашить разрыв, если возможно, или же удалить матку. В случае частичной отслойки плаценты и невозможности быстро закончить роды через естественные пути показано кесарево сечение (после предварительной амниотомии). При обнаружении тяжелой маточно-плацентарной апоплексии (матка Кювелера) необходима экстирпация матки. При кровотечении в последовом или послеродовом периодах и неэффективности консервативного лечения крайне важно выбрать нужный момент для радикального вмешательства. Наиболее частая ошибка — запаздывание с операцией (худшие условия для ее выполнения). Вопрос о ней следует поставить, если кровотечение не останавливается и кровопотеря составляет около 30% ОЦК.

В последние годы наметилась тенденция к органосохраняющим операциям. В качестве первого этапа оперативного лечения используют перевязку или эмболизацию маточных сосудов или внутренних подвздошных артерий. При продолжающемся кровотечении необходимо удалить орган. Перевязывать перед удалением матки внутреннюю подвздошную артерию целесообразно только в случае безупречного владения техникой этой операции.

Интенсивная терапия

Нормализация гемодинамики начинается с инфузионно-трансфузионной терапии, которая осуществляется в соответствии с рядом правил. Лечение необходимо начинать с восстановления системной гемодинамики путем введения сбалансированных электролитных растворов, растворов с высокой молекулярной массой: гелофузина, гидроксиэтилированного крахмала 130/0,42, или ГЭК 130/0,42, в сбалансированном растворе электролитов из расчета 10–20 мг/кг в час.

Растворы ГЭК обладают сродством к человеческому гликогену, расщепляются амилазой крови. В отличие от декстранов имеют не линейную, а разветвленную структуру молекулы, что предотвращает даже частичное проникновение молекул в интерстициальное пространство. Кроме того, их гемодинамический эффект в 2–3 раза превышает эффект раствора альбумина при длительности гемодилюционного эффекта 4–6 ч.

Раннее и быстрое введение свежезамороженной донорской плазмы. Основная цель применения плазмы состоит не в возмещении ОЦК, а в том, чтобы восстановить гемостатический потенциал крови путем уравновешивания состояния протеаз и антипротеаз, факторов свертывания крови и антикоагулянтов, компонентов калликреин-кининовой и фибринолитической систем с их ингибиторами.

Интенсивная инфузионно-трансфузионная терапия

ИТТ акушерских кровотечений должна учитывать (табл. 41-2):

- волемические, реологические и гемостатические свойства крови и кислотно-основное состояние у беременных, рожениц, родильниц;
- степень участия компенсаторно-приспособительных реакций на кровопотерю;
- влияние инфузионно-трансфузионных сред на волемические, реологические и гемостатические свойства крови и кислотно-основное состояние.

При острой прогрессирующей кровопотере объемом более 500 мл первые 400–500 мл кристаллоидного раствора переливаются струйно (при послеродовом кровотечении с окситоцином 5 ЕД). Предпочтительны именно сбалансированные электролитные растворы, так как эти препараты не оказывают отрицательного влияния на гемостаз и кислотно-основное состояние. Препаратом выбора может быть стерофундин изотонический — полностью сбалансированный электролитный раствор, имеющий широкие показания к применению, особенно для проведения инфузионной терапии тяжелым реанимационным пациентам, коррекции гиповолемии при кровотечении, шоке. Особенно препарат показан в случае экстренного начала инфузионной терапии, когда еще нет лабораторных данных пациента, когда инфузионную терапию вынуждены проводить врачи, не имеющие достаточной подготовки в этой области, в условиях отсутствия лабораторного контроля водно-электролитного и кислотно-основного баланса пациента.

Стерофундин изотонический — сбалансированный изотонический раствор:

- стабилизирует кислотно-основной баланс пациента во время проведения инфузионной терапии, так как обладает потенциальным избытком оснований (BEpot), равным 0 ммоль/л;
- позволяет избежать гиперхлоремии и гипернатриемии, поскольку представляет собой изотонический раствор, максимально приближенный к электролитному составу плазмы;
- обеспечивает минимальный расход O_2 в процессе отсроченной коррекции метаболического ацидоза.

Для продолжения лечения объем и скорость его введения (для взрослых, пожилых и подростков от 500 мл до 3 л/сут, что соответствует 1–6 ммоль натрия/кг в сутки и 0,03–0,17 ммоль калия/кг в сутки) определяются индивидуально с учетом тяжести кровопотери, динамики клинических данных, эффективности лечебных мероприятий, результатов лабораторных исследований.

Далее к терапии подключают коллоиды (препараты гидроксиэтилированного крахмала и модифицированного желатина). Согласно данным, коллоидные растворы более эффективны в коррекции уровня волемии, гемодинамики и микроциркуляторных нарушений, чем растворы кристаллоидов. Из современных коллоидных препаратов препарат модифицированного желатина гелофузин имеет преимущества по сравнению с другими искусственными коллоидами. Его масса близка к идеальной, он не оказывает неблагоприятных воздействий на коагуляцию крови, положительно влияет на кислородтранспортную функцию крови. Из препаратов ГЭК наиболее предпочтительны препараты с молекулярной массой 130 000 Да, которые в меньшей степени влияют на гемостаз. Их можно переливать в достаточно больших объемах (ГЭК 130/0,42 до 50 мл/кг). Исследования последних лет продемонстрировали, что использование препарата I поколения на основе гидроксиэтилированного крахмала в сбалансированном растворе электролита («сбалансированный» препарат ГЭК тетраспан 6) обладает значительными преимуществами по сравнению с обычным раствором ГЭК первого поколения, приготовленным в 0,9% растворе хлорида натрия («несбалансированный» препарат ГЭК). Современная методика инфузионной терапии должна основываться на сбалансированном растворе как кристаллоида, так и коллоида. К сожалению, большинство из доступных коллоидных растворов являются несбалансированными, т.е. содержат нефизиологически высокие концентрации натрия и хлора, что не соответствует стратегии общего

сбалансированного кровезамещения. Стратегия полной сбалансированной инфузионной терапии приводит к значительно меньшим нарушениям кислотно-основного равновесия по сравнению с режимом несбалансированной («традиционной») ИТ. Минимальное влияние на свертываемость крови и функцию тромбоцитов оказывает ГЭК, приготовленный на сбалансированном растворе, особенно при использовании более высоких степеней разведения. Исследования на животных показали, что использование сбалансированного ГЭК значительно меньше изменяло кислотно-основной баланс, чем применение ГЭК, растворенного в физиологическом растворе. Применение у больных сепсисом больших количеств гиперонкотического (10%), среднемолекулярного (200 кД) ГЭК со средней степенью молярного замещения (MS=0,5), растворенного в физиологическом растворе, значительно повышает частоту развития острой почечной недостаточности, потребовавшей проведения гемодиализа, по сравнению с использованием Рингера лактата. При оценке функции почек в ответ на применение различных стратегий замещения объема также необходимо разобраться и с составом растворителя. Роль концентрации хлорида в регулировании сосудосуживающего ответа на ангиотензин II, аргинин, вазопрессин и фенилэфрин была изучена на изолированной почке крысы. Способность хлорида изменять чувствительность почек к сосудосуживающим факторам может способствовать увеличению почечного сосудистого сопротивления и уменьшению скорости клубочковой фильтрации, которые проявляются в течение инфузии гиперхлоремических растворов. На денервированной почке было показано, что гиперхлоремия вызывает прогрессирующую почечную вазоконстрикцию и падение скорости клубочковой фильтрации, не зависящие от почечной иннервации. У людей активность ренина в плазме подавлялась инфузией натрия хлорида, а не бикарбоната натрия. Авторы обнаружили меньшие изменения обоих почечных специфичных белков в сбалансированной группе по сравнению с несбалансированной, указывающие на благоприятное воздействие сбалансированных растворов на функцию почек. Последующее наблюдение за пациентами в течение приблизительно 60 дней не показало отличий в уровне сывороточного креатинина и нуждаемости в почечной заместительной терапии между этими двумя группами. Получены убедительные доказательства, что сбалансированные растворы демонстрируют улучшение состояния коагуляции, в результате чего, возможно, уменьшается использование компонентов крови.

Лечение основного и фоновых заболеваний проводят срочно, если это имеет значение для остановки кровотечения и нормализации состояния больной.

Введение глюкортикоидов (при массивной кровопотере, геморрагическом шоке) — одномоментное введение 125–250 мг гидрокортизона для внутривенных инъекций или 60–120 мг преднизолона.

В последние годы активно изучаются свойства медикаментозных средств, увеличивающих коагуляционный потенциал крови, особенно транексамовой кислоты. Все гемостатические средства делятся на четыре группы:

- прямые и непрямые коагулянты;
- средства, стимулирующие агрегацию и адгезию тромбоцитов;
- средства, понижающие проницаемость сосудов;
- ингибиторы фибринолиза.

Транексам* — уникальный препарат, так как его можно отнести ко 2, 3 и 4-й группам одновременно.

Ингибитор фибринолиза транексамовую кислоту при необходимости сохранения беременности в I триместре вводят по 1 г, во II и III триместрах в дозе 15 мг/кг. Фармакологические свойства транексама* основаны на блокировании активатора плазминогена, торможении превращения последнего в плазмин, вследствие чего подавляется деградация фибрина плазмином. Антифибринолитическое действие еще более усиливается в присутствии в плазме антиплазминов, таких как α-2-макроглобулин (антиплазминовое действие). Также препарат обладает гемостатическим действием: предотвращает фибринолиз, гипофункцию тромбоцитов, повышенную ломкость сосудов и увеличивает расход коагуляционных факторов. Транексам* оказывает антиаллергическое и противовоспалительное действие, подавляя плазмин, производящий кинин и активные пептиды, вызывающие аллергию и воспаление. Путем снижения проницаемости сосудистой стенки транексам* способствует исчезновению отеков, вызванных каррагинином и брадикинином. В экспериментах доказана низкая токсичность и отсутствие тератогенного эффекта.

Из двух антифибринолитиков (апротинин и транексамовая кислота), применяемых в Великобритании, использование апротинина приостановлено в связи с возникшими подозрениями о его безопасности. Не проводились мультицентровые исследования использования транексамовой кислоты при массивных кровотечениях в акушерстве, но теоретически ее применение оправдано (стимуляция адреналина, фибринолиза).

Согласно рандомизированному исследованию применения транексамовой кислоты в сравнении с группой плацебо, у 20 000 пациентов с кровотечениями, связанными с травмой, риск тромботических осложнений при применении данного препарата не повышался.

По данным последнего Кохрейновского обзора по терапии кровотечения, применение транексамовой кислоты при кровотечениях в акушерстве стало рутинным.

Переливание свежезамороженной плазмы при коагулопатии проводят уже на начальных этапах (табл. 41-42)

Показано введение рекомбинантного активированного фактора свертывания VIIa (Ново-Севен®) в дозе 90–100 мкг/кг при тяжелых коагулопатических кровотечениях после родоразрешения. Показания для трансфузии эритроцитарной массы: Hb ниже 70 г/л, Ht ниже 25%, снижение сатурации, продолжающееся кровотечение и др.

Выполняют аппаратную реинфузию крови (технология Cell Save) в процессе хирургического лечения и после него.

Обеспечивают адекватную оксигенацию (подача увлажненного кислорода, при гемодинамической нестабильности, шоке — перевод на ИВЛ).

Таблица 41-2. Первоначальная инфузионно-трансфузионная терапия при акушерском кровотечении (при массе тела 60 кг, ОЦК 4500 мл)

Показатель	Кровопотеря, мл			
	До 1000	1000-1500	1500-2100	2100 и более
Кровопотеря, %	До 15	15–25	25–35	35 и более
ОЦК массы тела	До 1,5	1,5–2,5	2,5–3,5	3,5 и более
Сбалансированные кристаллоиды, мл	×3 к кровопотере	2000	2500	2500
Коллоиды(6% ГЭК 130/0,42 или 4%) или МЖ (гелофузин), мл		500–1000	500–1000	1500–2000
Свежезамороженная плазма, мл/кг **		12–15	20–30	20–30
Эритроцитарная масса, мл			250–500 и более Hb <70 г/л	
При исходном нарушении гемостаза — терапия, направленная на устранение причины.*				

* При исходных нарушениях гемостаза с профилактической целью осуществляют переливание свежезамороженной плазмы на первых этапах кровопотери.

** Возможно введение перфторана параллельно с СЗП. С другими растворами перфторан не совместим (доза 200–400 г).

Все препараты крови необходимо переливать через лейкоцитарные фильтры (приказ Минздрава России и РАМН № 244/63 от 03.07.01.).

При развитии у больной полиорганной недостаточности необходимо использовать эфферентные методы. Выбор метода экстракорпоральной детоксикации зависит от выраженности поражения и клинических проявлений той или иной функции организма. Данные методы направлены не только на механическое удаление «повреждающих факторов», но и на частичное протезирование жизненно важных функций пораженных органов.

Плазмаферез осуществляется в первые часы после достижения хирургического гемостаза. При этом эксфузируется не менее 70% ОЦП с адекватным возмещением донорской свежезамороженной плазмой. Обоснованием к использованию плазмафереза является то, что в кровоток попадают недоокисленные продукты обмена и так называемые неидентифицированные токсины на фоне восстановления микроциркуляции, циркуляция которых приводит к формированию полиорганной недостаточности.

Плазмаферез основан на элиминации эндотоксинов и недоокисленных продуктов обмена из кровеносного русла. Плазмаферез проводят на различных типах центрифуг в дискретном режиме со скоростью вращения ротора 2700–2800 об/мин в течение 12–15 мин. Перед сеансом проводится предварительная коррекция выявленных нарушений, особенно при наличии гиповолемии и выраженной гипопротеинемии.

Проведение плазмафереза приводит к нормализации системной гемодинамики, что выражается в повышении среднего АД и нормализации ЧСС. Отмечается нормализация хронометрических показателей гемостаза, восстанавливается уровень фибриногена, снижается уровень маркеров ДВС-синдрома. Происходит восстановление диуреза. Проведение плазмафереза способствует раннему переводу больных на спонтанное дыхание, так как к окончанию процедуры, как правило, отмечается нормализация микроциркуляции, кислотно-основного состояния и газов крови.

При развитии «шокового легкого» методом выбора является проведение гемофильтрации (артерио-венозной или вено-венозной). При гемофильтрации очищение крови происходит за счет конвективного транспорта веществ, растворенных в плазме, через высокопористую мембрану с большой гидравлической проницаемостью. Гемофильтрация способствует коррекции осмоляльности плазмы,

кислотно-основного состояния, сопровождается конвективным переносом большого числа веществ среднемолекулярной массы. Гемофильтрация позволяет удалять медиаторы и среднемолекулярные токсины, вызывающие развитие повышенной проницаемости микрососудов легких, уменьшение объема внутрисосудистой жидкости в легких, улучшение кислородно-транспортной функции крови. Объем фильтрата должен составлять не менее 20 л при дефиците восполнения не менее 3 л.

Глава 42

Инфузионно-трансфузионная терапия акушерской кровопотери

Гемотрансфузионные аспекты лечения кровотечений

У каждого из применяемых компонентов крови существует определенная лечебная направленность. Выбор необходимого компонента определяют его физико-химические свойства, механизм действия, способность корригировать нарушения того или иного параметра гомеостаза.

До недавнего времени цельная донорская кровь считалась единственным, наиболее эффективным и универсальным средством лечения. Это объяснялось как отсутствием высокоэффективных компонентов и препаратов крови, а также различных кровезаменителей и гемокорректоров, так и недостаточным изучением механизма лечебного действия гемотрансфузии.

Углубленное изучение лечебных свойств цельной крови и механизма ее действия на организм реципиента привело к пониманию высокого риска гемотрансфузии.

Консервирование и хранение значительно изменяют свойства крови. Консервированная донорская кровь с первых минут хранения подвергается сложным биохимическим и морфофункциональным изменениям. В процессе хранения образуются микросгустки размером от

15 до 200 мкм, которые состоят из клеток крови, и фибрин. Количество микросгустков к 21-му дню достигает 100 000 в 1 мм^3 и более. При переливании длительно хранившейся крови часть микросгустков задерживается в фильтре системы для переливания крови, а остальные размером менее 160 мкм оседают в легочных капиллярах и могут стать причиной тяжелой легочно-циркуляторной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома.

Хранение цитратной крови приводит к накоплению в плазме калия в результате гемолиза эритроцитов. Содержание калия в плазме к 10-му дню достигает 8 мэкв/л, а к 21-му дню — 16–25 мэкв/л. Поэтому массивные трансфузии крови опасны в связи с риском развития гиперкалиемии. При хранении консервированной крови происходит постепенное накопление аммиака, свободного гемоглобина и других продуктов метаболизма, обладающих токсическим действием на миокард и ткань печени. С середины 3-й недели начинается спонтанный гемолиз эритроцитов.

При хранении изменяется кислородно-транспортная функция донорской крови. К 3-му дню хранения консервированной крови концентрация в ней фосфорных фракций гемоглобина, определяющих отдачу кислорода тканям, заметно снижается. Содержание фермента 2,3-дифосфорглицеразы, ответственного за кислородно-транспортную функцию крови, уменьшается на 50%. Следовательно, утилизация кислорода тканями реципиента из перелитой крови после 3 дней хранения составит лишь 2–3% по объему. После переливания 25% объема донорской крови в организме больной подвергается секвестрации и депонированию, поэтому 1/4 часть общей кислородной емкости перелитой донорской крови не может быть утилизирована.

В процессе хранения крови снижается эластичность мембраны эритроцитов, теряется их способность свободно проникать в узкий просвет капилляров, диаметр которых в 2–3 раза меньше диаметра клеток. Происходит шунтирование эритроцитов через прекапиллярные анастомозы, в результате кислородно-транспортная функция крови еще более снижается.

Через 10–12 ч от момента консервации резко снижается количество тромбоцитов и их адгезивно-агрегационные свойства. В начале 2-х суток хранения консервированная донорская кровь не содержит функционально активных тромбоцитов.

Также в консервированной крови данных сроков хранения уменьшается концентрация основных факторов свертывания со снижением их биологической активности. В первую очередь это относится

к антигемофильному глобулину (фактор VIII), ответственному за активацию тромбопластина. В связи с этим гемостатическая ценность донорской крови 2–3 сут хранения невысока. Переливание консервированной крови 5–7 дней хранения опасно возможными тяжелыми расстройствами системы гемостаза и реологического состояния крови больного.

Факторы риска переливания донорской крови, возникающие при каждой манипуляции:

- иммунологические (специфические и неспецифические);
- инфекционные (вирусы гепатитов В и С, вирус иммунодефицита человека, парвовирус, цитомегаловирус, вирус Т-клеточного лейкоза, вирус Эпштейна–Барр, вирус простого герпеса, вирус ECHO, вирус Коксаки, вирус Денге, вирус желтой лихорадки, вирус геморрагической лихорадки, возбудители сифилиса, малярии и др.);
- метаболические (ацидоз, цитратная, калиевая и аммиачная интоксикация);
- холодовые;
- попадание микросгустков;
- возможные ошибки в определении группы крови и резус-принадлежности донора и больного;
- погрешности в технике переливания крови.

С распространением ВИЧ переливание крови приобрело особую опасность. В РФ доказано более 65 случаев передачи ВИЧ при трансфузии крови и ее компонентов. Аналогичные случаи зарегистрированы во Франции, Испании, Японии, США, не говоря уже о странах Африканского континента. По мнению специалистов, несмотря на все профилактические меры, риск инфицирования реципиента в США составляет 1:225 000 доз крови, в Европе — 1:200 000 доз.

Цельная донорская кровь — трансфузионная среда, применение которой сопряжено с высокой частотой осложнений и немалой летальностью. Следует помнить, что гемотрансфузия является трансплантацией ткани и должна быть приравнена к операции.

Консервированная кровь донора не идентична циркулирующей крови реципиента. Достоинства ее в значительной мере преувеличены, а недостатки далеко не всегда принимаются в расчет. Единственным поводом к трансфузии консервированной крови при оказании медицинской помощи больной служит полное отсутствие у врача других средств лечения.

Применение цельной консервированной крови должно уступить место широкому использованию компонентов и препаратов крови, современным высокоэффективным кровезамещающим растворам.

Из донорской крови получают следующие компоненты крови:

- различные виды эритроцитсодержащих сред (эритроцитную массу, эритроконцентрат, эритроцитную взвесь, эритроцитную массу, обедненную лейкоцитами и тромбоцитами, отмытую эритроцитную массу);
- плазму (свежезамороженную, обогащенную тромбоцитами);
- различные виды тромбоцитсодержащих сред (тромбоцитная масса, тромбоконцентрат).

К препаратам крови относят альбумин, протеин, иммунные препараты, криопреципитат, очищенные концентраты факторов VIII и IX, средства местного гемостаза (фибринная губка и пленка).

Преимущества компонентной терапии:

- предупреждение гиперволемических состояний и острой сердечно-сосудистой недостаточности;
- проведение избирательной коррекции дефицита форменных элементов и белковых фракций крови, факторов плазменного гемостаза;
- снижение сенсибилизации больных к антигенам клеток крови и плазменных белков;
- профилактика тяжелых посттрансфузионных реакций и осложнений, в том числе острой почечной недостаточности;
- достижение максимального и быстрого клинического эффекта, усиление действия медикаментозных средств.

Устранить указанные недостатки и опасности при переливании цельной крови и ее компонентов в определенной степени позволяет использование микроагрегатных фильтров. Первые сообщения о возможности применения фильтров для очистки крови появились в 30-х годах прошлого века. Согласно исследованиям, использование микрофильтров при гемотрансфузиях предотвращает легочную микроэмболию.

Установлено, что через несколько часов после взятия крови тромбоциты группируются и формируют связанные структуры. Через 1–2 сут хранения дегенерированные лейкоциты попадают в эти структуры и происходит преципитация фибринов, образуется стабильный микроагрегат. Спустя 2 нед хранения в мешке с кровью находится от 50 до 250 млн микроагрегатов. На данном сроке хранения около 45% мешков содержат и различимые глазом макроагрегаты.

При фильтрации крови, хранящейся 2 нед, в микрофильтре задерживается до 90–95% лейкоцитов, что позволяет избежать многих посттрансфузионных осложнений. В связи с тем что цитомегаловирусы могут существовать только в лейкоцитах, таким образом можно

предотвратить перенос этой инфекции, если число перелитых лейкоцитов будет минимизировано, что особенно важно для беременных. Переливание лейкоцитов при гемотрансфузии крайне опасно у пациенток с аллоиммунизацией и иммуносупрессией.

В настоящее время выпускаются микрофильтры нескольких модификаций. Их работа основана на двух принципах — задерживающая фильтрация и глубинная фильтрация.

Задерживающие фильтры — мембраны с отверстиями определенных размеров, в которых удерживаются все частицы, имеющие бóльшие размеры, чем данные отверстия. Мембрана выполнена из полиэфирного материала, строение которого таково, что предотвращается движение между волокнами, сохраняющими фиксированный размер отверстий мембраны, и полиэфирным материалом. Таким образом исключается возможность повреждения эритроцитов. За счет осаждения белков плазмы на мембране размер отверстий уменьшается и удаляются частицы меньших размеров, чем размер отверстий.

Фильтры глубокой очистки работают по принципу адсорбционного разделения и в меньшей степени механического разделения. Эти фильтры состоят из плотного адсорбционного материала, эффективность их работы снижается при осаждении плазмы.

Один фильтр пригоден для фильтрования от 8 до 10 флаконов цельной крови или пяти мешков эритромассы, с его помощью можно переливать эритроциты сроком хранения до 3 нед.

Наиболее часто встречающееся гемотрансфузионное осложнение (около 70% случаев) — гипертермия во время или вскоре после переливания крови вследствие реакции на донорские лейкоциты, во избежание ее следует переливать эритромассу, бедную лейкоцитами.

Серьезную опасность представляет микроэмболия легочной ткани при массивных гемотрансфузиях. Микроэмболия, вызванная переливанием крови, нередко служит причиной развития угнетения дыхания. Прогрессирующая легочная окклюзия возникает из-за микроэмболии на фоне стабильного артериального и венозного давления. По данным патоморфологического исследования, микроагрегаты присутствовали в легких и мозге погибших пациентов, которым перелили более 2000 мл крови.

Тромбоцитопения, связанная с массивными гемотрансфузиями, известна давно. Однако в последнее время было показано, что значительное снижение числа тромбоцитов объясняется не простой гемодилюцией, поскольку встречается и при трансфузии небольших количеств крови. Это связано с секвестрацией микроагрегатов в селезенке.

Использование микрофильтров предотвращает тромбоцитопению, что особенно важно для пациентов, у которых уровень тромбоцитов снижен (сепсис, тяжелые операции, травмы).

Другой положительный эффект применения микрофильтров при гемотрансфузиях заключается в отсутствии снижения фибронектина — циркулирующего гликопротеина, улавливающего посторонние микроорганизмы и частицы и доставляющего их в СМФ для очистки системы кровообращения. Возможно, фибронектин адгезирует микроагрегаты и удаляет их из системы кровообращения в СМФ.

В консервированной крови уровень гистаминов гораздо выше, чем в свежей. Дальнейшее повышение уровня гистаминов во время трансфузии связано с комбинацией увеличения температуры, длительного контакта с капельницей и базофильной дегрануляцией. После пропускания крови через микрофильтры снижается число перелитых базофилов, что предотвращает повышение уровня гистаминов.

В последние годы разработано новое поколение антилейкоцитарных фильтров с более высоким уровнем элиминации лейкоцитов из эритромассы и тромбомассы. Эти фильтры были разработаны для удаления как микроагрегатов, так и лейкоцитов путем их адсорбирования. По сравнению с микрофильтрами они более дорогие, время переливания увеличивается и рассчитаны они на одну или две дозы эритромассы на фильтр.

Таким образом, с учетом несомненного эффекта от применения микрофильтров их использование должно стать обычным при многократном переливании крови пациентке, как, например, после массивных акушерских кровотечений.

Кровезаменители

Альбумин — один из важнейших белков плазмы крови. Он составляет 50% всех белков крови, 1 г альбумина равноценен 18 мл нативной плазмы и способен связать такое же количество жидкости, 20–25 г альбумина эквивалентны 400–500 мл плазмы. Такое же коллоидно-осмотическое давление, как и жидкая плазма, имеет 5% раствор альбумина. Он обладает и другими функциями: поддерживает реологические свойства циркулирующей крови, обеспечивает транспорт различных метаболитов (билирубина, кальция) и лекарственных средств.

В зависимости от концентрации альбумина (5, 10 и 20%) препарат имеет различную вязкость и, соответственно, различную реологическую активность. Основным источником получения альбумина служит донорская плазма. Препарат выделяют путем фракционирования плазмы.

Основным показанием к применению альбумина служит гипоальбуминемия (гипоальбуминемический синдром). Применение при гиповолемии спорно. После трансфузии альбумина объем циркулирующей плазмы увеличивается на величину, превосходящую введенный объем препарата, в связи с перемещением жидкости из интерстициального пространства во внутрисосудистое. Волемический эффект вливания раствором альбумина выше по сравнению с плазмой. Преимущество альбумина перед плазмозаменителями заключается в его способности длительно (до 24 ч) удерживаться в сосудистом русле реципиента. В связи с перемещением жидкости из интерстициального во внутрисосудистое пространство при лечении гиповолемических состояний обязательна коррекция дефицита внеклеточной жидкости сбалансированными растворами электролитов. Сбалансированные кристаллоидные растворы легко проникают в интерстициальное пространство, регулируют водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние крови. Разовая доза 5% раствора альбумина колеблется от 500 до 1000 мл. В последнее время показанием для трансфузии альбумина считают гипоальбуминемию ≤25 г/л.

В акушерской практике кровезаменители играют исключительно важную роль. С их помощью успешно лечат экстремальные состояния, в частности острую кровопотерю, тяжелую интоксикацию и т.д. Кровезаменители позволяют проводить управляемую гемодилюцию.

Многие годы во всем мире широко применялись декстраны. В настоящее время, учитывая выраженное влияние декстранов на систему гемостаза и почечный эпителий, применение этих препаратов при кровотечениях в акушерстве не обосновано.

Гелофузин 4% — раствор сукцинилированного желатина (модифицированный жидкий желатин). Гелофузин имеет многофазную кривую элиминации с периодом полувыведения около 9 ч (определено на графической технике). Объемозамещающий эффект препарата сохраняется не менее 5 ч. Показано, что 90–95% перелитого сукцинилированного жидкого желатина выделяется почками, а 5–10% кишечником. В экспериментах на животных продемонстрирована задержка препарата в ретикулоэндотелиальной системе в течение 24–48 ч. Фракции, которые непосредственно не выводятся, разлагаются путем протеолизиса. Этот процесс настолько эффективен, что нет явлений аккумуляции даже при почечной недостаточности. Назначаемая доза обычно определяется необходимостью создания адекватного кровообращения.

В качестве коллоидного плазмозамещающего препарата гелофузин используют для профилактики и лечения абсолютной и относительной гиповолемии, с целью гемодилюции, в системах экстракорпоральной циркуляции (аппарат сердце-легкие, искусственная почка), для профилактики возможного падения давления при проведении спинномозговой анестезии. При восполнении немассивной кровопотери дополнений специфических компонентов крови не требуется. В случае пре- или интраоперационного переливания гелофузина в количествах, превышающих 2000–3000 мл, рекомендуют контролировать белки сыворотки крови (особенно при наличии отека тканей). Даже в больших дозах (до 15 л в сутки при массивных переливаниях) гелофузин не оказывает действия на систему свертывания крови или функцию почек. Возможно одновременное переливание крови через ту же инфузионную систему.

Противопоказания: увеличенный объем плазмы (гиперволемия); данные анамнеза о гиперчувствительности к желатину. Данные об эмбриотоксическом действии гелофузина отсутствуют.

Препарат вводят внутривенно. Дозировка, скорость и продолжительность инфузии определяются индивидуально и зависят от пульса, уровня артериального давления, диуреза, состояния периферической микроциркуляции. При небольших кровопотерях либо с целью профилактики гиповолемии (гипотензии) достаточно перелить 500–1000 мл в течение 1–3 ч. При массивных кровопотерях, в случае необходимости, возможно переливание до 10–15 л раствора на протяжении 24 ч (при условии, что гематокрит не снизится до уровня менее 25%, а коагуляционные расстройства легко корригируются).

Венофундин – 6% препарат гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) в физиологическом растворе. ГЭК получают из амилопектина и определяют по молекулярной массе и степени замещения. Для венофундина средняя молекулярная масса ГЭК составляет 130 000 Да, а степень молярного замещения почти 0,42. По структуре ГЭК похож на гликоген, что объясняет его высокую толерантность и низкий риск развития анафилактоидной реакции. Венофундин является изоонкотическим раствором, т.е. внутрисосудистый объем плазмы крови при его инфузии увеличивается эквивалентно введенному объему. Продолжительность волемического эффекта зависит от степени молярного замещения и средней молекулярной массы. ГЭК подвергается продолжительному гидролизу, что приводит к образованию онкотически активных олиго- и полисахаридов с различной молекулярной массой, которые выделяются почками. Венофундин может снижать показатели гематокрита

вязкости плазмы крови. Волемический эффект в результате изоволемического введения венофундина продолжается как минимум 6 ч. Чем выше степень замещения молекулы, тем ниже скорость гидролиза. Около 50% препарата выводится с мочой на протяжении 24 ч. После однократного введения 1000 мл венофундина клиренс плазмы крови составляет 19 мл/мин. Период полувыведения из сыворотки крови составляет 12 ч.

Показания: профилактика и лечение гиповолемии и шока (вследствие кровотечения и травмы, послеоперационной потери крови, ожогов, сепсиса); острая нормоволемическая и терапевтическая гемодилюция.

Препарат предназначен для внутривенного введения взрослым и детям в возрасте старше 12 лет. Суточная доза и скорость введения зависят от объема потери крови и параметров гемодинамики. Первые 10–20 мл венофундина необходимо вводить медленно, не превышая 500 мл/ч (что соответствует 0,1 мл/кг в минуту), под постоянным наблюдением врача (возможность развития анафилактоидных реакций). Суточная доза и скорость введения раствора зависят от объема кровопотери, необходимости поддержки или восстановления гемодинамических параметров. Максимальная суточная доза венофундина не должна превышать 50 мл/кг массы тела, что соответствует в перерасчете на ГЭК 3 г/кг в сутки (около 3500 мл/сут при массе тела 70 кг). Максимальная скорость введения зависит от клинической картины. В период шока рекомендована скорость введения до 20 мл/кг в час, что соответствует 0,33 мл/кг в минуту (1,2 г/кг в час). В критической ситуации возможно быстрое введение 500 мл раствора (под давлением). При введении препарата под давлением в случае использования венофундина в пластиковых контейнерах весь воздух из контейнеров и системы для введения должен быть удален, чтобы предотвратить риск развития эмболии. Продолжительность терапии зависит от длительности и выраженности гиповолемии, гемодинамического эффекта терапии и уровня гемодилюции.

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата, отеки, включая отек легких, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность с олигурическим или анурическим синдромом, сенсибилизация к ГЭК, черепно-мозговое кровотечение, выраженные гипернатриемия и гиперхлоремия, гиперволемия, выраженная печеночная недостаточность.

В последние годы отмечен интерес к новому плазмозамещающему препарату тетраспан 6, состоящему из 6% гидроксиэтилкрахмала 130/0,42/6:1 в сбалансированном растворе электролитов.

Тетраспан 6 — изоонкотический, изотонический, изоионный раствор, полностью соответствующий составу плазмы. Препарат предотвращает изменение pH, развитие гиперхлоремии и уменьшение буферной емкости крови, потому что является раствором с оптимальными носителями резервной щелочности и низким содержанием ионов хлора. Тетраспан 6 не влияет на систему гемостаза, не оказывает отрицательного влияния на функцию почек. Суточная доза и скорость введения препарата зависят от величины кровопотери и параметров гемостаза. Максимальная разрешенная доза для взрослых 50 мл/кг массы тела. Продолжительность терапии зависит от длительности и выраженности гиповолемии, гемодинамического эффекта в результате проводимой терапии и уровня гемодилюции.

Парентеральное питание

На втором этапе с целью снижения катаболической реакции организма, восполнения энергетических затрат и обеспечения пластических процессов в инфузионную терапию включают среды для парентерального питания. Обязательные условия начала проведения парентерального питания и усвоения питательных веществ, вводимых парентерально:

- предварительное устранение гемодинамических расстройств;
- восполнение дефицита глобулярного объема, объема плазмы и ОЦК;
- ликвидация грубых расстройств КОС;
- улучшение реологических свойств крови;
- улучшение макро- и микроциркуляции.

Выбор препарата для парентерального питания должен соответствовать его основным задачам — водно-электролитному, энергетическому и пластическому обеспечению организма. Объем инфузионных сред и темп введения определяются вариантом парентерального питания (полное, частичное или смешанное), его предполагаемой длительностью, исходным метаболическим фоном, временем возникновения травмы (ранения, заболевания) и выраженностью нарушений гомеостаза (гипогидратация, гипокалиемия, гиперосмолярность, белково-энергетическая недостаточность, нарушение функций легких, печени, почек).

Парентеральное питание, как и обычное оральное, должно быть сбалансировано и по количеству, и по качеству ингредиентов, а также содержать азотсодержащие и энергетические вещества, электролиты, витамины. Весь набор нутриентов, необходимых для реализации

полного парентерального питания, можно представить двумя основными группами: источники энергии (углеводы, липиды) и пластический материал для синтеза белка (растворы аминокислот), вода, электролиты, витамины, микроэлементы. Вода и ряд электролитов, а также витаминов и микроэлементов относятся к разряду незаменимых веществ. Термин «незаменимые» применим к тем субстанциям, которые являются жизненно необходимыми и не синтезируются самим организмом или синтезируются в недостаточном количестве. Растворы кристаллических аминокислот — основной источник азота, пластического материала для синтеза белка.

Состав аминокислотных смесей оценивают по их биологической ценности и возможности поддержания аминокислотного гомеостаза. Биологическая ценность натурального белка определяется его способностью восполнить белковые потери организма. При этом минимально вводимый объем должен обеспечить положительный азотистый баланс.

Адекватность аминокислотных смесей (биологическую ценность) оценивают по наличию и соотношению в их составе заменимых и незаменимых аминокислот, количеству азота. Растворы аминокислот, основанные на схеме W.C. Rose, обычно содержат только 25% незаменимых аминокислот, что значительно снижает их биологическую ценность. С современных позиций оптимальными считают те синтетические аминокислотные смеси, которые содержат незаменимые и заменимые L-аминокислоты в тех же пропорциях, в каких они находятся в яичном белке. Значение биологической ценности выражается в процентах относительно состава цельного яичного белка (100%), что позволяет точно дифференцировать биологическую ценность аминокислотных смесей. Чем выше биологическая ценность препарата, тем больше его возможности обеспечить необходимый эндогенный синтез белка.

Показатель биологической ценности раствора аминокислот отражает способность препарата оказать влияние на азотистый баланс. Коррекция азотистого баланса и в первую очередь возможность устранения отрицательного азотистого баланса являются чрезвычайно важным обстоятельством для оценки эффективности ПП в интенсивной терапии критических состояний. Введение раствора аминокислот низкой биологической ценности и с недостаточным содержанием азота или неполноценным аминокислотным профилем будет поддерживать отрицательный азотистый баланс. Основным требованием, предъявляемым к современным растворам аминокислот, является обязательное содержание восьми незаменимых аминокислот, шести аминокислот (аланин, глицин, серин, пролин, глютаминовая и аспарагиновая

кислоты), синтезируемых в организме из углеводов, и четырех аминокислот (аргинин, гистидин, тирозин и цистеин), которые синтезируются в нем в недостаточном количестве. К основным показателям растворов аминокислот относят: содержание аминокислот не менее 5%, в том числе 30% незаменимых, при соотношении лейцина и изолейцина (LEU/ILE) около 1,6, соотношении незаменимых аминокислот и общего азота (Е/Т) около 3 при проведении П тяжелых больных и 1,4–1,8 при нутритивной недостаточности лег степени.

Кровь, плазма, альбумин не являются препаратами парентерального питания, поскольку гидролиз их белковых молекул в аминокислоты занимает более 24 сут.

Растворы аминокислот, применяемые для парентерального питания, подразделяют на стандартные и специальные. Стандартные растворы предназначены для взрослых больных. Специальные растворы включают: питательные смеси для парентерального питания детей, для больных с острой и хронической почечной недостаточностью, для пациентов с различными заболеваниями печени и для лечения печеночной энцефалопатии, препараты с высокой концентрацией разветвленных аминокислот — для парентерального питания больных в критических состояниях с выраженным синдромом гиперметаболизма (травма, сепсис, ожоги).

В настоящее время существует большое количество стандартных препаратов, сбалансированных по содержанию незаменимых и заменимых аминокислот. Состав стандартных растворов аминокислот приведен в табл. 42-1 и 42-2. Содержание восьми незаменимых аминокислот 35–45%.

Таблица 42-1. Характеристика основного состава стандартных растворов аминокислот

Показатель	Полиамин	Аминоплазмаль 10% Е	Аминостерил КЕ 10%	Вамин 14	Инфезол 40
Условный белок, г/л	70,6	100	100	84,4	39,4
Общий азот, г/л	11,3	16	16	13,5	6,3
Аминокислоты, г/л	80	100	100	85	40
Калий, ммоль/л	–	25	20	50	25
Натрий, ммоль/л	–	43	30	100	40,2
Хлор, ммоль/л	–	57	60	100	43,6
Сорбит, г/л	50	100	–	–	100
Осмолярность, мОсм/л	1190	1580	1048	1045	802

Таблица 42-2. Состав растворов аминокислот аминосол

Показатель	Аминосол 600	Аминосол 800	Аминосол КЕ
Концентрация аминокислот, %	5	10	5
Незаменимые аминокислоты, г/л	12,7	25,4	20,5
Заменимые аминокислоты, г/л	37,3	74,6	39,1
Общий азот, г/л	8,46	16,92	8,2
Углеводы (сорбит), г/л	100	100	150
Витамины B_2, B_5, B_6, PP	+	+	+
Электролиты	Na, K, Cl	Na, K, Cl	Na, K, Cl, Mg
Энергетическая ценность, ккал	600	800	800
Осмолярность, мОсм/л	1250	1695	1410

Из специальных растворов аминокислот направленного действия в лечении печеночной недостаточности применяют препараты типа гепасол А. Основные действующие вещества данного препарата — аргинин и яблочная кислота. Эти две субстанции обладают специфическим свойством связывать аммиак и фенолы, обусловливающие клинику печеночной комы. В связи с этим препарат показан при лечении гипераммониемии и печеночной комы. В его составе присутствуют только две аминокислоты, поэтому он не является средством для парентерального питания.

Количество вводимых аминокислот для восстановления белкового статуса определяется азотистым балансом. В послеоперационном периоде при умеренно выраженных нарушениях доза аминокислот составляет 0,8–1,5 г/кг в сутки, при тяжелых нарушениях, синдроме гиперметаболизма — 1,5–2 г/кг в сутки. Не менее важный для утилизации аминокислот и синтеза белка фактор времени — длительность введения растворов аминокислот. Оптимальной считают скорость введения до 0,1 г/кг в час.

Глюкоза — основной источник энергии и углеводов, а также необходимый компонент для синтеза белка в практике парентерального питания. В отсутствие энергетического обеспечения организм использует введенные или эндогенные аминокислоты в качестве источника энергии, а не для пластических целей. Усиление процессов глюконеогенеза и истощение запасов свободного гликогена являются характерным проявлением нарушения обмена углеводов при стрессе. В этих условиях недостаточное поступление глюкозы в еще большей степени усиливает глюконеогенез, который не экономичен и ведет к быстрой потере белка (из 100 г белка образуется 56 г глюкозы).

Глюкоза относится к одному из наиболее важных компонентов белкового метаболизма. Между обменом углеводов, аминокислот и липидов существует тесная взаимосвязь.

Доля глюкозы в энергоснабжении составляет 45–50%. Энергетическая ценность 1 г глюкозы 4,1 ккал. Обеспечение организма углеводами заметно снижает азотистые потери, а введение до 100 г глюкозы в сутки предупреждает развитие кетоза. В связи с этим глюкозу широко используют в практике парентерального питания как единственный источник небелковых калорий в виде 20–50% раствора. В настоящее время в программах парентерального питания рекомендуют применять 20–30% растворы глюкозы, строго контролировать ее содержание в крови, добавлять адекватные дозы экзогенного инсулина, не превышая суточную дозу 6 г/кг.

В последние годы подходы к применению больших объемов высококонцентрированных (>30%) растворов глюкозы изменились. Согласно данным литературы, рекомендуют применять растворы глюкозы с концентрацией не более чем 20–30%. Обусловлено это развитием при критических состояниях низкой толерантности к глюкозе в результате блокады выделения инсулина с возникновением выраженной гипергликемии, глюкозурии, гиперосмолярности. Также применение больших доз глюкозы в высококонцентрированных растворах чревато развитием как клинических, так и метаболических осложнений: изменением респираторного коэффициента, увеличением минутного объема дыхания (МОД), длительности ИВЛ, повышением активации липонеогенеза и жировой инфильтрации печени, гипергликемией с гиперосмолярным синдромом, гипогликемией в связи с передозировкой инсулина. Возможности 5 и 10% растворов глюкозы ограничены их низкой энергоемкостью и объемом инфузий (табл. 42-3). Помимо глюкозы, в качестве энергоносителя и источника углеводов используют фруктозу, сорбит и ксилит.

Таблица 42-3. Характеристика растворов глюкозы

Концентрация, %	Энергетическая ценность, ккал/л	Осмолярность, мОсм/л
5	170	250
10	340	500
20	680	1000
30	1700	2500

Суточная потребность в глюкозе зависит от величины энергетических затрат организма. Однако исходя из особенностей метаболических процессов при стрессе и возможных осложнений от введения избы-

точного количества глюкозы ее суточная доза не должна превышать 6–7 г/кг. В то же время эффективность глюкозы в парентеральном питании предполагает введение не менее 2–3 г/кг в сутки. В норме скорость утилизации глюкозы составляет 3 г/кг в час. При патологических состояниях, и в первую очередь при стрессе, скорость утилизации экзогенно поступившей глюкозы значительно снижается – до 1,8–2 г/кг в час. В связи с этим скорость ее введения не должна превышать 0,5 г/кг в час. Одновременно с глюкозой необходимо вводить инсулин, дозу которого рассчитывают для каждого конкретного больного в зависимости от гликемии. В среднем инсулин назначают из расчета 1 ЕД на 4–5 г сухой глюкозы. Следует учитывать, что в результате метаболического ответа на агрессию развивается гипергликемия, обусловленная увеличением эндогенной выработки глюкозы и толерантностью к инсулину. Кроме того, при стрессе снижено действие инсулина и его азотсберегающий эффект, хотя содержание инсулина в крови повышено. В этой ситуации необходим тщательный контроль за уровнем глюкозы в крови (каждые 4 ч), который не должен превышать 9–10 ммоль/л.

В качестве энергетического субстрата наиболее эффективными являются жировые эмульсии. Это связано с нерастворимостью жира в воде, что делает его осмотически неактивным, а также с высокой энергетической ценностью (1 г соответствует 9,3 ккал) и возможностью обеспечения организма незаменимыми жирными кислотами в малом объеме жидкости. Жировые эмульсии изоосмолярны (280–380 мОсм/л), что позволяет вводить их как в центральные, так и в периферические вены.

Жировые эмульсии применяются в практике парентерального питания более 40 лет. Первой жировой эмульсией был препарат интралипид, разработанный A. Wretlind в 1957 г. К I поколению жировых эмульсий относится и липовеноз. Основным компонентом этих эмульсий являются растительные масла в виде LCT. В 1985 г. начато клиническое применение второго поколения жировых эмульсий, содержащих LCT и MCT (MCT/LCT) в соотношении 50:50.

Липоплюс — III поколение жировых эмульсий, содержащих рыбий жир, источник омега-3-жирных кислот.

- Соотношение MCT/ЛСТ/ω-3 (рыбий жир) — 5/4/1.
- Сбалансированное соотношение ω-3/ω-6 — 1/3.
- Восстановление воспалительного гомеостаза (ослабление воспалительной реакции без ухудшения или даже с усилением сопротивляемости клетки).
- Снижение частоты инфекционных осложнений.

- Снижение риска возникновения органной недостаточности.
- Положительное воздействие на функцию легких.
- Уменьшение времени пребывания больных в палате интенсивной терапии.

Показания: парентеральное питание у взрослых, когда пероральное или энтеральное питание невозможно, недостаточно или противопоказано.

При наличии существенных нарушений переваривающей и всасывающей функций тонкой кишки во время проведения мероприятий по устранению проявлений синдрома кишечной недостаточности проводят парентеральное питание (табл. 42-4). По мере восстановления функций желудочно-кишечного тракта сначала осуществляется парентерально-энтеральное, а затем энтеральное питание. Парентеральное питание продолжают до тех пор, когда больной сможет получать 50–70% необходимых питательных веществ естественным или энтеральным путем. Парентеральное питание постепенно сокращают, чтобы низкая калорийность пищи стимулировала аппетит. В первую очередь уменьшают количество жировых эмульсий, так как они угнетают аппетит и эвакуаторную способность желудка в большей степени, чем глюкоза и аминокислоты. Кормление через тонкий назогастральный зонд может служить промежуточным этапом для постепенного перехода от парентерального питания к обычному.

Таблица 42-4. Рекомендуемые дозировки основных компонентов парентерального питания

Компонент	Доза, г/кг в сутки	Скорость введения, г/кг в час
Аминокислоты	До 2	До 0,1
Липиды	До 2	До 0,15
Глюкоза	6–7	До 0,5
Фруктоза, сорбит, ксилит	До 3	До 0,25

Современным жидким энтеральным питанием, включающим фармаконутриенты, считают нутрикомп ликвид. Он представляет собой готовые к использованию стандартные и специальные смеси для зондового и перорального применения. Высокая эффективность обусловлена полноценным сбалансированным составом, обогащенным современными фармаконутриентами (омега-3-жирные кислоты, глутамин).

- Безопасность для пациента обеспечивается готовой к употреблению жидкой формой, стандартизированным составом, эргономичной системой введения.

- Удобство в применении: экономит рабочее время медицинского персонала и исключает ошибки при использовании смеси.
- Б л шое разнообразие форм позволяет подобрать нужный проду : для конкретного больного в любой клинической ситуации.
- Не содержит лактозы, пурина, холестерина и генетически модифицированных продуктов.

Массивная кровопотеря часто приводит к недостаточности железа, при ней теряется 500 мг и более железа. Функциональный дефицит железа — состояние неспособности быстрой мобилизации железа для ускоренного темпа эритропоэза в костном мозге при достаточном запасе железа в организме. Железо как важный составляющий компонент гемоглобина, миоглобина и ряда ферментов играет важную роль в транспорте кислорода, в цикле окислительного метаболизма, а также принимает участие в росте клеток и их пролиферации, продукции и уничтожении кислородных радикалов, т.е. вносит свой вклад в иммунную защиту организма.

Большинству больных железодефицитной анемией показаны пероральные препараты железа. Однако после обширных оперативных вмешательств с массивной кровопотерей внутривенной терапии железом отдается предпочтение. Риск развития местных и системных побочных реакций ограничивает применение парентерального железа. В противоположность декстран-железу Fe(III)-гидроксид-сахарозный комплекс может служить альтернативой пероральной терапии железа при критических состояниях. Сахарозный комплекс железа быстро высвобождает железо, которое связывается с эндогенными белками (трансферрин, ферритин), что делает его доступным для ретикулоэндотелиальной системы печени, селезенки, костного мозга для эритропоэза. Параллельное переливание аминокислот ведет к увеличению синтеза трансферрина и образованию комплекса с железом.

Для коррекции постгеморрагической анемии и активизации эритропоэза введение железа целесообразно сочетать с эритропоэтином. Физиологический эритропоэтический ответ частично уменьшается после операции с массивной кровопотерей. Несмотря на то что при рандомизированных исследованиях не отмечалось достоверного повышения гематокрита, после лечения эритропоэтином больные нуждаются в меньшем количестве гемотрансфузий.

Современные технологии парентерального и энтерального питания, наряду с рациональной инфузионно-трансфузионной терапией, респираторной и инотропной поддержкой, являются неотъемлемой частью комплексной интенсивной терапии при острой кровопотере.

Глава 43

Программы аутотрансфузии в акушерстве

Исследования последних лет показали, что замещение кровопотери в акушерстве донорской кровью на 100% и более не имеет преимуществ, а, наоборот, способствует развитию длительной и выраженной анемии. В многочисленных исследованиях описаны отрицательные стороны трансфузии донорской крови. В консервированной крови накапливаются агрегаты тромбоцитов и лейкоцитов, нити фибрина и белковые преципитаты. Эти сгустки вместе с биологически активными веществами и свободными радикалами вызывают развитие симптомокомплекса, известного как «шоковое легкое». Повреждение капилляров и спазм легочных венул под воздействием гистамина приводит к отеку легких. Массивное переливание крови вызывает значительные и продолжительные изменения функционального состояния почек и печени. В ответ на поступление в кровоток веществ с тромбопластической активностью и разрушенных форменных элементов крови развивается ДВС-синдром.

Небезопасно и переливание свежезамороженной плазмы. З.С. Баркаган выделил следующие потенциальные осложнения при переливании больших количеств плазмы:

- засорение плазмы больной микросгустками, агрегатами клеток крови и их фрагментами, усили-

вающими блокаду микроциркуляции и дисфункцию органов-мишеней;

- циркуляция и фиксация в зоне микроциркуляции активированных лейкоцитов, секретирующих протеазы и другие биологически активные агенты (интерлейкины, тумор-некротизирующий фактор, эйкосаноиды), играющие важную роль в поддержании синдрома эндогенной интоксикации, развитии респираторного дистресс-синдрома взрослых, повышении тромбогенной активности эндотелия и нарушении метаболизма;
- нарастание содержания в плазме пациенток продуктов протеолиза;
- увеличение концентрации в плазме коагуляционно активных фосфолипидных матриц, поддерживающих гиперкоагуляцию даже на фоне интенсивной антикоагулянтной терапии;
- повышение уровня антиплазмина и тканевого активатора плазминогена.

На современном этапе развития клинической трансфузиологии отчетливо видна тенденция к неизбежной замене компонентов донорской крови на аутокровь. Известны следующие разновидности аутотрансфузий:

- предоперационная заготовка и переливание крови больного (цельной крови или ее компонентов);
- управляемая гемодилюция (нормо- и гиперволемическая);
- интраоперационная реинфузия крови (с отмыванием и без отмывания эритроцитов);
- сбор, обработка и переливание крови, скопившейся в полостях (грудной, брюшной и т.д.).

Предоперационная заготовка компонентов крови включает дозированный одно- или многократный забор крови или ее компонентов с последующим их хранением и переливанием во время операции.

Заготовка цельной крови у беременных распространения не получила, описаны отдельные сообщения на эту тему. Помимо отрицательного влияния на состояние женщины и плода, совершенно очевидно, что в заготовке цельной крови нет особой необходимости. При акушерских операциях организм женщины нуждается в возмещении факторов свертывания крови, фибриногена, антитромбина III, которые потребляются в результате попадания в кровяное русло тромбопластических веществ и развития субклинических проявлений ДВС-синдрома. Основным донатором факторов свертывания является свежезамороженная плазма, поэтому имеет смысл дробная заготовка аутоплазмы.

В ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» с 1992 г. осуществляется заготовка аутоплазмы у беременных методом прерывистого плазмафереза.

Показания к заготовке и хранению аутоплазмы

- Беременные группы высокого риска по развитию кровотечения.
- Беременные с высоким риском по развитию гемотрансфузионных осложнений.
- Беременные с редкими группами крови.
- Отказ пациентки от переливания донорских компонентов крови при отсутствии противопоказаний к аутодонации.

Противопоказания к заготовке аутоплазмы

- Анемия (Нв <90г/л, Ht <30%).
- Гипопротеинемия (общий белок <60 г/л).
- Изокоагуляция, не характерная сроку беременности.
- Заболевания крови (гемофилия, тромбоцитопения и др.).
- Тяжелая экстрагенитальная патология.
- Онкологические заболевания.
- Тромбозы.

Контроль за состоянием плода осуществляют методом кардиотокографии. Плазмовозмещение проводят сбалансированным кристаллоидным раствором и препаратами ГЭК в соотношении 2:1. Перспективно применение тетраспана 6, этот препарат полностью соответствует составу плазмы, являясь изоонкотическим, изотоническим и изоионным.

Заготовку аутоплазмы проводят в сроках 32–37 нед методом прерывистого плазмафереза однократно или двукратно с перерывом в 1 нед в условиях кабинета переливания крови или отделения гравитационной хирургии крови лечебного учреждения. За проведение процедуры отвечает врач, работающий в данных подразделениях лечебного учреждения.

Техника проведения плазмафереза

- Пункция локтевой вены.
- Введение плазмозамещающего раствора, количество которого определяется исходя из общего состояния женщины, уровня артериального давления, объема удаляемой плазмы и составляет 200–400 мл, и гепарина, который вводится внутривенно перед началом плазмафереза в дозе 2500 ЕД.
- Эксфузия крови в сдвоенные пластиковые контейнеры в объеме 450–500 мл.

- Введение коллоидного плазмозамещающего раствора (6% ГЭК) в объеме 500 мл.
- Отделение форменных элементов крови от плазмы в рефрижераторной центрифуге при мягком режиме центрифугирования при температуре 20 °С.
- Заготовка плазмы. Полученную плазму объемом 300–350 мл переводят в контейнер-спутник, форменные элементы крови разводят 100–150 мл физиологического раствора и реинфузируют. Стабилизацию крови осуществляют за счет гемоконсерванта типа ACD, находящегося в контейнере.

Полученная аутоплазма маркируется и сразу же подвергается замораживанию при температуре –35 °С в быстрозамораживателе, хранится при температуре –18 °С. В указанном режиме аутоплазма может храниться до 3 мес в специальном холодильнике для хранения аутоплазмы. Хранение аутоплазмы совместно с донорской свежезамороженной плазмой категорически запрещено.

Плазмоэксфузию регистрируют в журнале «Учета заготовки и переливания аутоплазмы», а в истории родов (амбулаторной карте) и обменной карте беременной делается отметка о заготовке аутоплазмы.

Во время родоразрешения аутоплазму размораживают при температуре –37 °С на водяной бане или в специальном размораживателе и переливают женщине.

Аутоплазмодонорство у беременных — эффективный метод кровесбережения при учете критериев заготовки и использования аутоплазмы на основе гемостазиологического мониторинга на всех этапах аутоплазмодонорства.

Трансфузия аутоплазмы, заготовленной у беременных на фоне физиологической гиперкоагуляции, во время родоразрешения способствует минимизации кровопотери за счет корригирующего влияния на состояние системы гемостаза при проявлениях хронического ДВС-синдрома, нарушениях механизмов адаптации системы гемостаза перед родами, приводящих к снижению коагуляционной активности крови.

При аутодонорском плазмаферезе у беременных не происходит достоверного снижения показателей гемоглобина, количества эритроцитов, гематокрита, уровня общего белка по сравнению с исходными значениями.

Аутодонорский плазмаферез у беременных способствует уменьшению процессов внутрисосудистого свертывания, стабилизации коагуляционного потенциала крови за счет снижения уровня фибриногена,

содержания высокомолекулярных растворимых фибрин-мономерных комплексов (РКМФ).

Аутоплазмодонорство не оказывает отрицательного влияния на состояние плода, о чем свидетельствуют результаты допплерометрии и кардиотокографии. По данным допплерометрии, у 6,7% беременных на фоне аутодонорского плазмафереза наблюдалась нормализация фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока.

Большие перспективы открывает методика криоконсервирования эритроцитов, которые могут храниться до 1 года, а при особых условиях до 5 лет. В этом случае создается банк аутокрови, которая может быть использована по мере надобности, т.е. у женщины до планируемой беременности забирают эритроциты, а во время родоразрешения при возникновении кровотечения их переливают. Однако распространения в нашей стране данная методика пока не получила по экономическим причинам: консервация и хранение крови в жидком азоте стоит дорого.

Управляемая гемодилюция была внедрена в клиническую практику в начале 1970-х годов. К этому времени было показано, что высокий предоперационный гематокрит повышает риск послеоперационных осложнений, особенно тромбоэмболических. Было установлено, что умеренная гемодилюция не только обеспечивает наличие аутокрови для реинфузии, но и приводит к снижению вязкости крови и улучшению органного кровотока. Доказано, что гематокрит на 30% обеспечивает идеальное соотношение между текучестью крови и ее кислородтранспортной функцией. Временное снижение количества циркулирующих эритроцитов компенсируется повышением сердечного выброса и ударного объема, что сопровождается улучшением микроциркуляции и органного кровотока.

Суть метода нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией заключается в дозированном разведении крови гемодилютантом, который снижает вязкость крови и периферическое сопротивление, обеспечивает полноценную кислородно-транспортную функцию крови с сохранением цитохимических структур эритроцитов, приводя к повышению сердечного выброса и ударного объема, что сопровождается улучшением микроциркуляции и органного кровотока. Принципиально важно, что проведение операции при пониженных цифрах гемоглобина и гематокрита уменьшает абсолютное количество теряемых в ходе операции эритроцитов. При снижении гематокрита до 25% с последующим возмещением кровопотери аутокровью предотвращается потеря половины эритроцитов. Также трансфузия заготовленной аутокрови в послеоперационном периоде способствует

восполнению глобулярного компонента крови, позволяет отказаться от применения донорских эритроцитов и, следовательно, избежать гемотрансфузионных и инфекционных осложнений.

Данная методика проста в исполнении, не требует специально обученного персонала и сложного оборудования и, что очень важно, экономически выгодна. Такие особенности позволяют рекомендовать ее для широкого применения в акушерские стационары любого уровня.

Показания для проведения нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией

- Абдоминальное родоразрешение у беременных группы риска по развитию кровотечения (предполагаемая кровопотеря более 20–35% объема циркулирующей крови): рубец на матке после предыдущих операций кесарево сечение, многоплодие, беременность после программы ЭКО и ПЭ, наличие хронической формы ДВС-синдрома, расширение объема операций, сочетанные показания к операции КС.
- Беременные с высоким риском по развитию гемотрансфузионных осложнений.
- Беременные с редкими группами крови.
- При отказе пациентки от переливания донорских компонентов крови.

Противопоказания

- Гипотония (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст., диастолическое АД ниже 60 мм рт.ст.).
- Анемия (Нв <90 г/л, Ht <30%).
- Тромбоцитопения (<150×10^9/л).
- Гипопротеинемия (общий белок <60 г/л, альбумин <35 г/л).
- Тяжелая экстрагенитальная патология (недостаточность кровообращения II–III степени, легочная недостаточность, тяжелая почечная патология, выраженная гипертензия, цирроз печени, эпилепсия).
- Преэклампсия тяжелой степени.
- Острые инфекционные заболевания.
- Онкологические заболевания.
- Заболевания крови.

Методика нормоволемической гемодилюции заключается в заготовке цельной крови пациентки непосредственно в операционной с последующей трансфузией изъятой крови в конце операции по достижению хирургического гемостаза.

Процедуру выполняют на операционном столе.

Предварительно через кубитальную вену вводят 250 мл 10% (6%) гидроксиэтилированного крахмала. Выбор 6 или 10% раствора ГЭК зависит от данных коагулограммы: при изокоагуляции и умеренной гиперкоагуляции предпочтение отдают 6% раствору, при выраженной гиперкоагуляции 10% раствору ГЭК.

Производят пункцию кубитальной вены и эксфузию крови в стандартные пластиковые контейнеры под постоянным контролем АД, ЧСС, гематокрита, ЦВД.

Объем извлекаемой крови рассчитывают по формуле D. Malcolm:

$$V=P\times(Ht_{o}-Ht_{к}),$$

где V — объем извлекаемой крови, мл; P — масса тела пациентки, кг (средний объем крови человека 70 мл/кг); Ht — гематокрит исходный, л/л; $Ht_{к}$ — гематокрит конечный, л/л.

По окончании эксфузии крови вводят еще 250 мл 10% (6%) ГЭК. Контейнеры с заготовленной аутокровью обязательно маркируют и хранят в операционной при комнатной температуре. В конце операции по достижении хирургического гемостаза проводят реинфузию заготовленной аутокрови.

Нормоволемическая гемодилюция с аутогемотрансфузией позволяет на время проведения операции улучшить объемные показатели кровотока, уменьшить сосудистый спазм. Повышенная капиллярная перфузия компенсирует снижение содержания кислорода в крови за счет увеличения количества эритроцитов, проходящих через сосуд в единицу времени. Разведение крови создает благоприятные условия для микроциркуляции, в частности в маточно-плацентарной зоне, и значительно улучшает реологические свойства крови за счет дезагрегации форменных элементов. Все изменения показателей центральной и периферической гемодинамики не выходят за пределы нормы и, по сути, отражают компенсаторно-приспособительные реакции организма, направленные на улучшение микроциркуляции и увеличение оксигенации тканей.

Показатели периферической крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты) отражают состояние гемодилюции, находятся в безопасных пределах и с учетом данных о наличии в крови трехкратного резерва кислородной емкости не представляют опасности для беременной и плода. Аутогемотрансфузия резервированной в начале операции крови позволяет полноценно восполнить значительную часть общей операционной кровопотери и приводит к быстрому восстановлению гематологических показателей. Перелитые

аутоэритроциты сразу же включаются в кровоток, а не депонируются, как донорская кровь.

Проведение нормоволемической гемодилюции не оказывает существенного влияния на показатели биохимического статуса. Поддержание нормоволемии во время операции растворами гидроксиэтилированного крахмала способствует стабильности показателей гомеостаза и электролитного баланса как во время операции, так и в послеоперационном периоде.

У женщин под влиянием нормоволемической гемодилюции происходит незначительное снижение коагуляционного потенциала крови, которое не представляет угрозы развития коагулопатического кровотечения. По окончании операции состояние гиперкоагуляции сохраняется. Это связано, во-первых, с трансфузией свежей аутокрови, во-вторых, с меньшим потреблением факторов свертывания за счет разведения при гемодилюции. В послеоперационном периоде состояние для системы гемостаза характерна умеренная гиперкоагуляция, свойственная для послеоперационного периода.

Анализ течения послеоперационного периода показал отсутствие осложнений у всех пациенток после применения метода нормоволемической гемодилюции. При проведении нормоволемической гемодилюции отсутствует анемизация новорожденного, так как при гемодилюции потребление кислорода плодом поддерживается на адекватном уровне за счет компенсаторного увеличения экскреции O_2, что доказывает безопасность для плода данного метода кровесбережения.

Нормоволемическая гемодилюция является одним из действенных методов профилактики гемотрансфузионных осложнений, поскольку, обеспечивая адекватное восполнение операционной кровопотери, уменьшает потребность в донорской крови и ее компонентах.

Последние годы ознаменовались появлением в акушерской практике принципиально нового метода аутотрансфузии — интраоперационной реинфузии крови. У метода интересная история. Возврат излившейся во время операции крови применяли еще в XIX в. В 1810 г. I. Blandell (Англия) провел серию экспериментов на собаках, а в 1818 г. внедрил метод в клиническую практику: кровь собирали в бутыли, фильтровали через марлю и возвращали больному. В 1914 г. эту методику применили при операции по поводу прервавшейся трубной беременности. В середине 1960-х годов появились аппараты, работающие с помощью роликовых насосов. До сих пор используют простые и экономичные системы для сбора крови не только во время операции,

но и после нее из дренируемых полостей. Однако в этом случае возникают проблемы, связанные с неотмыванием эритроцитов, переливанием свободного гемоглобина, тканевого детрита и прокоагулянтов, преимущественно тромбопластина. С появлением в 1970-х сепараторов крови начался новый этап в развитии реинфузии: появилась возможность отмывания собранных эритроцитов аппаратным способом.

Суть метода проста: кровь из операционной раны аспирируется с помощью стерильного насоса в специальную емкость, смешивается с антикоагулянтом, затем поступает в сепаратор, где во время вращения промывается физиологическим раствором, происходит гемоконцентрация и конечным продуктом является эритровзвесь с гематокритом порядка 60%.

Ряд зарубежных фирм выпускают аппараты для реинфузии, основанные на принципе сберегания эритроцитов («Cell-saver»). Все они отвечают следующим требованиям:

- одновременный сбор, измерение и обработка крови из полостей организма без создания помех в операционной ране;
- простота в работе;
- безопасность антикоагуляции;
- обеспенивание и фильтрация крови;
- малая травматизация элементов крови;
- возможность регуляции производительности;
- надежность, относительная дешевизна и компактность аппарата.

В России первая аппаратная реинфузия крови в акушерской практике произведена в ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» в 1994 г. За последующие годы накоплен достаточный опыт, определены показания и противопоказания для проведения реинфузии, разработана методика.

Согласно данным, срок жизни отмытых эритроцитов равен таковой обычных эритроцитов. Отмывание эритроцитов существенно снижает уровень свободного гемоглобина, уменьшая тем самым риск возможной нефротоксичности реинфузируемых аутоэритроцитов. Наши наблюдения показывают, что при тщательной аспирации уровень гемоглобина в послеоперационном периоде практически не меняется даже при массивных кровопотерях. В то же время улучшаются показатели гемостазиограммы, снижается риск тромбоэмболических осложнений.

Показатели кислородно-транспортной функции крови родильниц, которым производилась интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов,

значительно превышали аналогичные показатели родильниц, перенесших переливание донорских эритроцитов. Кислородный поток был выше на 24%, индекс кислородного потока на 21%, т.е. снабжение органов и тканей кислородом после реинфузии аутокрови значительно лучше, чем после гомологичной гемотрансфузии.

В процессе контактирования с воздухом происходит полная оксигенация излившейся крови, ее pH приближается к pH циркулирующей крови. Реинфузируемая кровь не депонируется, а наиболее полноценно включается в русло циркуляции, эффективнее нормализует ОЦК и для достижения адекватного гемодинамического эффекта ее требуется меньше, чем донорской крови даже малых сроков хранения.

Необходимо отметить, что наличие в брюшной полости жидкостей типа раствора фурацилина, небольших количеств спирта, йода, других антисептиков, содержимого кист, кистом не является противопоказанием к реинфузии, ибо эти вещества будут вымыты во время промывания при высокой скорости вращения. Абсолютным противопоказанием к реинфузии служит наличие в брюшной полости кишечного содержимого, гноя. Относительным противопоказанием является наличие у больной злокачественного новообразования (существуют противоположные мнения, исследования продолжаются).

Во время операции кесарева сечения необходимо помнить о наличии тромбопластических субстанций в околоплодных водах и возможности их переноса в сосудистое русло пациентки. Поэтому в некоторых случаях перед операцией у беременной целесообразно произвести амниотомию, использовать второй насос непосредственно после извлечения плода для аспирации околоплодных вод, сыровидной смазки и мекония. После этого можно пользоваться насосом для сбора и реинфузии. Также в конструкции аппарата предусмотрен особый режим высококачественой отмывки большим количеством раствора, делающий процедуру безопасной в акушерстве.

Доказательством безопасности применения реинфузии в акушерстве могут служить представленные ниже результаты электронно-микроскопического исследования получаемой суспензии эритроцитов. Реинфузируемая жидкость представляет собой практически на 100% чистую суспензию эритроцитов. Отсутствуют иные форменные элементы крови, а также макромолекулярные компоненты плазмы между клетками. Популяция эритроцитов однородна по форме клеток, состоянию клеточной мембраны и ультраструктуре матрикса цитоплазмы. Практически не наблюдаются клетки, образующие между собой плотные контакты и вследствие этого — агрегаты

эритроцитов. Форма эритроцитов типична для нормы и представляет собой двояковогнутые диски, ограниченные целостной внешней цитоплазматической мембраной на всем протяжении клетки. Эритроциты неправильной формы с выростами и шиповидными образованиями практически не наблюдаются. Матрикс цитоплазмы эритроцитов состоит из равномерно распределенных по объему клетки ультрамикрофибрилл гемоглобина, характерных для нормальных эритроцитов.

Результаты ультрацитохимического определения активности АМФазы и АТФазы в эритросуспензиях подтверждают полученные данные ультраструктурного анализа эритроцитов. Эритроциты обладают хорошо выраженной нуклеозидфосфатной активностью, что свидетельствует о нормальном функциональном состоянии клеток и прежде всего об активном состоянии внешней цитоплазматической мембраны эритроцитов, которая определяет метаболическую и транспортную функции клеток. Хорошо выражена активность ферментов АМФазы и АТФазы, которые контролируют потоки метаболитов через мембрану эритроцитов, преимущественно с внешней стороны мембраны. Активность АТФазы, кроме того, выявляется в матриксе цитоплазмы, что свидетельствует о нормальном уровне метаболических процессов, очевидно, связанных с дыхательной функцией эритроцитов.

Можно констатировать, что данный метод получения суспензии перфузионных эритроцитов характеризуется хорошими технологическими качествами и, вероятно, происходит очистка суспензии от аномальных эритроцитов, которые обычно наблюдаются в цельной крови. Помимо нормальной структуры, эритроциты обладают достаточными функциональными свойствами, делающими их способными к полноценному функционированию после реинфузии.

Определены следующие показания к проведению интраоперационной реинфузии крови в акушерстве: предлежание и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, врожденные и приобретенные дефекты системы гемостаза, многоплодная беременность, спаечный процесс в брюшной полости, варикозное расширение вен матки, гемангиомы органов малого таза, миома, аномалии развития матки, разрыв матки, расширение объема оперативного вмешательства.

К настоящему времени клиническая эффективность метода изучена более чем у 2000 женщин, родоразрешенных в ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова», которым во время операции кесарева сечения с целью

возмещения кровопотери аутоэритроцитами проводилась интраоперационная реинфузия.

При сравнении уровней гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов в послеоперационном периоде выявлено, что при использовании интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов к 1-м суткам послеоперационного периода происходит достоверное увеличение данных показателей.

Анализ течения послеродового периода у пациенток показал, что наиболее частым осложнением была анемия легкой и средней степени. Применение интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов позволило за счет отказа от трансфузий донорских эритроцитов в 3 раза сократить количество инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде. Анализ продолжительности пребывания пациенток в стационаре показал, что в среднем послеоперационный койко-день составил 8,2±0,2, что в 1,5 раза ниже, чем у пациенток, которым данный метод не использовался. Следовательно, применение интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов позволяет минимизировать использование донорских компонентов крови при кровопотере любого объема и избежать синдрома массивной гемотрансфузии, а также значительно улучшает течение послеоперационного периода и сокращает сроки пребывания больных в стационаре.

Высокая эффективность, простота выполнения, отсутствие осложнений открывают методам аутодонорства широкие перспективы в акушерстве. Заготовка аутоплазмы должна стать обычной процедурой в родильных стационарах для беременных группы высокого риска по кровотечению, всех женщин, которым предстоит плановое кесарево сечение. Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов также должна получить распространение в крупных родовспомогательных учреждениях.

Глава 44

Перспективы использования рекомбинантного активированного фактора VII

Рекомбинантный активированный фактор VII в последние годы рассматривают в качестве нового метода лечения при угрожающих жизни послеродовых кровотечениях, иногда независимо от стандартной терапии. Принципиально важно, что при использовании рекомбинантного активированного фактора VII можно не только спасти жизнь женщины, но и предотвратить гистерэктомию и сохранить репродуктивную функцию. Однако уровень доказательности данных по использованию рекомбинантного активированного фактора VII при послеродовых кровотечениях ограничивается обзорами и описаниями отдельных случаев в нерандомизированных исследованиях. Для того чтобы рекомендовать применение рекомбинантного активированного фактора VII в широкой акушерской практике, необходимо опираться на результаты рандомизированных контролируемых исследований, в том числе на качественные систематические обзоры. Что касается использования рекомбинантного активированного фактора VII при неакушерских кровотечениях, то уже опубликован ряд заслуживающих внимание клинических рекомендаций.

Анализ литературы позволяет определить роль рекомбинантного активированного фактора VII в лечении массивной акушерской кровопотери следующим образом.

Применение рекомбинантного активированного фактора VII при послеродовых кровотечениях четко не регламентировано, и любое решение по его использованию в экстренной ситуации остается исключительно в ведении клинициста.

С целью снижения частоты критических кровотечений до начала использования рекомбинантного активированного фактора VII необходимо проведение соответствующих вмешательств:

- стабилизация гемодинамики;
- предупреждение и ликвидация гипотермии;
- предотвращение ацидоза и в случае продолжения кровотечения оценка уровня ионизированного кальция и газового состава крови;
- своевременное выявление коагулопатии — определение основных параметров системы гемостаза в зависимости от имеющихся возможностей.

Необходимо проведение первоочередных акушерских вмешательств, к которым относят введение утеротонических средств, массаж матки, осмотр родовых путей под адекватной анестезией и восстановление целостности тканей.

Дальнейшее ведение следует осуществлять при взаимодействии со специалистом трансфузиологом, при его отсутствии акушеру необходимо следовать местному протоколу действий при массивном акушерском кровотечении.

Необходимо проводить соответствующие хирургические и (или) радиологические вмешательства исходя из имеющегося опыта и возможностей, включающие наложение швов по В-Линчу, перевязку внутренних подзвдошных или маточных артерий, эмболизацию маточных артерий.

При продолжающемся кровотечении и отсутствии эффекта от проводимых действий осуществляют коррекцию коагулопатии трансфузией свежезамороженной плазмы, введением ингибиторов фибринолиза (транексам), при отсутсивии эффекта повторяют введение свежезамороженной плазмы, при необходимости тромбоцитарной массы и криопреципитата (VIII фактор). Назначают препараты кальция в соответствующем режиме. В случае когда весь арсенал хирургических и нехирургических процедур по остановке активного кровотечения исчерпан и кровотечение продолжается на фоне проведенной трансфузии

свежезамороженной плазмы 15–30 мл/кг и введения транексамовой кислоты, до этапа проведения гистерэктомии может быть рассмотрено назначение РАФ VII из расчета 90 мкг/кг рекомбинантного активированного фактора VII однократно болюсно в течение 3–5 мин. В случае отсутствия эффекта при введении рекомбинантного активированного фактора VII и продолжения кровотечения спустя 20 мин следует провести контроль соблюдения условий температурного режима, ацидоза, уровня кальция сыворотки, тромбоцитов и фибриногена, назначают вторую дозу рекомбинантного активированного фактора VII (90 мкг/кг). В акушерских стационарах, где отсутствует возможность проведения перевязки или эмболизации маточных артерий, введение рекомбинантного активированного фактора VII может быть выполнено вместо этих процедур. При сохраняющемся кровотечении после введения двух доз рекомбинантного активированного фактора VII выполняют гистерэктомию.

Следовательно, выполнение гистерэктомии при лечении массивной акушерской кровопотери обосновано лишь после проведения всех хирургических и нехирургических гемостатических процедур, введения 15–30 мл/кг свежезамороженной плазмы, транексамовой кислоты 15–30 мг/кг, 90 мкг/кг рекомбинантного активированного фактора VII болюсно, через 20 мин добавлена и вторая доза. Вместе с тем акушеры должны понимать, что в некоторых ситуациях гистерэктомию необходимо выполнить на более ранних этапах, нежели в приведенных рекомендациях. Рекомбинантный фактор VII следует вводить только тогда, когда врач считает, что риск критического кровотечения превосходит потенциальные опасности от его применения.

Глава 45

Анестезиологическое пособие при геморрагическом шоке

Интенсивная терапия при геморрагическом шоке в стадии компенсации

Мероприятия первой очереди

Манипуляции.

- Катетеризация центральной вены.
- Ингаляция увлажненного кислорода.
- Контроль диуреза.
- Ручное обследование полости матки, наложение клемм по Генкелю, введение утеротонических средств (окситоцин, метилэргометрин) для остановки кровотечения.
- Развертывание операционной.

Исследования

Обязательные.

- Эритроциты, Hb, Ht, тромбоциты, фибриноген.
- Диурез.
- ЦВД.

При стабилизации состояния.
- Рентгенография легких.
- ЭКГ.
- КОС и газы крови.

Медикаментозная терапия
- Восполнение ОЦК: сбалансированные кристаллоидные растворы, препараты гидроксиэтилированнного крахмала 130/0,42; ГЭК 130/0,42 в сбалансированном растворе электролитов, препараты модифицированного желатина (гелофузин*).
- Восполнение кислородной емкости крови: эритроцитарная масса (взвесь) до 3 сут хранения. Основная задача — обеспечение адекватного транспорта и потребления кислорода.
- При неэффективной гемодинамике нормальные показатели гемоглобина не свидетельствуют о нормальном потреблении кислорода и оксигенации тканей.
- Ингибиторы фибринолиза (препараты транексамовой кислоты).
- Мембраностабилизаторы: преднизолон до 300 мг.
- Стимуляция диуреза и профилактика ОПН: тетраспан 6*, лазикс* дробно до 200 мг при явлениях олигоанурии, эуфиллин по 240 мг.
- Антигистаминные препараты.

Показания к ИВЛ при геморрагическом шоке:
- кровопотеря более 30 мл/кг;
- коагулопатическое кровотечение;
- артериальная гипотония более 30 мин;
- повторные операции по поводу остановки кровотечения;
- при сочетании с преэклампсией (продленная ИВЛ при кровопотере более 15 мл/кг);
- сочетание с шоком другого типа (анафилактический, кардиогенный, гемотрансфузионнный, септический).

С первых минут ИВЛ проводится малыми объемами (можно ВЧ ИВЛ) с соотношением вдоха и выдоха 1:2, 1:3, 1:4, с использованием ПДКВ до 8 см водного столба. В дальнейшем параметры вентиляции корригируют в зависимости от показателей газов крови и гемодинамики.

Продолжительность ИВЛ определяется эффективностью остановки кровотечения, восстановлением кислородной емкости крови (гемоглобин более 90 г/л), стабилизацией гемодинамики и достаточным темпом диуреза. Должны отсутствовать гипоксемия и рентгенологические признаки РДСВ.

Интенсивная терапия при геморрагическом шоке в стадии декомпенсации

Мероприятия первой очереди

Манипуляции.

- Катетеризация двух или трех вен (центральной и венесекция). Возможно использование внутрикостного доступа.
- Развертывание операционной.
- Вызов доноров.
- Перевод на ИВЛ.
- Контроль диуреза.
- Ручное обследование полости матки, наложение клемм по Генкелю, введение утеротонических средств (окситоцин, метилэргометрин) для остановки кровотечения.

Преимущества внутрикостного доступа EZ-IO®:

- легко использовать у детей и взрослых;
- установка сосудистого доступа у любого пациента менее чем за 10 с;
- стабильность и безопасность при транспортировке;
- скорость инфузии препаратов эквивалента центральному венозному доступу, даже у пациентов при СЛР;
- относительно безболезненная установка, эквивалентно установке периферического внутривенного доступа без местной анестезии, что позволяет использовать устройство у беспокойных пациентов;
- через внутрикостный катетер возможна инфузия любых препаратов, жидкостей или компонентов крови;
- снижение времени нахождения на месте происшествия.

Показания к использованию EZ-IO®:

- остановка сердечной деятельности;
- серьезные травмы;
- необходимость быстрой интубации или седации для стабилизации состояния.

В случае трудностей при установке периферического доступа установка центрального катетера не показана больным с сахарным диабетом, пациентам с ожогами, пациентам, злоупотребляющим внутривенным введением препаратов, при серповидноклеточной анемии, ожирении, онкологических заболеваниях, дегидратации.

Обследование

Обязательное.

- Эритроциты, Hb, Ht, тромбоциты, фибриноген.
- Диурез.
- ЦВД.

При стабилизации состояния.

- Рентгенография легких.
- ЭКГ.
- КОС и газы крови.

Мониторинг

- Неинвазивное или инвазивное измерение АД.
- ЧСС.
- Пульсоксиметрия.
- ДЗЛА.
- ЭКГ.

Медикаментозная терапия

- Восполнение ОЦК: сбалансированные кристаллоидные растворы, препараты гидроксиэтилированного крахмала 130/0,42; ГЭК 130/0,42 в сбалансированном растворе электролитов, препараты модифицированного желатина (гелофузин). Общий объем инфузионной терапии до 300% от кровопотери при условии адекватного диуреза.
- Подключение вазопрессоров при систолическом АД менее 70 мм рт.ст. (допмин по 10–15 мкг/кг в минуту, адреналин). Подъем АД должен быть не выше 100–110/70 мм рт.ст.
- Восстановление адекватной кислородной емкости крови и потребления кислорода (см. выше).
- Ингибиторы фибринолиза (препараты транексамовой кислоты).
- Мембраностабилизаторы: преднизолон до 300 мг. Мембраностабилизаторы необходимо вводить до восстановления перфузии органов и тканей.
- Стимуляция диуреза: восполнение ОЦК, маннитол, лазикс дробно до 200 мг при явлениях олигоанурии в/в, эуфиллин по 240 мг.
- При присоединении коагулопатического кровотечения — см. коррекцию острой коагулопатии.

Анестезия при геморрагическом шоке

Подготовка: См. терапия геморрагического шока. Минимальная продолжительность ввиду наличия источника кровотечения. При выраженной артериальной гипотонии (АД сист. <70 мм рт.ст.) — подключение допмина до 10–15 мкг/кг в минуту до восполнения ОЦК.

Абсолютно противопоказано применение фторотана и высоких доз барбитуратов!

Премедикация: преднизолон по 60–90 мг, атропин (метацин) по 0,5–0,7 мг при отсутствии выраженной тахикардии, димедрол по 10–20 мг.

Индукция: тиопентал натрия, калипсол в дозе 1,2–2 мг/кг.

Миоплегия при интубации трахеи: сукцинилхолин, рокурония бромид.

Поддержание анестезии после извлечения плода: калипсол, фентанил по 100–200 мкг, бензодиазепины, закись азота.

Релаксант: деполяризующие (листенон, дитилин), недеполяризующие (рокурония бромид).

Терапия: см. медикаментозную терапию геморрагического шока. Кровопотеря должна быть восполнена на операционном столе.

Дальнейшая тактика: восполнение кровопотери на операционном столе и только при стабильной гемодинамике — транспортировка в палату ИТ.

Положительный эффект.

- Остановлено кровотечение.
- Систолическое АД не менее 100 мм рт.ст.
- Нет нарушений ритма сердца.
- Отсутствует цианоз.
- Эритроциты не менее 2×10^{12}.
- Гемоглобин не менее 70 г/л.
- Гематокрит не менее 25%.
- Время свертывания крови не более 10 мин.
- Количество тромбоцитов не менее 70×10^{9}.
- Фибриноген не менее 1,5 г/л.
- Нормо- или гиперкоагуляция на тромбоэластограмме.
- Диурез не менее 30 мл/ч.

Дальнейшая тактика

Манипуляции.

- ИВЛ до достижения указанных выше критериев, но не менее 3–4 ч в режиме ПДКВ (+5 см вод.ст.). Это время используют для стабилизации гемодинамики, восполнения кислородной емкости

крови, стимуляции диуреза. Можно проводить вспомогательный режим ИВЛ.

- Уход за верхними дыхательными путями (ингаляции, удаление мокроты, перкуссионный массаж грудной клетки).
- Трахеостомия и фибробронхоскопия при продолжении ИВЛ более 3 сут.
- Стимуляция моторики ЖКТ.
- Зондовое питание (изокал).
- Эластическое бинтование нижних конечностей.

Обследование

Обязательное.

- Общий анализ крови и мочи.
- Система гемостаза (тромбоциты, фибриноген, ПТИ, время свертывания, тесты паракоагуляции).
- Электролиты плазмы (возможно сохранение гипокалиемии).

При продленной ИВЛ.

- КОС и газы крови.
- Рентгенография легких.

Медикаментозная терапия

- Мембраностабилизаторы.
- Бронхолитики: эуфиллин в дозе 240–480 мг, но-шпа в дозе 2 мл.
- Профилактика тромбоэмболических осложнений: ранняя мобилизация или лечебная физкультура, эластическое бинтование нижних конечностей, умеренная гемодилюция, гематокрит в пределах 25–35%, подкожно гепарин и дезагреганты, активаторы фибринолиза: никотиновая кислота и компламин.
- Гепарин или низкомолекулярные гепарины.
- Дезагреганты: трентал до 1000 мг, курантил по 40 мг.
- Антигистаминные препараты.
- Инфузионная терапия в объеме 30–40 мл/кг в сутки: сбалансированные кристаллоидные растворы, препараты гидроксиэтилированнного крахмала 130/0,42; ГЭК 130/0,42 в сбалансированном растворе электролитов на фоне адекватного диуреза. При сочетании преэклампсии тяжелой степени и геморрагического шока требуется чрезвычайная осторожность при планировании инфузионной терапии. После стабилизации основных параметров гомеостаза возможно резкое сокращение объема инфузионной терапии в 1–2-е сутки после операции. Пренебрежение этим

правилом способствует развитию и прогрессированию интерстициального отека легких с переходом в пневмонию, что сопровождается летальностью до 70%. В связи с этим нами используется комбинация препаратов ГЭК 130/0,42 со сбалансированными кристаллоидными растворами в соотношении 1:1. Темп инфузии не более 40–45 мл/ч, или 1 мл/кг в час (максимальный болюс 80 мл/ч). Появление уже готового 6% ГЭК 130/0,42/6:1 в сбалансированном растворе электролитов (тетраспан 6) значительно облегчает задачу.

- Антибактериальная терапия.
- Коррекция анемии эритроцитарной массой до 3 сут хранения и отмытыми замороженными эритроцитами.
- Витамины группы В.
- Ингибиторы синтеза тромбоксана: аспирин по 200 мг, никотиновая кислота по 30 мг, компламин по 900 мг (указаны суточные дозы).
- Профилактика развития стрессовых язв и желудочно-кишечного кровотечения: альмагель, фамотидин, циметидин, де-нол, облепиховое масло, омепразол.

Наиболее распространенные ошибки

- Недооценка тяжести геморрагического шока при его сочетании с тяжелой преэклампсией: нивелируется снижение артериального давления как основного показателя тяжести шока.
- Недооценка тяжести суммирования патогенетических механизмов геморрагического шока и тяжелой преэклампсии: на фоне преэклампсии переход в стадию декомпенсации и полиорганной недостаточности происходит чрезвычайно быстро.
- Отсутствие адекватного восполнения кислородной емкости крови переливанием больших объемов несбалансированных кристаллоидных растворов в течение 2–3 сут.
- Отсутствие достаточного внимания своевременной стимуляции диуреза при помощи салуретиков, что позволяет дифференцировать преренальную форму олигурии от ренальной.

Определение лактата цельной крови — ценная методика для прогноза и распределения терапии при очевидном или скрытом шоке. Повышение лактата более 4 мМ/л даже при нормальных жизненных показателях обычно указывает на тяжелую гипоперфузию или печеночную недостаточность.

Хотя несколько клинических симптомов могут привести к незначительной гиперлактатемии (2,5–4 мМ/л), данный показатель все равно остается важным прогностическим фактором и не должен оставаться без тщательной оценки. У шоковых пациентов нормализация уровня лактата является хорошим прогностическим признаком.

Медикаментозная терапия

Катехоламины

Способность препаратов этой группы угнетать маточный кровоток, снижать сократимость матки, провоцировать развитие ДВС-синдрома, усугублять нарушения микроциркуляции заставляет крайне осторожно подходить к их использованию в акушерской практике. Но бывают такие моменты, когда у врача просто нет другой альтернативы. К введению катехоламинов следует прибегать в следующих случаях:

- в качестве временной, «аварийной» меры для поддержания АД и сердечного выброса на критическом уровне, когда терапия плазмозамещающими растворами неэффективна;
- при развитии сердечной недостаточности со значительным снижением артериального давления;
- при резко возникшей вазодилатации, что обычно рассматривается как проявление реперфузионного синдрома;
- при проведении реанимационных мероприятий.

Чаще других препаратов используют допамин (по 1–20 мкг/кг в минуту). При его неэффективности прибегают, в зависимости от конкретной ситуации, к введению адреналина (по 0,15–0,3 мкг/кг в минуту) или норадреналина (по 0,1–0,3 мкг/кг в минуту).

Глюкокортикоиды

Эффективность назначения глюкокортикоидов объективно не доказана, однако их продолжают использовать по следующим соображениям:

- способны восстанавливать тонус артериол;
- уменьшать степень реперфузионных и гипоксических повреждений клеток;
- вызывают апоптоз (гибель без разрушения мембраны) эозинофилов, что уменьшает риск развития синдрома острого легочного повреждения;
- уменьшают степень иммунологических реакций (воздействуя на все три фазы воспаления) при переливании крови от разных доноров.

Для реализации по крайней мере первых двух пунктов этого перечня необходимы высокие дозы глюкокортикоидов (порядка 30 мг на 1 кг массы тела больного в расчете на метилпреднизолон), да и то при условии, что они будут введены в ближайший час после развития гипотонии.

Если объем кровопотери превышает 30% ОЦК (гипотония в положении лежа) кровотечение продолжается, больная должна быть доставлена в операционную и переведена на управляемое дыхание. Это позволит получить гарантированную вентиляцию и оксигенацию легких, что служит профилактикой СОЛП, полиорганной недостаточности, а следовательно, и ДВС-синдрома; уменьшить метаболические потребности организма за счет уменьшения цены дыхания в условиях сниженного транспорта кислорода (анемия, гиповолемия), в случае необходимости начать хирургическое вмешательство в максимально короткий срок.

Существует небольшая тонкость: интубация трахеи, вводная анестезия, повышение внутригрудного давления во время ИВЛ могут еще больше снизить АД, а в тяжелых случаях вызвать остановку сердечной деятельности. Поэтому перед указанными манипуляциями следует путем быстрой инфузии растворов повысить АД сист. как минимум до 80–90 мм рт.ст.

Экстубацию проводят при стойком улучшении общего состояния, прекращении кровотечения, стабилизации АД, адекватной вентиляции.

Глава 46

Лечебная тактика при акушерских кровотечениях

Целесообразно подробно остановиться на лечебной тактике при акушерских кровотечениях в зависимости от нозологии.

Предлежание плаценты

Предлежание плаценты (placenta praevia) — расположение плаценты в нижнем сегменте матки в области внутреннего зева или на 3 см выше при доношенной беременности по данным УЗИ. При предлежании плацента находится на пути рождающегося плода.

Классификация

- Полное предлежание — плацента полностью перекрывает внутренний зев.
- Неполное (частичное) предлежание — внутренний зев перекрыт частично или плацента нижним краем доходит до него (диагноз устанавливается в родах).

Диагностика

Жалобы на кровотечение из половых путей (независимо от интенсивности), ухудшение самочувствия, изменения состояния плода (при значительной кровопотере).

В анамнезе указания на наличие воспалительных процессов половой системы, значительное количество

родов и абортов, особенно при развитии послеродовых или послеоперационных эндометритов; наличие рубцов на матке после КС или консервативной миомэктомии, нарушения менструального цикла, курение. Диагноз предлежания плаценты может быть уже установлен до начала кровотечения (по данным результатов УЗИ, обменной карты и других документов).

Особенности клинических проявлений

Кровотечение из половых путей возникает внезапно среди полного здоровья, чаще в конце II–III триместра или с появлением первых схваток. Соответственно кровопотере возможны симптомы геморрагического шока. Вытекающая из половых путей кровь ярко-алого цвета. Кровотечение не сопровождается болевыми ощущениями, нередко рецидивирует, приводя к анемии беременных. Появляются признаки нарушения состояния плода в зависимости от объема кровопотери.

Особенности данных объективного обследования

Для предлежания плаценты характерно неустойчивое и неправильное положение плода, высокое стояние его предлежащей части. При осмотре шейки матки при помощи зеркал из цервикального канала выделяется яркая кровь.

При предлежании плаценты влагалищное исследование проводить противопоказано, так как может произойти отслойка плаценты, усиливающая кровотечение. NB: При отсутствии возможности УЗИ влагалищное исследование осуществляют крайне осторожно в стационаре и при развернутой операционной, позволяющей экстренно произвести КС в случае появления обильных кровяных выделений. При исследовании пальпируют губчатую ткань между предлежащей частью и пальцами акушера, при закрытой шейке матки ощущают тестоватость сводов.

Данные инструментальных исследований

- УЗИ. Наиболее точным методом является трансвагинальная эхография. Кроме локализации плаценты, необходимо исследовать вероятность нарушения прикрепления плаценты (*placenta accreta*), которое чаще сочетается с предлежанием плаценты, чем с нормальным ее расположением.
- Кардиотокография (при пролонгировании беременности).
- Допплерометрия (при пролонгировании беременности).

Лечение

При обильном и продолжающемся кровотечении, нарушении состояния матери и плода показано экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения независимо от срока беременности по жизненным показаниям со стороны матери.

При кровотечении в сроке беременности более 34 нед выполняют экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения независимо от величины кровопотери.

В исключительных случаях, при неполном предлежании плаценты и кровотечении на фоне активной родовой деятельности и невозможности обеспечить своевременную транспортировку в стационар, возможно ведение родов через естественные родовые пути с предварительной амниотомией в целях уменьшения или прекращения кровотечения.

В сроке беременности до 34 нед при остановившемся незначительном кровотечении (в сумме до 80 мл, прекратившихся кровянистых выделениях), отсутствии нарушений состояния матери и плода по данным клинических и лабораторно-инструментальных исследований (в том числе УЗИ, допплерометрии, КТГ в динамике), отсутствии изменений в показателях анализов крови, коагулограммы (в динамике) возможно пролонгирование беременности в условиях стационара с проведением токолитической, спазмолитической, гемостатической, антианемической терапии и профилактики дистресс-синдрома новорожденного.

После кесарева сечения при продолжающемся в связи с гипотонией матки кровотечении производят временное клеммирование маточных и овариальных сосудов, перевязку внутренних подвздошных артерий, наложение гемостатических компрессионных швов на матку, эмболизацию маточных артерий, ампутацию или экстирпацию (предпочтительно) матки. Последовательность применения хирургических методов остановки кровотечения может изменяться в зависимости от наличия профильных специалистов и специального оборудования.

Кровотечение, вызванное предлежанием плацентарных сосудов (vasa previa), имеет сходную с предлежанием плаценты клиническую картину, но сопровождается быстро прогрессирующим нарушением состояния плода. Тактика — экстренное родоразрешение доступным методом для сохранения жизни плода.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

Преждевременная отслойка плаценты — отслойка плаценты до рождения плода (во время беременности, в I и II периодах родов).

Классификация

В зависимости от площади выделяют полную и неполную отслойку плаценты. При неполной отслойке плаценты от маточной стенки отслаивается часть ее, при полной — вся плацента. Неполная ПОНРП может быть краевой, когда отслаивается край плаценты, или центральной — соответственно центральная часть. Неполная отслойка плаценты может быть прогрессирующей и непрогрессирующей.

Диагностика

Жалобы на кровотечение из половых путей (необязательно), боли в области матки (могут быть незначительными), ухудшение самочувствия, изменения поведения плода (не обязательно сопоставимы с величиной наружной кровопотери).

В анамнезе указания на наличие до беременности воспалительных (аутоиммунных) процессов в эндометрии, во время беременности сосудистой экстрагенитальной патологии (АГ, гломерулонефрит); эндокринопатии (диабет); аутоиммунных состояний (АФС, системная красная волчанка); преэклампсии; инфекционно-аллергических васкулитов; генетических дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозам. В родах: стремительное излитие околоплодных вод при многоводии; гиперстимуляция матки окситоцином; рождение первого плода при многоплодии; короткость пуповины; запоздалый разрыв плодного пузыря. Реже встречается насильственная отслойка плаценты в результате падения и травмы, наружных акушерских поворотов, амниоцентеза.

Особенности клинических проявлений

Различные сочетания симптомов: влагалищное кровотечение, повышение тонуса и боль в области матки, нарушение состояния плода и матери.

Особенности данных объективного обследования

- Темный характер выделений из половых путей, возможно со сгустками.
- Повышенный тонус матки.

- Локальная болезненность матки.
- Несоответствие нарушений состояния плода и (или) матери и величины наружной кровопотери.
- Признаки внутреннего кровотечения (нарушение состояния матери).
- Примесь крови в околоплодных водах.

Данные инструментальных исследований

Дополнительные исследования показаны при необходимости уточнения диагноза, осуществляются в экстренном порядке при стабильном удовлетворительном состоянии матери и плода, отсутствии продолжающегося кровотечения, отсутствии необходимости транспортировки (аппаратура в приемном покое учреждения).

- Ультразвуковое исследование матки, плода и брюшной полости (диагностика ретроплацентарной гематомы, дифференциальная диагностика с другими причинами острого живота, чувствительность метода составляет только 15%);
- допплерометрия (при пролонгировании беременности);
- динамическая кардиотокография (при пролонгировании беременности).

Тактика лечения

Основная задача — госпитализация с осуществлением мероприятий по поддержанию функций жизненно важных органов.

При подозрении на ПОНРП при самостоятельно прекратившихся незначительных кровянистых выделениях из половых путей, удовлетворительном состоянии матери и плода показана экстренная госпитализация в стационар для обследования и уточнения диагноза (в сроке до 34 нед предпочтительно в стационар третьего уровня). Если подозрение на ПОНРП не подтверждается лабораторно-инструментальными методами, беременность пролонгируют с профилактикой респираторного дистресса новорожденного (<34 нед беременности) при регулярном ультразвуковом, мониторном и лабораторном контроле за состоянием матери и плода (анализ крови клинический и развернутая коагулограмма обязательны). При полном купировании кровотечения возможна выписка беременной домой на полупостельный режим и под наблюдение акушера женской консультации.

При установлении диагноза показано экстренное родоразрешение. Внутриутробная гибель плода не является противопоказанием к

хирургическому родоразрешению. Метод родоразрешения зависит от акушерской ситуации. Во время беременности, I и начале II периода родов показано экстренное кесарево сечение, в конце II периода родов — акушерские щипцы (при головном предлежании) или экстракция плода за тазовый конец (при тазовом с обязательным последующим ручным обследованием матки с утеротонической терапией).

Разрыв матки

Разрыв матки — нарушение целости ее стенок.

Классификация

- По патогенетическому признаку:
  - самопроизвольные разрывы матки:
    - ◊ механические;
    - ◊ гистопатические;
    - ◊ механогистопатические;
  - насильственные разрывы матки:
    - ◊ травматические;
    - ◊ смешанные.
- По клиническому течению:
  - угрожающий разрыв;
  - начавшийся разрыв;
  - совершившийся разрыв.
- По характеру повреждения:
  - полный разрыв;
  - неполный разрыв; при неполном разрыве нарушается слизистая и мышечная оболочки матки, а брюшинный покров остается неповрежденным. Вследствие неполного разрыва матки образуются гематомы параметрия.
- По локализации:
  - разрыв в дне матки;
  - разрыв в теле матки;
  - разрыв в нижнем сегменте;
  - отрыв матки от сводов влагалища

Наиболее часто разрывы матки происходят в нижнем сегменте, по передней и боковой стенке. В теле и в дне матки разрывы, как правило, происходят по рубцу после операции или перфорации во время аборта. В ряде случаев (при поперечном положении плода) происходит отрыв матки от сводов влагалища. В случае полного отрыва содержимое

матки проникает в брюшную полость. При повреждении только стенки влагалища разрыв проникает в забрюшинное пространство.

Диагностика разрыва матки

Жалобы на боли в животе, кровотечение из половых путей, ухудшение состояния матери и плода.

Анамнез: наличие абортов, осложненных родов, хирургических вмешательств на матке (рубец, оперированная матка).

Особенности клинических проявлений

Внезапное начало, острая боль в животе, появление ярких кровянистых выделений из половых путей (необязательно), быстрое ухудшение состояния матери и плода, вплоть до его гибели. Данная картина обычно встречается при разрыве матки в родах, при механических препятствиях продвижению предлежащей части.

При разрыве матки по рубцу возможна стертость клинических проявлений, бессимптомное течение (неопределенные боли в эпигастрии, тошнота, рвота), могут отмечаться незначительные кровяные мажущие выделения.

Особенности данных объективного исследования

При классическом разрыве возникают перерастяжение и болезненность нижнего сегмента, косое стояние контракционного кольца (при угрожающем разрыве матки); прекращение родовой деятельности, потеря формы матки, смещение предлежащей части вверх, пальпация частей плода через брюшную стенку, определение жидкости в животе (при совершившемся). При постепенном расползании рубца — локальная болезненность матки, может быть повышение ее тонуса.

Данные инструментальных исследований

Инструментальное исследование показано только при неясном диагнозе и удовлетворительном состоянии матери и плода. Обычно позволяет уточнить диагноз постепенного расхождения рубца на матке.

- Ультразвуковое исследование матки, плода и брюшной полости (оценка состояния стенок матки и плода, дифференциальная диагностика с другими причинами острого живота).
- Допплерометрия (при гемодинамической стабильности и показаниях).
- Кардиотокография в динамике.

Тактика лечения при разрыве матки

Основная задача: госпитализация с осуществлением мероприятий по поддержанию функций жизненно важных органов и остановка кровотечения.

Экстренная лапаротомия. Объем хирургического лечения зависит от акушерской ситуации, степени травматизации матки, необходимости сохранения репродуктивной функции (восстановление целости стенки матки, надвлагалищная ампутация или экстирпация матки без придатков).

Кровотечения в последовом и раннем послеродовом периоде

Причины:

- нарушение процесса отделения плаценты и выделения последа (плотное прикрепление и приращение плаценты, ущемление последа, дефект последа);
- разрывы мягких тканей родового канала (шейки матки, влагалища, промежности);
- гипотония матки;
- коагулопатия.

Классификация нарушений процесса отделения плаценты и выделения последа.

- Плотное прикрепление плаценты (полное и частичное).
- Приращение плаценты (полное и частичное), в том числе врастание и прорастание (*placenta accreta, increta, percreta*).
- Ущемление последа.

Диагностика

Жалобы при полном приращении отсутствуют, при частичном возникает кровотечение.

В анамнезе указания на воспалительные поражения эндометрия; выскабливания во время удаления плодного яйца или диагностических манипуляций; послеоперационные рубцы на матке (КС и миомэктомия); осложненное течение беременности и родов (невынашивание, аномалии расположения плаценты и нарушения родовой деятельности).

Особенности клинических проявлений

Отсутствие признаков отделения плаценты в течение 15 мин характерно для полного плотного прикрепления.

Кровотечение жидкой кровью со сгустками при отсутствии признаков отделения плаценты в III периоде родов возникает при частичном плотном прикреплении плаценты.

Невозможность полного удаления плаценты во время операции ручного отделения обусловлена ее приращением.

Особенности данных инструментального обследования

Диагностика аномалии прикрепления плаценты в отдельных случаях возможна на дородовом этапе при ультразвуковом и допплеровском исследовании. В таких случаях тактику ведения больной планируют заблаговременно, родоразрешение осуществляют в стационаре третьего уровня. Возможна предварительная катетеризация маточных артерий с последующей эмболизацией (при необходимости) после извлечения плода при плановом кесаревом сечении.

Тактика лечения

Основная задача — опорожнение матки и обеспечение ее эффективного сокращения и осуществление мероприятий по поддержанию функций жизненно важных органов.

Операцию ручного отделения плаценты и выделения последа проводят кратковременным внутривенным обезболиванием. При отсутствии возможности удаления плаценты (приращение) показано расширение объема хирургического вмешательства. Окончательный объем устанавливается в зависимости от глубины внедрения ворсин плаценты, распространения патологического процесса по площади, вовлечения смежных органов (при прорастании), необходимости сохранения репродуктивной функции и технических возможностей стационара (иссечение плацентарной площадки, надвлагалищная ампутация или экстирпация матки, эмболизация сосудов матки, консервативное ведение с последующим лечением в послеродовом периоде и др.). Все методики, обеспечивающие сохранение матки, возможны при условии остановки кровотечения.

Ущемление последа

Возникает кровотечение (обычно внутрь полости матки) при ущемлении отделившегося последа в нижнем сегменте и шейке матки.

Диагностика

Жалобы при нарастании кровопотери на слабость, сердцебиение, ухудшение самочувствия и пр. в связи с внутренним кровотечением.

В анамнезе осложненное течение родов, применение утеротонических препаратов, аномалии развития матки.

Особенности клинических проявлений

Отсутствие самостоятельного или при потуге женщины рождения последа, несмотря на признаки отделения плаценты.

Особенности данных объективного исследования

Положительные признаки отделения плаценты. Возможно постепенное увеличение размеров матки, объективные признаки внутреннего кровотечения (тахикардия, бледность, снижение АД).

Тактика лечения

Основная задача — опорожнение матки и обеспечение ее эффективного сокращения и осуществление мероприятий по поддержанию функций жизненно важных органов.

- Катетеризация мочевого пузыря. Пункция или катетеризация локтевой вены, начало внутривенных инфузий.
- Выделение последа по Креде–Лазаревичу после внутривенного введения спазмолитиков.
- При отсутствии эффекта повтор с применением наркоза, так как нельзя исключить ущемление последа в одном из маточных углов или в области нижнего сегмента. При использовании обезболивания устраняется спазм циркулярной мускулатуры и создается возможность выделить ущемившийся послед.
- При отсутствии эффекта от наружных методов выделения последа ручное отделение плаценты и выделение последа. В послеоперационном периоде необходимо ввести утеротонические препараты и время от времени производить наружный массаж матки и ее опустошение.

Разрывы мягких тканей родового канала (шейки матки, влагалища, промежности)

Кровотечение вследствие механического повреждения тканей шейки матки, влагалища и промежности рождающимся плодом.

Диагностика

Особенности клинических проявлений: артериальное или венозное кровотечение, возникающее в процессе или вслед за прохождением плода через влагалище.

Особенности данных объективного обследования: кровь вытекает струей, яркая, без сгустков (они образуются позже), матка плотная, при массаже заметного увеличения кровопотери не происходит.

Лечение

Осмотр родовых путей в зеркалах, обнаружение и ушивание разрывов. При невозможности ушивания (неотделившийся послед, амбулаторные условия, домашние роды и др.) наложение зажима на кровоточащий сосуд или тугая временная тампонада марлевыми салфетками.

Гипотония матки

Гипотония матки — кровотечение в раннем послеродовом периоде, обусловленное нарушением сократительной способности матки.

Диагностика

Жалоб в начальной стадии нет, далее они обусловлены патологической кровопотерей.

В анамнезе указания на аномалии развития, миому матки; рубцы после оперативных вмешательств; многочисленные роды, эндометриты; пе, растяжение тканей во время беременности (многоплодие, многоводие, крупный плод); осложнения беременности (длительная угроза прерывания); аномалии родовой деятельности; аномалии расположения плаценты; ДВС-синдром на фоне шока любого генеза; преэклампсия; хроническая венозная недостаточность и т.д.

Особенности клинических проявлений: обильное кровотечение после рождения последа.

Особенности объективного исследования: дряблость, увеличенные размеры матки, расплывчатые контуры, временный эффект от наружного массажа матки.

Тактика лечения

Основная задача — обеспечение восстановления сократительной способности матки и осуществление мероприятий по поддержанию функций жизненно важных органов.

- Утеротоническая терапия.
- Ручное обследование матки, исключение дефекта последа и разрыва матки. Наружно-внутренний массаж или бимануальная компрессия.

- При кровопотере, приближающейся к 1500 мл, лапаротомия, простенон в мышцу матки, перевязка или клеммирование маточных и маточно-яичниковых сосудов, гемостатические компрессионные швы на матку, перевязка внутренних подвздошных артерий.
- При отсутствии эффекта от проводимой терапии или нежелании женщины сохранить репродуктивную функцию экстирпация матки без придатков.

Коагулопатическое кровотечение в раннем послеродовом периоде

Кровотечение в раннем послеродовом периоде, обусловленное нарушением свертывающей способности крови.

Диагностика

Жалобы на кровотечение из половых путей, кровотечения от вколов, носовые кровотечения, петехиальная сыпь, спонтанные кровоизлияния.

При наличии исходных нарушений в системе гемостаза (врожденных или приобретенных до беременности коагулопатий) в анамнезе указания на склонность к кровоточивости, носовые кровотечения, метроррагии, геморрагические осложнения при экстракции зуба, других операциях и т.д. Осложненное течение беременности и родов (преэклампсия, шок любой этиологии, ПОНРП, обильное кровотечение другой этиологии, тяжелый инфекционный процесс, эмболия околоплодными водами) возможно при коагулопатии, обусловленной развитием ДВС-синдрома или дилюционной коагулопатии.

Особенности клинических проявлений: безболезненное кровотечение несвертывающейся или слишком медленно свертывающейся кровью после отделения и рождения плаценты. Обычно кровотечение прогрессирует.

Особенности объективного исследования.

- Отсутствие признаков существенного нарушения сократительной способности матки (иногда коагулопатия сочетается с гипотонией, в этом случае показано ручное исследование полости матки и массаж матки на кулаке).
- Отсутствие существенных травм родового канала, сопоставимых с величиной и темпом кровопотери.
- Замедление или отсутствие формирования сгустка по Ли–Уайту, положительная проба переноса: растворение сгустка в донорской пробирке при добавлении несвертывающейся крови больной (при гиперфибринолизе).

Особенности лабораторного исследования.

- Динамический контроль за изменениями параметров системы гемостаза (тромбоэластограмма, коагулограмма, развернутая гемостазиограмма).
- Консультация специалиста-гемостазиолога.

Тактика лечения

Основная задача при коагулопатическом кровотечении в послеродовом периоде — восстановление коагуляционных свойств крови с одновременным осуществлением мероприятий по поддержанию жизненно важных функций организма.

При кровопотере, не достигающей угрожающих жизни значений (до 1000 мл), при условии гемодинамической стабильности и при интенсивной терапии на начальных этапах проводят только мероприятия консервативного характера: восстановление объема циркулирующей крови, коагуляционных свойств крови (инфузия свежезамороженной плазмы, введение транексамовой кислоты, рекомбинантного активированного фактора свертывания VIIa и др.), улучшение сократительной активности матки, обеспечение достаточной оксигенации и др. При продолжающемся кровотечении принимают консультативное решение вопроса о необходимости лапаротомии и начале хирургических мероприятий по остановке кровотечения в последовательности: от органосохраняющих к органоуносящим (экстирпация матки) (см. хирургическое лечение при гипотонии матки).

Особенности ведения во время беременности

Основная цель лечения акушерских кровотечений заключается в поддержании адекватной гемоперфузии тканей беременной и плода. У беременных пациенток минимально допустимым гематокритом считают 30%, поэтому снижение гематокрита ниже этого уровня при продолжающемся кровотечении требует трансфузии эритроцитарной массы. Если кровотечение остановлено и гемодинамика пациентки не вызывает опасений, гемотрансфузия должна проводиться по строгим показаниям. Рекомбинантный эритропоэтин вводится только в ситуациях, когда имеет место тяжелая хроническая анемия при отсутствии острого кровотечения.

Особенности ведения в послеродовом периоде

У родильниц с кровотечением трансфузию эритроцитарной массы начинают только в случаях анемии, олигурии (<30 мл/ч) и прочих

состояниях, при которых имеет место снижение перфузии тканей. В остальных случаях прием препаратов железа и компенсаторная стимуляция продукции эритропоэтина оказываются адекватными мерами коррекции анемии.

Часто развивающиеся при кровотечениях коагуляционные нарушения (истощение свертывающих факторов) требуют трансфузии свежезамороженной плазмы. Кровопотеря, связанная с плацентарным комплексом, даже при объеме 1500 мл может вызвать серьезные коагулопатические нарушения, что должно учитываться при назначении трансфузионной терапии.

При поступлении беременной или родильницы с массивным акушерским кровотечением в ЛПУ необходимо поставить в известность анестезиолога-реаниматолога, станцию переливания крови, иметь совмещенную по группе крови и резус-фактору кровь в достаточном количестве.

Исходя из экстренности состояний и потенциально серьезных последствий для матери и плода существует необходимость четкого определения порядков оказания медицинской помощи беременным и родившим женщинам с акушерскими кровотечениями на разных этапах.

Послеродовые кровотечения

Послеродовые кровотечения в большинстве случаев связаны с атонией матки, травмами родовых путей, неполным отделением плаценты, выворотом матки и развившейся коагулопатией и возникают непосредственно и вскоре после родоразрешения. Основными принципами терапии акушерских кровотечений являются: своевременная диагностика признаков массивной кровопотери и лечение основной причины кровотечения. Жизненные показатели матери должны оцениваться в динамике непрерывно. Дно матки должно подвергаться массажу при постоянной оценке ее консистенции. Профилактическое введение 10 ЕД (в 500 мл сбалансированного кристаллоидного раствора) окситоцина внутривенно достоверно снижает риск послеродовой гипотонии матки. В родильных отделениях должны быть в наличии препараты метилэргометрина, энзапроста (простагландин $F_{2\alpha}$), простенона. Разрывы мягких тканей половых путей зашиваются. Если боль персистирует, больную осматривают на предмет гематомы.

При отсутствии эффекта от консервативной и медикаментозной терапии при послеродовом кровотечении следующим этапом может явиться введение в полость матки катетера Фолея с 30-милилитровым

баллоном (наполняется 60–80 мл физраствора) или специального баллона для тампонады матки, эмболизация соответствующих сосудов (при наличии рентген-операционной и условий для выполнения операции). Далее приступают к оперативному лечению: перевязка маточных, маточно-яичниковых сосудов, наложение компрессионных швов на матку (B-Lynch и др.), перевязка внутренних подвздошных сосудов и экстирпация матки. Перевязка внутренних подвздошных артерий иногда оказывается неэффективной из-за богатой сети коллатералей тазовых сосудов и может отсрочить более эффективное лечение в виде экстирпации матки или сделать последующую эмболизацию невозможной.

Частота приращения плаценты увеличивается при наличии рубца на матке. Такие послеродовые кровотечения потенциально предотвратимы, если пациентка во время беременности обследована с помощью УЗИ и МРТ.

Глава 47

Профилактика и лечение кровотечений у женщин с дефектами системы гемостаза

Определенную часть массивных акушерских кровотечений составляют коагулопатические кровотечения, обусловленные наследственными, врожденными или приобретенными заболеваниями свертывающей системы крови.

Следует отметить, что успехи в области клинической гематологии и трансфузиологии позволили существенно продлить жизнь больным с наследственными заболеваниями свертывающей системы крови: средний возраст больных гемофилией А и В, тяжелой формой болезни Виллебранда в настоящее время достигает 45–50 лет. Следовательно, при возникновении беременности у женщин с наследственным дефицитом прокоагулянтов создается множество акушерских и перинатальных проблем. Родственные браки поддерживают уровень рождаемости с врожденными нарушениями свертывания крови.

К наследственным дефектам гемостаза, предрасполагающим к кровоточивости, относятся болезнь Виллебранда, дефицит фактора VIII (гемофилия А), фактора IX (гемофилия В), фактора XI (синдром Розенталя), фактора X

(синдром Стюарта–Прауэра), фактора VII (болезнь Александера), фактора V (парагемофилия), фактора II (гипопротромбинемия), фактора I (афибриногенемия), фактора XII (болезнь Хагемана), фактора XIII, высокомолекулярного кининогена и прекалликреина.

Частота наследственных дефектов гемостаза, связанных с повышенной кровоточивостью, по данным мировой литературы, варьирует от 0,001 до 0,005%. В акушерской прктике они встречаются относительно редко (по сравнению с приобретенными), однако занимают значительное место в структуре массивных кровотечений.

Болезнь Виллебранда — самый распространенный наследственный дефект плазменного звена системы гемостаза, встречающийся в акушерской практике. Частота заболевания, по данным разных исследователей, колеблется в пределах от 1 на 10 000 до 1 на 20 000 родов. Болезнь имеет несколько клинических и генетических вариантов, которые объединяют изменения в структуре фактора Виллебранда.

Фактор Виллебранда — одна из субъединиц молекулы фактора VIII, участвует в первичном гемостазе процессе адгезии тромбоцитов и может функционировать как кофактор ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Клинические проявления болезни Виллебранда крайне разнообразны. Они включают кровотечения из десен, хирургических и посттравматических ран, меноррагии, желудочно-кишечные кровотечения, образование синяков. Кровоизлияния в мышцы и суставные сумки, часто встречающиеся при гемофилии, при болезни Виллебранда возникают редко.

Выраженность геморрагического синдрома в наибольшей степени коррелирует со степенью дефицита у больных коагулянтной части фактора VIII (Ф VIII:K). С прогрессированием беременности нарастает уровень фактора Виллебранда и Ф VIII:K. По мере увеличения Ф VIII:K уменьшается время кровотечения. Таким образом, вероятность послеродового кровотечения зависит от количественного содержания Ф VIII:K.

Патогенетическим методом лечения является введение гемопрепаратов, содержащих комплекс фактора VIII, в том числе фактор Виллебранда. Большинство исследователей отдают предпочтение криопреципитату, так как он содержит все формы макромолекулярного комплекса фактора VIII.

Все антигемофилические препараты дозируются в единицах: за 1 единицу активности принимается количество фактора VIII, содержащееся в 1 мл «усредненной» донорской плазмы, т.е. плазмы со 100%

содержанием антигемофильного глобулина. Введение 1000 ед. любого препарата, например криопреципитата, равносильно переливанию 1 л «усредненной» донорской плазмы.

Одна доза криопреципитата содержит в среднем 200 ед. фактора VIII. Количество доз гемопрепаратов в родах подбирается эмпирически. Гемостатический уровень Ф VIII:К у женщин с болезнью Виллебранда составляет 50%.

Заместительную терапию препаратами плазмы при этом заболевании большинство авторов предлагают начинать в первом периоде родов при открытии маточного зева на 6–7 см. При сочетанных дефектах гемостаза у женщин с болезнью Виллебранда ее проводят с началом родовой деятельности.

Начальная доза — не менее 300 мл СЗП или 3–6 доз криопреципитата. В послеродовом периоде заместительную терапию гемопрепаратами проводят каждые 2 дня в течение 5–7 дней в объеме не менее 200 мл свежезамороженной плазмы или 2–3 доз криопреципитата.

Гемофилии А и В в большинстве случаев поражают лиц мужского пола. Женщины могут быть гетерозиготными носителями гена гемофилии. Они не страдают выраженной кровоточивостью, хотя активность факторов VIII и IX у них часто бывает сниженной. Как правило, содержание фактора VIII во время беременности прогрессивно растет, достигая максимума перед родами. Женщинам — носительницам гена гемофилии А при снижении фактора VIII ниже гемостатического уровня (<50%) в первом периоде родов показано профилактическое введение 200 ЕД фактора VIII (200 мл свежезамороженной плазмы или 1 доза криопреципитата).

У беременных с врожденной гипофибриногенемией риск кровотечения в родах зависит от того, произойдет ли по мере увеличения срока беременности и накануне родов свойственное гестационному процессу увеличение количества фибриногена. В случае сохранения гипофибриногенемии риск коагулопатического кровотечения в родах сохраняется и особенно усиливается при присоединении какой-либо акушерской патологии.

Дефицит II фактора (гипопротромбинемия) встречается редко, однако риск кровотечения в родах и при операции кесарева сечения достаточно высок. Необходимый гемостатический уровень данного фактора составляет 40–50%, что достигается введением свежезамороженной плазмы в начальной дозе 25 мл/кг и поддерживающей 10 мл/кг ежедневно в течение недели под строгим гемостазиологическим контролем.

При дефиците фактора V (парагемофилия) риск кровотечения не очень высок, уровень 30–35% нормы обеспечивает гемостаз. При более низких цифрах вводится свежезамороженная плазма в указанных выше дозах. Однако при присоединении акушерской патологии, протекающей с синдромом ДВС, риск кровотечения возрастает.

Для успешного гемостаза в родах у женщин с болезнью Александера (дефицит фактора VII) необходим уровень 10–20% нормы. При более глубоком дефиците фактора VII в конце первого периода родов и в течение 1-х суток после родов необходима трансфузия не менее 800 мл свежезамороженной плазмы.

У рожениц с дефицитом фактора X (Стюарта–Прауэра) риск кровотечения исключительно высок. Для нормального гемостаза необходимо 40–50% фактора, при меньших значениях методом выбора является введение свежезамороженной плазмы в родах и в течение 1 нед после родов.

Риск кровотечения у женщин с синдромом Розенталя при уровне фактора XI более 20% невелик.

Дефицит фактора XII больше чреват тромбоэмболическими осложнениями ввиду редукции Хагеман-зависимого фибринолиза (при осложнении гестационного процесса ДВС-синдрома). С целью профилактики как кровотечения, так и тромбоза роженицам с содержанием XII фактора менее 9% показано переливание 200 мл свежезамороженной плазмы.

При дефиците фактора XIII возможны кровотечения как во время родов (операции), так и в послеродовом (послеоперационном) периоде. Заместительной терапией являются инфузии свежезамороженной плазмы.

Среди приобретенных дефектов системы гемостаза большое значение в акушерской практике имеет идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа). Заболевание носит аутоиммунный характер. Разрушение тромбоцитов на периферии происходит за счет антител к циркулирующим тромбоцитам.

Клинические признаки заболевания — кровотечения из слизистых оболочек и кожные мелкоточечные кровоизлияния в виде экхимозов различной выраженности. Желудочные, маточные кровотечения и гематурия характерны для тяжелых форм заболевания.

При изучении гемостаза обнаруживают резкое снижение количества тромбоцитов, а следовательно, и функции тромбоцитов при неизмененных показателях плазменных факторов свертывания крови.

Диагностика заболевания возможна при обязательной стернальной пункции для исключения гемобластозов, болезни Маркьяфавы–Микеле, метастазов рака и др. Для идиопатической тромбоцитопенической пурпуры характерно нормальное содержание мегакариоцитов в пунктате костного мозга.

Современная терапия заболевания основана на применении глюкокортикоидов, иммунодепрессантов и спленэктомии.

Как правило, беременность не обостряет течения тромбоцитопении. Госпитализация женщин в III триместре, тщательное клиническое обследование и глюкокортикоидная терапия позволяют избежать геморрагических осложнений.

При компенсированных формах заболевания в родах необходимо ввести 40–50 мг преднизолона. При явлениях геморрагического диатеза и тромбоцитопении ниже 30 на 10 л в III триместре, за 2–3 нед до предполагаемых родов назначают по 40–60 мг преднизолона в сутки, в родах — по 80–100 мг.

В случае неэффективности глюкокортикоидной терапии ставится вопрос о спленэктомии. Однако проведения этой операции в поздние сроки беременности и в послеродовом периоде следует избегать ввиду высокой частоты материнской и антенатальной смертности. Таким образом, спленэктомию у беременных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой следует рассматривать как вынужденную меру и выполнять по жизненным показаниям в тех случаях, когда гормональная и заместительная терапия неэффективны.

В качестве заместительной терапии используют тромбомассу, тромбоконцентрат и плазму, обогащенную тромбоцитами, под динамическим лабораторным контролем.

К наследственным формам тромбоцитопатий относятся тромбостения Гланцмана, синдром Бернара–Сулье, болезни пула накопления и дефект циклооксигеназы.

Тромбостения Гланцмана наследуется аутосомно-рецессивно. Заболевание проявляется микроциркуляторным типом кровоточивости: экхимозами на коже, под слизистыми оболочками, иногда носовыми кровотечениями, меноррагиями, которые безуспешно лечат гормональными препаратами. Гемостазиологические признаки болезни: удлинение времени кровотечения, отсутствие или снижение ретракции сгустка, а также отсутствие агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ, коллагеном, тромбином, арахидоновой кислотой, адреналином и циклическими эндоперекисями простагландинов.

Беременность и роды в большинстве случаев протекают благоприятно. Риск развития кровотечения усиливается при присоединении акушерской патологии, вызывающей ДВС-синдром. Беременным, роженицам и родильницам с тромбостенией Гланцмана противопоказано назначение антиагрегантов (курантил*), угнетающих и без того нарушенную функцию тромбоцитов. Противопоказано также применение антикоагулянтов (гепарин, непрямые антикоагулянты) ввиду высокого риска развития кровотечения. Заместительную терапию при возникновении кровотечения следует проводить препаратами крови, содержащими нормальные тромбоциты (тромбомасса, тромбоконцентрат, плазма, обогащенная тромбоцитами, свежая донорская кровь).

Синдром Бернара–Сулье встречается редко, клинические признаки — нарушение микроциркуляторного гемостаза (пурпура, петехии, экхимозы). При исследовании системы гемостаза выявляются удлинение времени кровотечения, нормальное или слегка сниженное количество тромбоцитов, а также их гигантские дистрофические формы, отсутствует ристоцитин-агрегация.

Беременность при синдроме Бернара–Сулье протекает благоприятно. Женщинам противопоказано введение антиагрегантов. Заместительную терапию при кровотечении проводят компонентами крови, содержащими активные тромбоциты.

В основе болезней пула накопления лежит патология функции тромбоцитов, обусловленная их неспособностью накапливать и выделять в процессе гемостаза компоненты плотных и α-гранул.

Клинически заболевание проявляется слабовыраженным геморрагическим диатезом, протекающим по типу повреждения микроциркуляторного гемостаза. Беременность и роды протекают благоприятно. Риск кровотечения увеличивается при присоединении акушерской патологии, сочетающейся с синдромом ДВС. Противопоказано применение во время родов и в послеродовом периоде антиагрегантов и антикоагулянтов.

Дефект циклооксигеназы встречается крайне редко, клинические проявления его весьма скудны и выражаются в повышенной петехиальной кровоточивости после операций и родов.

Важность своевременного выявления слабовыраженных наследственных дефектов гемостаза обусловлена тем, что при них ввиду высокого риска кровотечения противопоказано назначение ряда широко используемых в акушерской практике препаратов: антикоагулянтов (гепарин), антиагрегантов (компламин, ацетилсалициловая

кислота, но-шпа*, папаверин, реополиглюкин* и др.), анальгетиков (анальгин*). При возникновении геморрагического синдрома в последовом и послеродовом периодах главную роль играет заместительная терапия препаратами крови, содержащими недостающий фактор.

С практической точки зрения необходимо выделение массивных кровотечений, во многом определяющих уровень материнской смертности. Несмотря на разнообразие методик, существуют сложности при определении величины кровопотери в клинической практике. Гипотония матки практически никогда не служит причиной массивной кровопотери. Проявилась тенденция к увеличению частоты кровотечений, связанных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и возникновением ДВС-синдрома.

Особенности акушерских кровотечений — массивность и внезапность их возникновения. Для акушерских кровотечений характерны острый дефицит ОЦК, нарушения сердечной деятельности, анемическая и циркуляторная формы гипоксии. Основные причины нарушения гемодинамики — дефицит ОЦК и несоответствие между ним и емкостью сосудистого русла.

Лечение акушерских кровотечений должно быть ранним и комплексным. Его проводят по следующим основным направлениям: остановка кровотечения, нормализация гемодинамики, коррекция нарушений гемостаза. Отсутствие эффекта от консервативных методов остановки кровотечения чаще всего свидетельствует о его коагулопатическом характере и необходимости перехода к оперативным методам лечения и срочной коррекции нарушений в системе гемокоагуляции. Наиболее частая ошибка — запаздывание с лапаротомией, которую следует выполнять, если кровотечение не останавливается и кровопотеря составляет около 30% ОЦК.

Нормализация гемодинамики начинается с инфузионно-трансфузионной терапии, которая должна включать введение сбалансированных кристаллоидных растворов, растворов гидроксиэтилированного крахмала 130/0,42, гелофузина*, ингибиторов фибринолиза, глюкокортикоидов. Для коррекции нарушенного гемостатического потенциала крови обязательно быстрое введение свежезамороженной одногрупной плазмы.

К восстановлению глобулярного объема путем переливания эритромассы приступают при снижении гемоглобина ниже 70 г/л, гематокрита менее 25. В то же время увеличение частоты акушерских кровотечений, отрицательные стороны переливания донорской крови и ее компонентов требуют перехода к программам сохранения собственной

крови больной, т.е. к программам аутодонорства: предоперационной заготовке аутоплазмы, гиперволемической гемодилюции, интраоперационной реинфузии крови, более широкому использованию препаратов, повышающих коагуляционный потенциал крови.

Перечисленные методы аутодонорства не следует противопоставлять друг другу. Для каждого из них есть свои показания и противопоказания, однако их рациональное использование позволяет в значительном большинстве случаев существенно уменьшить применение донорской крови, избежать опасности заражения ВИЧ-инфекцией и гепатитами, значительно снизить материнскую заболеваемость и летальность.

Для родоразрешения беременных с врожденными и приобретенными дефектами системы гемостаза необходима своевременная и четкая диагностика заболевания, постоянный гемостазиологический контроль, наличие достаточных запасов компонентов крови.

Все вышесказанное подводит к тезису о необходимости включения в структуру небольших родовспомогательных учреждений кабинетов эфферентной медицины, а в крупных родильных домах — открытие отделений гравитационной хирургии крови, в задачу которых входят заготовка и хранение компонентов донорской крови, обеспечение ими беременных, рожениц, родильниц и новорожденных детей, проведение программ аутодонорства и эфферентных методов лечения.

Акушерские кровотечения — тяжелая патология, с которой приходится сталкиваться всем практическим акушерам, однако многие вопросы диагностики, профилактики и лечения остаются нерешенными. Жизнь диктует необходимость поиска новых подходов, использования нетрадиционных методов, обьединения усилий акушеров, анестезиологов-реаниматологов, трансфузиологов, гематологов.

РАЗДЕЛ 10

ЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Глава 48

Эмболия околоплодными водами

Эмболия околоплодными водами — грозное осложнение, летальность при котором составляет около 80%. В структуре материнской смертности эмболия околоплодными водами, или амниотическая эмболия, занимает от 1,2 до 16,5%.

Эмболия околоплодными водами — патологическое состояние, обусловленное попаданием амниотической жидкости в кровеносное русло беременной, роженицы или родильницы с развитием шока и острой коагулопатии.

Краткая история проблемы

Первым целенаправленным описанием эмболии околоплодными водами стала диссертация нашего соотечественника Н.Е. Касьянова «К вопросу об эмболии легких плацентарными гигантами», защищенная в Санкт-Петербурге в 1896 г. В 1893 г. Шморль обнаружил в легких женщины, погибшей в родах, клетки трофобласта и предположил, что эти клетки попадают из маточного кровотока в сердце, а затем в легкие, где осаждаются, создавая препятствие кровотоку в малом круге кровообращения. Эта довольно аргументированная гипотеза так и осталась незамеченной. О следующем случае амниотической эмболии сообщил через 33 года бразильский врач

Мейер. Спустя еще год в экспериментальной работе Вардена были показаны значительные изменения сердечно-сосудистой системы у животных, возникающие после внутривенного введения амниотической жидкости. Клинического значения эти прекрасно выполненные эксперименты не имели: они были получены как побочный продукт при изучении патогенеза эклампсии, а не амниотической эмболии. В 1941 г. исследователи из Чикагской университетской клиники Штейн и Люмбаух положили начало систематическому изучению амниотической эмболии. Авторы описали этот синдром у восьми женщин, внезапно умерших в родах, и лишь после этого амниотическая эмболия была признана медициной как нозологическая форма болезни. В 1958 г. эпителиальные клетки плода обнаруживали в маточных венах без клинической симптоматики амниотической эмболии. Обнаружение слущенных эпителиальных клеток в пробах крови, полученных из центральной вены или легочной артерии, при отсутствии клинических проявлений не следует считать специфическим признаком амниотической эмболии, так как небольшое их количество может обнаруживаться и при отсутствии этого осложнения. Согласно современным представлениям о клинической физиологии амниотической эмболии, причина катастрофы заключается не в чешуйках плода, а значит, и их обнаружение в кровотоке не всегда может подтвердить или отвергнуть этот диагноз.

Эпидемиология

По данным разных авторов, частота данного осложнения составляет от 1 случая на 8000 до 1 на 80 000 родов (3–5 на 100 000 родов), т.е. встречается довольно редко.

Этиология

К предрасполагающим факторам развития эмболии околоплодными водами относят многоводие, многоплодие, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, бурную родовую деятельность, в том числе стимуляцию родов, дискоординацию родовой деятельности, КС, раннее излитие околоплодных вод, внутриутробную гибель плода, тазовое предлежание плода, многократные роды в анамнезе, возраст роженицы более 34 лет.

Установлено, что развитие эмболии околоплодными водами возможно как во время беременности и родов, так и в послеродовом периоде (описан случай эмболии околоплодными водами через 20 ч после операции кесарева сечения).

Клиническая физиология и патогенез

Пути проникновения околоплодных вод в кровь женщины.

- Трансплацентарный (через дефекты плаценты).
- Трансцервикальный (через сосуды шейки при ее разрывах). Шейка матки к концу беременности представляет собой своеобразное пещеристое тело с большим количеством разветвленных сосудов. На фоне бурной родовой деятельности головка плода часто травмирует шейку матки, что ведет к обнажению вен. Оболочки смещаются вверх из-за растяжения нижнего сегмента и не препятствуют проникновению околоплодных вод в сосуды шейки матки.
- Через межворсинчатое пространство (при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, при предлежании плаценты).
- Через сосуды любого участка матки при нарушении их целостности (разрывы матки, операция кесарева сечения).

С помощью радиоизотопных методов показано, что при схватках во время нормальных родов амниотическая жидкость в материнский кровоток не попадает. Для того чтобы это произошло, необходимы два условия: существенное превышение амниотического давления над венозным и зияние венозных сосудов матки.

Относительно первого условия, превышения амниотического давления над венозным, при отсутствии родовой деятельности амниотическое давление составляет около 8 мм вод.ст., а венозное — около 10 мм вод.ст. На высоте схваток эти показатели равны 20 и 40 мм вод.ст. соответственно. Таким образом, условий для возникновения амниотической эмболии нет ни в покое, ни на высоте схваток.

Однако существуют ситуации, вызывающие дисбаланс этих параметров. На их основании можно выделить группу риска амниотической эмболии. Снижение венозного давления может быть следствием гиповолемии, связанной с использованием диуретиков при лечении отеков беременных. Гиповолемия с низким венозным давлением часто развивается во время беременности у больных сахарным диабетом, пороками сердца и тяжелыми формами преэклампсии. Амниотическая эмболия чаще возникает у многорожавших. Ранее считали, что изменения сердечно-сосудистой системы, возникающие во время беременности, подвергаются полному обратному развитию после родов. Однако в 1991 г. E.L. Capeless и I.F. Clapp показали, что снижение периферического сосудистого сопротивления, наступающее после беременности, достаточно стойкое. Поэтому при последующих беременностях и родах у многорожавших женщин

может возникать растущее несоответствие между увеличивающейся емкостью периферического сосудистого русла и объемом циркулирующей крови. В итоге развивается относительная гиповолемия и снижение венозного давления, и тогда вероятность возникновения амниотической эмболии возрастает. К аналогичному результату приводит назначение беременным сосудорасширяющих и гипотензивных средств без соответствующей коррекции волемических нарушений.

Амниотическое давление может превысить венозное при стремительных родах, тазовом предлежании плода, крупном плоде или многоплодной беременности, ригидной шейке матки и несвоевременно вскрытом плодном пузыре. Среди предрасполагающих к амниотической эмболии факторов выделяют стимуляцию родовой деятельности окситоцином. Следует иметь в виду, что при операции кесарева сечения инфузия окситоцина со скоростью 10 капель в минуту уже сама по себе может приводить к развитию артериальной гипотонии.

Зияние сосудов матки — второе непременное условие амниотической эмболии — возникает при преждевременной отслойке плаценты и при ее предлежании, при любом оперативном вмешательстве на матке (кесарево сечение, ручное обследование полости матки и отделение последа), а также при послеродовой атонии матки. Некоторые авторы связывают амниотическую эмболию с травматическими, непроникающими разрывами матки, попаданием амниотической жидкости в кровоток через поврежденные эндоцервикальные вены или децидуальные синусы. Таким образом, различная патология беременности и родов, а также сопутствующая гиповолемия любой этиологии, в том числе и ятрогенная, чреваты опасностью развития амниотической эмболии.

Амниотическая жидкость — коллоидный раствор, содержащий мукопротеиды с высоким уровнем углеводов, большое количество липидов и белок в концентрации 210–390 мг%. В довольно высоких концентрациях находятся различные биологически активные вещества: адреналин (76 мкмоль/л), норадреналин (59 мкмоль/л), тироксин и эстрадиол. Амниотическая жидкость богата гистамином, уровень которого повышается при преэклампсии. Также содержит профибринолизин и тромбокиназоподобные вещества. Добавление одной капли околоплодных вод в пробирку с кровью ускоряет время свертывания вдвое. Амниотическая жидкость содержит многие продукты белкового и жирового метаболизма, биологически активные вещества,

в том числе цитокины и эйкосаноиды, а также различные механические примеси: чешуйки эпидермиса, лануго (тонкие волоски, покрывающие тельце и конечности плода), сыровидную смазку. При внутриутробной инфекции плода амниотическая жидкость может быть инфицирована. Попадание в материнский кровоток инфицированных околоплодных вод вызывает еще более тяжелую коагулопатию.

В клинической физиологии амниотической эмболии выделяют две главные формы: кардио-пульмональный шок и коагулопатию. Нередко эти формы различаются лишь по времени и степени их проявления.

Клиническая картина

Для эмболии околоплодными водами характерно острое начало. Состояние женщины резко ухудшается, появляются удушье, кашель, боль за грудиной, слабость, чувство страха. Внезапно повышается температура тела до 39 °С и выше, появляется сильный озноб. Возможны тонические или клонические судороги, рвота.

Симптомы развиваются очень быстро. Лицо цианотично, быстро снижается АД, пульс частый, слабого наполнения и напряжения, наступает коллапс, потеря сознания.

При более медленном поступлении амниотической жидкости в кровь на первый план выступают симптомы, связанные с развитием ДВС-синдрома.

Для диагностики особенно сложны нерезко выраженные случаи эмболии в виде кашля, внезапных болей за грудиной по типу острой коронарной недостаточности, кратковременной одышки, судорог без изменения артериального давления, рвоты.

Различные варианты клинической картины требуют дифференциальной диагностики с эклампсией, тромбоэмболией легочной артерии, разрывом матки, септическим шоком, приступом бронхиальной астмы.

В клинической картине выделяют две фазы. Фаза I — развитие гемодинамического шока и сердечно-легочной недостаточности.

Первая теория. После интравазального проникновения плотные элементы амниотической жидкости (чешуйки, слизь, лануго) закупоривают мелкие сосуды легких. В ответ на механическое раздражение, а также вследствие наличия в амниотической жидкости биологически активных веществ возникает рефлекторный спазм сосудов малого круга кровообращения, что приводит к нарушению микроциркуляции в легочных капиллярах, вызывает изменение вентиляционно-перфузионных

отношений и в конечном итоге — гипоксию. Одновременно с этим увеличивается давление в легочной артерии и правом желудочке, происходит его перегрузка. Развивается перегрузочная форма острой правожелудочковой недостаточности. Совокупность процессов в сосудах легких приводит к уменьшению венозного возврата к левому сердцу и к уменьшению сердечного выброса. Снижается АД, развивается коллапс, усугубляется гипоксия. В патогенезе коллапса определенное значение играют БАВ (околоплодных вод и собственных тканей), которые провоцируют расширение сосудов большого круга кровообращения и падение общего периферического сосудистого сопротивления. Большое значение в патогенезе коллапса, шока и отека легких имеют иммунные факторы. В амниотической жидкости обнаружены антигенные для организма матери субстанции белкового происхождения. Предполагают, что они сенсибилизируют материнский организм. Характерно поразительное сходство клинических проявлений эмболии околоплодными водами и анафилактического шока.

Вторая теория. Долгое время существовало мнение, что легочная артериальная гипертензия вызвана обструкцией легочных капилляров механическими примесями (чешуйки, лануго, муцин и т.д.). Поскольку в 1 мл околоплодных вод содержится в среднем около 500–600 клеток, то для того, чтобы они создали преграду легочному кровотоку, необходимо, чтобы легкие профильтровали около 7 л амниотической жидкости, для чего требуются околоплодные воды по крайней мере шести беременных. Более правдоподобна гипотеза о повышении легочного сосудистого сопротивления с возникновением кардиопульмонального шока под воздействием главным образом простагландина $F_{2\alpha}$. В экспериментах на животных неоднократно установлено развитие легочной гипертензии и кардиопульмонального шока при внутривенном введении амниотической жидкости, взятой во время родов, но не в середине беременности. Основное различие в составе околоплодных вод в эти сроки — высокая концентрация простагландинов к моменту родов. Однако описаны эмболии околоплодными водами в ранние сроки беременности при высоком разрыве плодного пузыря, для ранних сроков амниотической эмболии больше характерна коагулопатия и в меньшей степени кардиопульмональный шок. В 1985 г. специальные исследования S.L. Clark и соавт. обнаружили при амниотической эмболии острую левожелудочковую недостаточность и резкое уменьшение сердечного выброса при относительно нормальных показателях сопротивления легочных сосудов. Возникла

гипотеза о прямом токсическом влиянии амниотической жидкости на сократительную способность миокарда, для ее проверки проводили перфузию изолированного сердца животных отфильтрованными околоплодными водами. Это вызывало выраженный спазм коронарных сосудов и снижение сердечного выброса, т.е. сердечную недостаточность вследствие прямой ишемии миокарда. Уместно вспомнить, что простагландины $F_{2\alpha}$ и Е, а также тромбоксан вызывают спазм коронарных сосудов, в то время как простациклин их расширяет и улучшает насосную функцию сердца.

Для II фазы эмболии околоплодными водами характерны массивные профузные кровотечения, которые обусловлены гипофибриногенемией, тромбоцитопенией, патологическим фибринолизом и истощением факторов свертывания крови. В целом изменения свертывания крови описываются как ДВС-синдром, который протекает в две стадии: гиперкоагуляция и гипокоагуляция.

Фаза гиперкоагуляции обусловлена наличием в околоплодных водах тканевого тромбопластина, который после попадания в кровь женщины запускает внешний механизм свертывания крови. Также коагулирующая активность тромбопластина обусловлена его антигепариновым действием. В результате происходит быстрое образование большого количества тромбина, а затем и фибрина, что приводит к множественным тромбозам (особенно в легких). В развитии тромбогеморрагических осложнений ведущую роль играет, по-видимому, не степень тромбопластической активности околоплодных вод, а их количество, попавшее в кровоток. Помимо тромбопластина, околоплодные воды содержат фактор, ускоряющий ретракцию сгустка крови. В результате истощения факторов свертывания, тромбоцитопении и компенсаторной активации противосвертывающей и фибринолитической систем наступает фаза гипокоагуляции, которая характеризуется массивными профузными кровотечениями. При эмболии околоплодными водами ДВС-синдром носит сверхострый характер и выявление его в фазу гиперкоагуляции не всегда возможно из-за стремительности развития.

Описанный выше патогенез характерен для массивной одномоментной эмболии околоплодными водами. При дробном поступлении околоплодных вод (небольшими порциями во время схваток) легкие очищают кровь от агрессивных биологически активных веществ. В результате шок не развивается, а эмболия околоплодными водами начинается сразу как бы со II стадии — коагулопатического кровотечения.

Сочетание шока с ДВС-синдромом способствует стремительному развитию гипоксии тканей с высокой вероятностью гибели матери и плода. По разным данным, гибель плода при выраженной эмболии составляет от 50 до 80%. Из них большая часть (90%) погибает интранатально. Основной причиной гибели служит внутриутробная асфиксия. Таким образом, аутоинфузия околоплодных вод незамедлительно сказывается на состоянии плода. С другой стороны, резкое нарушение состояния эмбриона приводит к поступлению в околоплодные воды мекония. Такие околоплодные воды становятся более токсичными и вызывают наиболее тяжелые нарушения гемодинамики.

В случае успешного преодоления фазы кардиопульмонального шока у большей части больных развивается та или иная степень коагулопатии, обусловленной тромбопластическими свойствами амниотической жидкости. ДВС-синдром может быть и единственным клиническим проявлением эмболии околоплодными водами, а также предшествовать кардиопульмональному шоку или его завершать. Необходимо лишь помнить, что амниотическая эмболия лежит в основе многих «необъяснимых» коагулопатических кровотечений в акушерской практике. Кровотечение может начаться и без ДВС-синдрома вследствие атонии матки под воздействием амниотической жидкости.

Клинические проявления и функциональная диагностика коагулопатической формы амниотической эмболии не имеют специфики.

Для постановки правильного диагноза используются дополнительные методы исследования: ЭКГ, рентгеноскопия грудной клетки, коагулограмма, анализ газового состава крови.

Лечение

Терапия должна быть направлена на устранение триады симптомов, сопровождающих эмболию околоплодными водами: острой дыхательной недостаточности и гипоксии, коллаптоидного состояния, сопровождающегося левожелудочковой недостаточностью, и коагулопатии.

Эмболия околоплодными водами прогностически неблагоприятная ургентная патология. Ее исход во многом определяется своевременным началом терапии. Обычно непреодолимых механических препятствий легочному и коронарному кровотоку нет, а смерть наступает от реакций, запущенных биологически активными веществами. Справиться с ними — главная задача анестезиолога-реаниматолога

в ранних стадиях амниотической эмболии. Во время лечения необходимо мониторирование центральной гемодинамики, КОС и газов крови, электролитов, свертывающей системы.

Первоочередная тактика при подозрении на эмболию околоплодными водами.

- Преднизолон по 350–400 мг внутривенно струйно.
- Перевод больной в операционную для интенсивной терапии и динамического наблюдения.
- Через 20 мин введение преднизолона повторно в дозе 125–150 мг внутривенно.

В последующие 2 сут назначают по 25 мг преднизолона 2–3 раза внутримышечно.

Показано немедленное родоразрешение через естественные родовые пути или оперативным путем в зависимости от конкретной ситуации. Параллельно проводят реанимационные мероприятия.

При неадекватности спонтанного дыхания необходимо провести интубацию трахеи и перевести больную на ИВЛ, произвести аспирацию содержимого бронхов.

Для повышения давления заполнения левого предсердия, улучшения микроциркуляции и детоксикации прибегают к внутривенному введению больших объемов кровезамещающих жидкостей (сбалансированные растворы коллоидов и кристаллоидов: стерофундин, венофундин, тетраспан, а также гелофузин в связи с их меньшим влиянием на гемостаз). Их вводят со скоростью и в дозах, зависящих от полученного эффекта. В фазу нарушений свертывания крови активные мероприятия должны быть направлены на энергичную борьбу с кровопотерей, гипофибриногенемией и патологическим фибринолизом. Для купирования патологического фибринолиза применяют внутривенные инъекции его ингибиторов (транексам, при его отсутствии апротинин). Осуществляют введение СЗП не менее 15–30 мл/кг. Для профилактики отдаленных осложнений проводят антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия.

Для нормализации давления также можно применить инотропные средства. При необходимости назначают прессорные амины (предпочтительно допамин, добутамин, норадреналин). Если расценивать эмболию околоплодными водами как анафилактическую реакцию, то препаратом выбора будет адреналин — прямой конкурирующий антагонист гистамина. Симпатомиметики вводят внутривенно, дозы и скорость введения определяются реакцией гемодинамики.

Для снятия спазма сосудов легких показано внутривенное введение миотропных спазмолитиков, обладающих минимальными гипотензивными свойствами (папаверин по 2 мл 2% раствора, но-шпа по 2–4 мл 2% раствора).

Проводят профилактику ПОН: непрерывный или дискретный плазмаферез до исчезновения признаков гипокоагуляции.

Борьбу с отеком легких начинают незамедлительно. Проводят оксигенацию кислородом, увлажненным 76% этиловым спиртом (через носовой катетер).

Глава 49

Тромботические осложнения и тромбоэмболия легочной артерии

Эпидемиология

Частота тромбозов глубоких вен во время беременности составляет до 0,42%, в послеродовом периоде 3,5%. Тромбоэмболические осложнения возникают в 0,09–0,7% на 1000 рожденных детей. Риск тромбоэмболии во время беременности в 5 раз выше, чем вне беременности. ТЭЛА – одна из наиболее частых причин материнской смертности. В определенной степени этому способствует увеличение количества операций кесарева сечения, после которых риск тромбоэмболических осложнений в 10–15 раз выше. Материнская смертность от ТЭЛА составляет 0,1 на 10 000 родов и 1–1,6 на 10 000 операций кесарева сечения.

Факторы риска развития тромбоэмболии.

- Абдоминальное родоразрешение путем операции кесарева сечения, операции на беременной матке, родоразрешение с помощью акушерских щипцов.
- Патология, сопровождающаяся ДВС-синдромом:
  - ревматические пороки сердца и нарушение кровообращения;
  - болезни почек;

– артериальная гипертензия, преэклампсия;
– гнойно-септические заболевания.

- Возраст беременной старше 35 лет.
- Хроническая венозная недостаточность (варикозное расширение вен нижних конечностей, тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе).
- Ожирение.
- Длительная иммобилизация и (или) госпитализация по поводу угрозы прерывания беременности.
- Подавление лактации.
- Беременность у женщин, ранее длительно принимавших эстрогенгестагенные препараты (в целях гормональной контрацепции или для лечения).
- Беременность у женщин с наследственным дефицитом антитромбина III и протеина С.

Патофизиология тромбоза, согласно теории Р. Вирхова, включает три взаимосвязанных фактора: изменения в сосудистой стенке, кровотока и свертываемости крови. Состояние повышенной свертываемости крови, гиперкоагуляция или предтромботическое состояние обусловлено рядом наследственных или приобретенных факторов риска.

Основные причины развития тромба — избыточное количество тромбогенных факторов или недостаточность защитных механизмов. В образовании артериального тромба основную роль играют активация тромбоцитов и повреждение эндотелия (факторы развития атеросклероза), а в развитии венозного — гиперкоагуляция крови и стаз.

Факторы риска при артериальном тромбогенезе.

- Хирургическая операция и травма (операции на беременной матке, кесарево сечение, наложение акушерских щипцов).
- Беременность и послеродовый период.
- Осложненное течение беременности (артериальная гипертензия, преэклампсия, заболевания почек, ревматические пороки сердца, сердечная недостаточность, септические заболевания).

Факторы риска при венозном тромбогенезе.

- Наследственные: дефицит антитромбина-III (частота венозного тромбоза до 5%), дефицит протеина С (до 9%), дефицит протеина S (до 8%), резистентность к активированному протеину С (до 60%), гипергомоцистеинемия (до 19%). Высокий уровень ингибиторов активаторов плазминогена; аномалии фибриногена, плазминогена, тромбомодулина. Эти аномалии обусловлены одним или множественными генными дефектами.

- Гомоцистеин — аминокислота, образующаяся из метионина. Соединение вызывает десквамацию эпителия, утолщение интимы и нарушение функции эндотелиоцитов (снижает экспрессию тромбомодулина, оксида азота, простациклина, гепарина и др.).
- Стаз крови в результате длительной иммобилизации и госпитализации, ожирения, сердечной недостаточности, гиповолемии, полицитемии, беременности, варикозного расширения вен.
- Активация свертывания крови:
  - хирургическая операция (более 30 мин);
  - беременность и послеродовой период;
  - состояния, сопровождающиеся хронической, подострой или острой формой ДВС-синдрома: отслойка плаценты, преэклампсия, послеродовые септические осложнения, злокачественные новообразования, антифосфолипидный синдром, длительный прием пероральных контрацептивов, эстрогенотерапия (подавление лактации в послеродовом периоде).
- Нарушения функции тромбоцитов: тромбоцитоз, миелопролиферативные заболевания, геморрагический васкулит.
- Другие факторы: возраст женщины старше 35 лет, сепсис, гиперфибриногенемия, высокий уровень тромбопластина.

Клиническое течение тромбоза легочной артерии зависит от места попадания тромба или эмбола в основной ствол или в мелкие ее разветвления.

При закупорке основного ствола легочной артерии, как правило, наступает внезапная смерть.

В зависимости от быстроты развития симптомов и характера поражения легкого выделяют несколько форм эмболии легочной артерии. Различают по быстроте развития симптомов: молниеносную, быструю, замедленную, стертую; по клинической картине: асфиксическую, ангинозную, коллаптоидную.

Симптоматика при тромбоэмболии легочной артерии не всегда одинакова. У некоторых больных появляется выраженный болевой синдром: давящая, мучительная боль в груди, нередко боль в области сердца. Может быть, а иногда может отсутствовать иррадиация боли в левую подмышечную область. Больная бледнеет, теряет сознание, падает. В течение нескольких секунд сердечные сокращения регистрируются, а затем наступает остановка сердца.

У ряда больных в клинической картине тромбоэмболического синдрома к ведущим симптомам относят приступы удушья с мучительным кашлем, ощущением нехватки воздуха. Больные испытывают

выраженное чувство страха. Возникает цианоз лица и верхней половины туловища вследствие диффузного бронхоспазма и резкого уменьшения оксигенации крови.

Быстро развивается картина резко выраженного периферического коллапса: бледность, холодный пот, пульс частый, малого наполнения, часто аритмичный, падение АД.

Подострая форма заболевания развивается при закупорке как крупных, так и средних ветвей легочной артерии с последующим образованием тромба в просвете более крупной вены. Протекает под видом бронхопневмонии: появляется тупая боль в грудной клетке, усиливающаяся при дыхании. При этой форме тромбоэмболии очень часто развиваются инфаркты легкого с характерной клинической картиной (боль, кашель, кровохарканье, выпот в плевральной полости).

В некоторых случаях появляются неприятные ощущения в области сердца, развивается картина, напоминающая начало инфаркта миокарда, затем ухудшается общее состояние больной. Но исход заболевания зависит от своевременности проведения антикоагулянтной, а не антиангинозной терапии.

Диагностика тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей очень часто бывает затруднительной. Высокая частота диагностических ошибок объясняется большим разнообразием и непостоянством клинических симптомов.

При всех формах тромбоэмболии легочной артерии появляются боль за грудиной, расстройства дыхания, беспокойство, вызванное страхом смерти, нехваткой воздуха.

При обследовании таких больных обращает на себя внимание тахипноэ до 25–40 дыханий в минуту, дыхание поверхностное, аускультативно прослушиваются хрипы, пульс более 100–120 уд/мин.

Гипертензия в легочной артерии у отдельных больных проявляется в виде видимой и пальпируемой пульсации во втором межреберье у левого края грудины, аускультативно определяется акцент II тона над легочной артерией.

При обследовании больной с ТЭЛА обращают внимание на одышку, выраженный цианоз, набухание шейных вен, артериальную гипотензию, которая часто кратковременна.

Этиология и патогенез

ТЭЛА предшествует тромбообразование в венах большого круга кровообращения или в правых полостях сердца.

ТЭЛА чаще всего наблюдается у больных с сердечной недостаточностью, при ревмокардите, бактериальном эндокардите, сепсисе, после профузного кровотечения, при использовании пероральных контрацептивов. По данным различных исследователей, источником тромбоэмболии легочной артерии в 75–95% случаев являются тромбы из системы нижней полой вены (преимущественно илеофеморального сегмента), в 25–65% тромбы из правого предсердия или желудочка, в 0,5–2% — тромбы из системы верхней полой вены.

Основными патогенетическими факторами, формирующими клинические проявления тромбоэмболии легочной артерии, являются нарушения местной гемодинамики в легких, а также гипертензия в малом круге кровообращения, которая приводит к развитию острого легочного сердца.

К ведущим факторам тромбообразования относятся: нарушения кровотока в виде стаза, изменение свертываемости крови в сторону гиперкоагуляции, повреждения сосудистой стенки, ее эндотелия. Во время беременности, особенно в III триместре беременности, скорость тока крови в венах нижних конечностей снижается наполовину с одновременным повышением венозного давления на 10 см вод.ст. (0,98 кПа). В местах замедления кровотока, вихреобразных движений образуются наслоения фибринозных масс различной давности.

При замедлении кровотока в краевую зону выходит большое количество форменных элементов, особенно тромбоцитов, осаждающихся на сосудистой стенке под действием поверхностно-активных сил притяжения между сосудистой стенкой и форменными элементами крови.

Во время беременности, особенно осложненной преэклампсией, крупным плодом, при наличии варикозного расширения вен нижних конечностей, всегда имеет место ускорение процессов свертывания крови.

Сущность тромбоза заключается в необратимой денатурации форменных элементов крови и фибриногена. Вначале происходит склеивание и распад тромбоцитов, а затем собственно коагуляция крови с выпадением нитей фибрина и вкраплением в них форменных элементов.

Внезапная окклюзия сосуда сопровождается местной рефлекторной вазоконстрикцией, распространяющейся иногда на артерии всего малого круга кровообращения.

Возрастанию сосудистого сопротивления способствуют неспецифические реакции организма на стрессовую ситуацию: гиперкатехоламинемия и увеличение вязкости крови вследствие гиперкоагуляции.

В этих условиях повреждение эндотелия сосудов при внедрении тромба вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов на сосудистой стенке с последующим включением цепной реакции внутрисосудистого свертывания, что ведет к росту тромба дистальнее места окклюзии.

При падении объемной скорости легочного кровотока патологический процесс может осложниться дополнительным тромбозом мелких сосудистых ветвей, который постепенно трансформируется из пристеночного в обтурирующий.

Прогрессирующий рост сопротивления кровотоку в легких ведет к прекапиллярной гипертензии, повышению давления в легочной артерии в 3–4 раза. Отмечается повышение конечного диастолического давления в правом желудочке и дилатация его полости, что обусловливает возникновение легочного сердца.

Минутный объем кровообращения уменьшается, АД в большом круге кровообращения снижается, а центральное венозное давление повышается с последующим развитием застойной недостаточности кровообращения.

Сопротивление кровотоку в легких несколько уменьшается за счет раскрытия артериовенозных анастомозов. Шунтирование венозной крови в левые отделы сердца и выключение из циркуляции значительных участков легочной ткани ведет к стойкой артериальной гипоксии, не компенсируемой нарастающей одышкой по типу тахипноэ с развитием гипокапнии.

Важное значение в тромбообразовании имеют адгезия и агрегация тромбоцитов. Мощным медиатором агрегации тромбоцитов и спазма сосудов являются синтезируемые в тромбоцитах циклические эндоперекиси и тромбоксан A_2. При адгезии и агрегации тромбоцитов высвобождаются тромбоксан A_2 и серотонин, оказывающие выраженное вазоконстрикторное действие, что в еще большей степени ухудшает гемодинамические процессы.

Одновременно с формированием тромбоцитарной пробки происходит образование фермента тромбина, который в низкой концентрации активизирует тромбоциты, а в высокой способствует внутрисосудистой конвенции фибриногена в фибрин.

При попадании тромба, эмбола в легочную артерию или в одну из ее ветвей и раздражении внутренней оболочки сосуда происходит генерализованный спазм всех ветвей системы легочной артерии. Это вызывает быстрое и значительное повышение давления в легочной артерии, что приводит к чрезмерной нагрузке на правый желудочек сердца.

Возникает систолическая и диастолическая перегрузка правого желудочка, его перерастяжение и фибрилляция.

Вслед за спазмом легочной артерии возникает спазм коронарных артерий со значительным снижением кровотока в аорте и коронарных сосудах. Это ведет к коронарной недостаточности, к развитию субэндокардиальных некрозов. Возникает картина бронхолегочной недостаточности за счет спазма бронхиального дерева.

Степень выраженности этих рефлекторных реакций определяется степенью тяжести клинической картины тромбогеморрагическюго синдрома.

Выделяя группы с угрозой возникновения тромбогеморрагического синдрома, следует обращать особое внимание на беременных и родильниц с экстрагенитальной патологией (ревматические пороки сердца, нарушения кровообращения, заболевания почек, гипертензивный синдром), беременных с преэклампсией, послеродовыми и послеабортными гнойно-септическими заболеваниями.

Патогенез включает два основных звена — механическое и гуморальное.

- Основной механический эффект — уменьшение площади поперечного сечения сосудов, отходящих от легочного ствола. В результате увеличивается легочное сосудистое сопротивление, развиваются легочная гипертензия, острая правожелудочковая недостаточность и тахикардия, снижаются сердечный выброс и АД. Наличие и выраженность всех этих последствий зависят от размеров тромба и функциональных резервов сердца. В отсутствие сердечно-легочной патологии уменьшение площади сечения легочных сосудов на 25% не влечет за собой особых последствий. Пока площадь поперечного сечения составляет 50% и более от нормы, сердечный выброс не изменяется или увеличивается. Вентиляция неперфузируемых участков легкого приводит к гипоксемии и нарушениям ритма сердца. При недостаточном коллатеральном кровотоке по бронхиальным артериям может возникнуть инфаркт легкого (осложняет около 10% ТЭЛА).
- Действие гуморальных факторов не зависит от размеров тромба, поэтому эмболия небольшой ветви легочной артерии может привести к значительным нарушениям гемодинамики. Тромбоциты, оседающие на поверхности свежего тромба, высвобождают серотонин, тромбоксан, гистамин и другие вещества, вызывающие сужение легочных сосудов и просвета бронхов. В экспериментах на животных показано, что эти вещества вызывают тахипноэ,

легочную гипертензию и артериальную гипотонию даже в отсутствие выраженной окклюзии легочной артерии. Это объясняет, почему между размерами тромба и клиническими проявлениями ТЭЛА часто имеется несоответствие.

Клиническая картина

В 70% случаев у больных, страдающих тромбозом глубоких вен, первым проявлением заболевания оказывается ТЭЛА. С другой стороны, в 85% наблюдений у пациентов, умерших от ТЭЛА, в анамнезе были тромбоэмболические заболевания.

Симптомы разнообразны (табл. 49-1). Чаще всего это одышка, боль в груди, тахикардия. Поскольку патогномоничных симптомов нет, ТЭЛА часто остается нераспознанной. Ранняя диагностика — ключ к успеху лечения. Поэтому при появлении любых острых нарушений кровообращения и дыхания у больного из группы риска в первую очередь следует заподозрить ТЭЛА. Обычно заболевание протекает по одному из трех вариантов.

- Внезапная одышка неясного происхождения, удушье.
- Острое легочное сердце.
- Легочное кровотечение, инфаркт легкого.

Таблица 49-1. Частота клинических симптомов у больных с различной локализацией легочной эмболии

Клинические симптомы	Локализация эмболии, %		
	Ствол, главные ветви	Долевые, сегментарные ветви	Мелкие ветви
Сердечно-сосудистые			
Боли за грудиной	31,4	15,3	3,1
Бледность кожных покровов	68,6	61,3	46,6
Набухание шейных вен	32,2	8,9	2,1
Тахикардия более 90 в 1 мин	86,5	83,6	61,4
Акцент II тона над легочной артерией	35,6	14,5	13,8
Артериальная гипотензия	34,2	16,2	12,4
Нарушения ритма сердца	38,1	52,4	46,5
Увеличение печени	11,0	5,6	3,2
Легочно-плевральные			
Боли в грудной клетке	34,7	58,9	61,1

Окончание табл. 49-1

Клинические симптомы	Локализация эмболии, %		
	Ствол, главные ветви	Долевые, сегментарные ветви	Мелкие ветви
Одышка	86,4	69,4	66,8
Цианоз лица, шеи	29,7	20,2	16,2
Кашель	18,8	48,4	51,1
Кровохарканье	17,6	34,7	36,6
Шум трения плевры	14,4	39,5	28,7
Хрипы над легкими	17,8	54,0	52,3
Церебральные			
Потеря сознания	41,4	18,5	–
Головокружение	48,1	26,2	14,8
Абдоминальные			
Боли в правом подреберье	12,7	11,4	5,6
Повышение температуры тела	43,2	65,3	51,4
Признаки венозного тромбоза нижних конечностей	36,4	28,6	30,3

Дифференциальную диагностику проводят с инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, пневмонией, бронхиальной астмой, плевритом, панкреатитом.

Диагностика

Своевременная прижизненная диагностика ТЭЛА нередко представляет значительные трудности. Краеугольным камнем должна стать настороженность врача, опирающаяся на оценку факторов риска развития ТЭЛА и клинических симптомов, отражающих ее наличие. Помимо постановки диагноза ТЭЛА, принципиально важно получить информацию о локализации, характере и объеме эмболического поражения, состоянии гемодинамики в большом и малом круге кровообращения, а также об источнике эмболизации.

Тщательно собранный анамнез и проведенное физикальное обследование определяют объем лабораторно-инструментальных исследований, которые можно разделить на две группы.

- Обязательные исследования (проводятся всем больным с подозрением на ТЭЛА):
  - ЭКГ;
  - рентгенография органов грудной клетки;
  - ЭхоКГ;
  - перфузионная сцинтиграфия легких;
  - ультразвуковая допплерография магистральных вен ног.
- Исследования по показаниям:
  - ангиопульмонография;
  - илеокаваграфия;
  - измерение давления в полостях правого сердца и легочной артерии.

Косвенные признаки ТЭЛА.

- Биохимический анализ крови:
  - увеличение активности ЛДГ;
  - увеличение уровня общего билирубина;
  - нормальная активность АСТ в сыворотке (в 12% случаев).
- Газы артериальной крови:
  - pO_2 менее 80 мм рт.ст.;
  - нормальное или пониженное pCO_2 (в 90% случаев);
  - увеличение альвеолярно-артериальной разницы парциального давления углекислого газа (признак ТЭЛА).

ЭхоКГ может служить методом первичной диагностики ТЭЛА. Ультразвуковое сканирование в двухмерном режиме позволяет зафиксировать формирование острого легочного сердца и определить степень его выраженности, обнаружить тромбоэмболы в легочном стволе и проксимальных отделах главных ветвей легочной артерии. Уменьшение диастолического размера правого желудочка является объективным критерием устранения блокады легочного кровотока. При небольшой по распространенности эмболизации информативность этого неинвазивного метода диагностики гораздо меньше.

Изменений на ЭКГ в 80% случаев нет, в 12% выявляют блокаду правой ножки пучка Гиса; в 12% синдром SI–QIII–TIII (глубокий зубец S в I отведении, выраженный зубец Q и отрицательный зубец T в III отведении); в 5% отклонение электрической оси сердца вправо (табл. 49-2). Чувствительность и специфичность ЭКГ невысоки, поэтому ее применяют скорее для исключения инфаркта миокарда, чем для диагностики ТЭЛА. Нужно помнить, что в 20% инфаркт миокарда на ЭКГ не виден.

Таблица 49-2. Частота изменений на ЭКГ при ТЭЛА в зависимости от локализации эмболии

Изменения на ЭКГ	Локализация эмболии, %		
	Ствол, главные ветви	Долевые, сегментарные ветви	Мелкие ветви
Признаки острой перегрузки правого желудочка	69,0	41,8	11,1
В том числе			
SI QIII	29,3	9,4	
Отрицательный TIII, aVF	14,3	8,0	
Отрицательный TV 1–3	25,4	24,4	11,1
P-pulmonale	7,9	7,0	3,1
Признаки острой коронарной недостаточности	23,0	10,4	–
Нарушения ритма и проводимости			
Синусовая тахикардия	86,5	83,6	61,4
Мерцание предсердий	5,6	5,5	2,1
Экстрасистолия	24,6	26,4	23,2
Желудочковая тахикардия	1,6		
Фибрилляция желудочков	1,6	0,5	
Блокада правой ножки пучка Гиса	11,9	6,0	1,1
Полная поперечная блокада	1,6		
Идиовентрикулярный ритм	0,8		
Отсутствовали	7,9	17,4	38,0

На рентгенограмме грудной клетки в 50% изменений нет. Большое значение в рентгенологической диагностике инфаркта легкого имеет асимметричность тени, расположенной субплеврально и в одной из проекций, обращенной более узкой частью к корню легкого; диафрагма на стороне поражения приподнята. При инфаркте легкого (10% случаев) через 12–36 ч появляется затемнение, примыкающее к плевре. Неспецифические признаки ТЭЛА: одностороннее обеднение легочного рисунка, расширение легочной артерии в области ворот, увеличение правых отделов сердца, плевральный выпот (табл. 49-3). Эти изменения бывают настолько незначительными, что нередко на них обращают внимание только при ретроспективном анализе.

Таблица 49-3. Частота рентгенологических изменений при ТЭЛА различной локализации

Рентгенологические изменения	Локализация эмболии, %		
	Ствол, главные ветви	Долевые, сегментарные ветви	Мелкие ветви
Симптом Вестермарка	5,2	1,9	–
Высокое стояние купола диафрагмы	16,7	14,5	11,7
Признаки острого легочного сердца	15,6	1,9	–
Расширение корней легких	16,6	3,8	–
Плевральный выпот	8,1	14,6	15,3
Дисковидные ателектазы	3,1	7,6	8,2
Инфаркт легкого, инфарктная пневмония	17,7	33,3	37,4

Выявление тромбоза глубоких вен подтверждает диагноз ТЭЛА, позволяет отказаться от дальнейших диагностических исследований и приступить к лечению антикоагулянтами. В целях диагностики тромбоэмболических осложнений легочной артерии применяется радионуклидное сканирование легких. Метод основан на внутривенном введении радионуклида и регистрации гамма-излучений с помощью сцинтилляционного счетчика. После введения радиоактивного альбумина частицы его задерживаются в артериальном русле легких в течение 4–8 ч. При сканировании отмечается уменьшение или отсутствие радиоактивности над зоной поражения. Метод информативен при проведении динамического наблюдения за больными в плане восстановления кровотока в пораженной зоне. На смену импедансной плетизмографии и сцинтиграфии с 125I-фибриногеном (сопровождавшимся риском заражения вирусным гепатитом) пришло допплеровское исследование. При локализации тромба выше колена метод обладает 90% чувствительностью. Еще более точный метод – флебография. Его недостатки: нефротоксичность рентгеноконтрастных средств (для исследования нужно не менее 100 мл) и высокий риск флебита, который можно свести к минимуму, промыв после исследования сосуды конечности 0,9% NaCl с гепарином.

Специальные методы диагностики

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких. Перфузию легких оценивают путем внутривенного введения альбуминовых микросфер, меченных 99mTc; вентиляцию – с помощью ингаляции 133Xe. На точность результатов влияют заболевания легких и четкость

выполнения инструкций больным. В случае нормальных результатов исследования клинически значимую ТЭЛА можно исключить. При несоответствии вентиляции и перфузии на субсегментарном уровне вероятность ТЭЛА считается низкой (хотя на самом деле она составляет около 20%). Если на уровне сегмента или большего участка легких одновременно нарушены и перфузия, и вентиляция, вероятность ТЭЛА считают средней и она составляет около 50%. При нарушении перфузии на уровне сегмента или большего участка легких без соответствующих изменений вентиляции вероятность ТЭЛА высока и составляет 60–80%. Во всех перечисленных случаях для уточнения диагноза желательно провести ангиопульмонографию.

Ангиопульмонография позволяет окончательно подтвердить диагноз ТЭЛА. Точность метода тем выше, чем раньше проведено исследование. Увеличение должно быть достаточным для визуализации сосудов диаметром 2,5 мм. Обрыв сосуда или контуры тромба должны быть выявлены как минимум в двух проекциях. Ангиопульмонография показана в следующих случаях.

- Клиническая картина с высокой вероятностью указывает на ТЭЛА, а результаты неинвазивных исследований сомнительны или противоречивы.
- Лечение антикоагулянтами противопоказано.
- Планируется перевязка нижней полой вены или тромболизис.
- Повторная ТЭЛА на фоне лечения.
- Признаки ТЭЛА у больного, не входящего в группу риска.

Абсолютное противопоказание к ангиопульмонографии — аллергия к рентгеноконтрастным средствам. Относительные противопоказания: блокада левой ножки пучка Гиса, выраженная желудочковая экстрасистолия, первичная легочная гипертензия, тяжелые сопутствующие заболевания. Основные осложнения — артериальная гипотония и нарушения ритма сердца. Риск осложнений можно свести к минимуму, если не вводить рентгеноконтрастное средство в желудочек сердца.

В диагностике тромбоэмболии легочной артерии наиболее эффективна ангиопульмонография. На ангиограммах можно видеть увеличение диаметра легочной артерии, дефекты сосудистого рисунка легких, пятнистый характер контрастированных сосудов при неполной обтурации долевых и сегментарных артерий, обрыв сосудов и уменьшение числа ветвей сосудистого дерева. Задержка наполнения легочной артерии и удлинение венозной фазы — типичный ангиографический признак. Из других методов диагностики тромбоэмболических

осложнений заслуживает внимания селективная ангиопульмонография, однако следует отметить недостаточность однократного исследования, предпочтительнее серийное исследование — киноангиопульмонография.

В клинической практике все чаще применяются ультразвуковые методы исследования. Ультразвуковая биолокация легких дает возможность по изменениям акустической плотности тканей обнаружить начальные признаки ишемии в субплевральных участках, снабжаемых обтурированными сосудами.

Лечение

Патогенетическая терапия при тромбоэмболии легочной артерии заключается в комплексном применении трех групп препаратов: тромболитиков, антикоагулянтов и антиагрегантов с целью лизиса тромба, восстановления проходимости сосуда и нормализации гемостаза.

Антикоагулянтная терапия — основной компонент лечения. При подозрении на ТЭЛА или тромбоз глубоких вен немедленно до подтверждения диагноза назначают антикоагулянты (если нет противопоказаний).

Антикоагулянтная терапия позволяет остановить рост тромба, ускорить растворение тромба, предупредить повторную ТЭЛА.

Лечение начинают с гепарина, для длительной терапии применяют варфарин или другие непрямые антикоагулянты.

Показания к назначению антикоагулянтов: предполагаемый или подтвержденный диагноз ТЭЛА или тромбоза глубоких вен.

Противопоказания к назначению антикоагулянтов.

- Абсолютные.
  - Недавняя черепно-мозговая травма или нейрохирургическая операция.
  - Коагулопатия (болезни крови и печени).
  - Септический тромбофлебит.
  - Острый и подострый инфекционный эндокардит.
- Относительные.
  - Обширные повреждения внутренних органов и переломы длинных трубчатых костей.
  - Недавняя операция на органах грудной или брюшной полости.
  - Геморрагический инсульт в анамнезе.
  - Высокое диастолическое АД.
  - Признаки внутреннего кровотечения (гематурия, кровь в кале), кровоточивость слизистых.

– Язвенная болезнь в анамнезе, злокачественная опухоль (поздние стадии).

Гепарин активирует антитромбин III, который подавляет образование тромбина и, следовательно, препятствует превращению фибриногена в фибрин. Назначают внутривенную инфузию гепарина со скоростью около 1000 ЕД/ч. Во многих клиниках принято перед началом инфузии вводить 5000–15 000 ЕД гепарина струйно. Это предотвращает агрегацию тромбоцитов, прикрепившихся к поверхности тромба.

Регулярно измеряют АЧТВ. Во время лечения гепарином АЧТВ должно в 1,5–2 раза превышать контрольное.

В 5% случаев лечение осложняется гепариновой тромбоцитопенией, поэтому каждые 2–3 сут определяют гемоглобин и количество тромбоцитов.

Показатели свертывания не позволяют точно определить риск кровотечения. Вероятность кровотечения повышена при уремии, язвенной болезни, у пожилых. При легком носовом кровотечении, микрогематурии или положительном анализе кала на скрытую кровь прекращать лечение не следует. Более того, и сильное кровотечение не всегда требует отмены гепарина.

Лечение гепарином продолжают 7–10 сут. Считают, что за это время тромб плотно прикрепляется к интиме сосуда и больного можно без опасений перевести на прием варфарина.

Варфарин подавляет синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания (VII, IX, X и II) в печени. Подавление синтеза фактора VII происходит через 24 ч, остальных факторов — через 96 ч. Прием варфарина обычно начинают через 2–3 сут после начала гепаринотерапии, некоторое время проводят совместное лечение гепарином и варфарином, затем гепарин отменяют.

В отличие от гепарина биологическую активность варфарина можно оценить лабораторными методами. Протромбиновое время (ПВ) определяют перед началом лечения, ежедневно в течение 1-й недели, дважды в течение 2-й недели и 2 раза в месяц в дальнейшем.

Начальная доза варфарина составляет 5–10 мг/сут. В ходе лечения ПВ должно в 1,5 раза превышать контрольное.

После достижения терапевтической концентрации варфарина в крови ее поддерживают в течение недели, ежедневно измеряя ПВ и корректируя дозу препарата. Затем определяют среднюю суточную дозу варфарина за прошедшую неделю, в дальнейшем используют ее в качестве поддерживающей дозы.

Варфарин не назначают во время беременности, поскольку он обладает тератогенной активностью. Кормящим матерям препарат назначать можно, так как с молоком он не выделяется.

Продолжительность лечения варфарином в неосложненных случаях должна составлять не менее 3 мес, поскольку в этом периоде нередки повторные ТЭЛА. Необходимость дальнейшего лечения зависит от наличия факторов риска.

Лечение кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии

При легких кровотечениях уменьшают дозы препаратов. Сильное кровотечение, возникшее на фоне гепаринотерапии, можно быстро остановить протамина сульфатом (1 мг нейтрализует 100 ЕД гепарина). Не стоит забывать, что протамина сульфат сам обладает антикоагулянтными свойствами и быстрое введение препарата может привести к артериальной гипотонии.

Для остановки профузного кровотечения, возникшего на фоне лечения варфарином, применяют свежезамороженную плазму (10–15 мл/кг) и фитометадион (препарат синтетического витамина K_1). Введение плазмы (1/2 дозы, т.е. 5–7,5 мл/кг) повторяют каждые 8 ч, пока не начнет действовать фитометадион. При парентеральном введении препарата в дозе 10–25 мг кровотечение обычно останавливается через 6–24 ч.

Хирургические вмешательства на венах

К операциям на нижней полой вене прибегают в следующих случаях.

- Антикоагулянтная терапия противопоказана.
- Антикоагулянтная терапия не эффективна (повторная ТЭЛА) или не возможна (профузное кровотечение).
- Впервые возникшая ТЭЛА у больной из группы риска.
- Септическая эмболия или септический тромбофлебит.
- Планируется эмболэктомия.

С помощью операций на нижней полой вене удается спасти жизнь больным, которые не в состоянии перенести повторную ТЭЛА, а также больным с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии.

Относительное противопоказание — тяжелая сердечная недостаточность. Летальность во время операции в этом случае достигает 10%.

Осложнения: тромбоз, аррозия вены, кровотечение, смещение кава-фильтра, перераспределительный шок, хроническая венозная недостаточность.

Варианты хирургических вмешательств.

- Для больных из группы риска метод выбора — имплантация в нижнюю полую вену сетчатого, баллонного или зонтичного кава-фильтра. Кава-фильтр устанавливают через яремную вену под местной анестезией. Имплантация сетчатых фильтров сопровождается менее выраженными изменениями гемодинамики и реже приводит к венозной недостаточности.
- Для ограничения кровотока через нижнюю полую вену можно использовать перевязку, пликацию, наложение клипс или скрепок.
- При септическом тазовом тромбофлебите, не поддающемся антибиотикотерапии, прибегают к перевязке яичниковых (яичковых) вен.

При отсутствии противопоказаний в 1-е сутки после операции начинают антикоагулянтную терапию, которую продолжают не менее 3 мес.

В послеоперационном периоде для уменьшения отеков ногам придают возвышенное положение и используют эластичные чулки. Тем не менее отеки развиваются у половины больных. Причиной стойких отеков может быть венозная недостаточность, предшествовавшая операции.

Тромболизис

Тромболитики (стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза) ускоряют растворение тромба. Тромболизис не заменяет антикоагулянтную терапию. Летальность и тяжесть течения ТЭЛА при лечении только гепарином и только тромболитиками примерно одинаковы.

Тромболизис проводят при тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии, тяжелой гипоксии и артериальной гипотонии, т.е. больным, имеющим показания к эмболэктомии. В случае эффективности лечения тромболитиками хирургическое вмешательство не показано. Тромболизис применяют и для лечения протяженных тромбозов подвздошно-бедренного сегмента. Перед лечением нужно подтвердить диагноз с помощью ангиографии.

Абсолютные противопоказания: внутреннее кровотечение, нарушения мозгового кровообращения, перенесенная менее 2 мес тому назад большая операция. Относительные противопоказания: недавно перенесенное вмешательство (лапаротомия, катетеризация легочной артерии, венесекция и т.д.).

Основное осложнение — кровотечения. Гепарин одновременно с тромболитиками не назначают. При профузном кровотечении

тромболитики отменяют и вводят свежезамороженную плазму или криопреципитат.

В ходе лечения внимательно наблюдают за состоянием больного. Перед назначением тромболитика отменяют гепарин.

Стрептокиназа: насыщающая доза 250 000 МЕ внутривенно, затем в течение суток инфузия со скоростью 100 000 МЕ/ч. Если через несколько часов тромбиновое время не увеличилось, назначают другой тромболитик.

Урокиназа — более мощный и менее иммуногенный препарат по сравнению со стрептокиназой. Насыщающая доза 4400 МЕ/кг внутривенно, затем инфузия со скоростью 4400 МЕ/кг в час в течение 12 ч. Тромбиновое время позволяет судить об усилении фибринолиза, но в данном случае его не используют для коррекции скорости инфузии.

Алтеплазу назначают в дозе 100 мг и вводят в периферическую вену в течение 2 ч. Обладает сродством к тромбу, она активирует плазминоген, связанный с фибрином, почти не влияя на свободный плазминоген. В связи с этим риск кровотечения меньше, чем при использовании урокиназы и стрептокиназы.

Через 2–4 ч после окончания введения тромболитика определяют тромбиновое время. Если оно уменьшилось и превышает контрольное не более чем в 2,5 раза, возобновляют лечение гепарином.

Эмболэктомия

Цель — удаление тромба из легочной артерии.

Показания.

- Устойчивая артериальная гипотония при тромбоэмболии крупной ветви легочной артерии у больных, которым тромболизис противопоказан или проводился, но был неэффективным. Диагноз должен быть подтвержден с помощью ангиографии.
- Хроническая легочная гипертензия с ангиографическими признаками окклюзии правой или левой легочной артерии.

Профилактика

Алгоритм профилактики тромбоэмболических осложнений определяется степенью риска послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений.

Факторы риска, связанные с операцией.

I. Неосложненное вмешательство продолжительностью до 45 мин (аппендэктомия, грыжесечение, аборт и др.).

II. Большие вмешательства (холецистектомия, резекция желудка или кишечника, ампутация матки и др.).

III. Расширенные вмешательства (гастрэктомия, панкреатектомия, экстирпация матки и др).

Факторы риска, связанные с состоянием больного.

A. Факторы риска отсутствуют.

B. Возраст >40 лет, варикозно расширенные вены, прием эстрогенов, недостаточность кровообращения, постельный режим более 4 дней, инфекция, ожирение, послеродовой период (1 мес).

C. Онкологические заболевания, тромбоз глубоких вен и ТЭЛА в анамнезе, паралич нижних конечностей, тромбофилии.

Риск:

- низкий: IA;
- умеренный: IB, IC, IIA, IIB;
- высокий: IIC, IIIA, IIIB, IIIC.

В зависимости от степени риска предложены способы профилактики тромбоэмболических осложнений.

- Группа низкого риска:
  - ранняя активизация больных;
  - эластическая компрессия нижних конечностей.
- Группа умеренного риска:
  - перемежающаяся пневматическая компрессия ног;
  - применение малых доз гепарина (2500–5000 ЕД подкожно 2–3 раза в сутки);
  - или НМГ за 12 ч до вмешательства и последующие 3 дня после вмешательства;
  - эластическая компрессия нижних конечностей;
  - аспирин по 0,5 мг на ночь.
- Группа высокого риска:
  - перемежающаяся пневматическая компрессия ног всем больным;
  - малые дозы гепарина или НМГ в периоперационном периоде.

РАЗДЕЛ 11

ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) беременных, рожениц и родильниц — весьма важный раздел акушерства как науки, так и практического здравоохранения. Послеродовые заболевания вплоть до средины XX в. уносили множество человеческих жизней. В связи со своей неотвратимостью и трагическими исходами они сеяли страх среди женщин и пессимизм среди врачей. Достаточно того факта, что в начале прошлого столетия от послеродового сепсиса в некоторых акушерских стационарах умирала каждая третья родильница.

Одно их выдающихся открытий в истории медицины связано с послеродовой инфекцией. В 1847 г. И.Ф. Земмельвейс доказал возможность ее предупреждения путем обработки рук акушера антисептическим раствором. Применение данного метода в Венской клинике привело к снижению материнской смертности с 10 до 1%.

В дальнейшем изучению послеродовых инфекционных заболеваний было посвящено множество работ великих отечественных ученых, таких как М.С. Малиновский, В.Я. Илькевич, В.С. Сазонов, Л.И. Бубличенко,

А.В. Бартельс, Л.Н. Гранат, И.Р. Зак, Б.Л. Гуртовой, В.И. Кулаков, В.Н. Серов.

Послеродовые заболевания — болезни, возникающие в послеродовом периоде (от момента выделения последа до конца 6-й недели) и непосредственно связанные с беременностью и родами; чаще всего обусловлены воспалительными изменениями. Послеродовые заболевания представляют одну из актуальных проблем современного акушерства.

Заболевания, выявленные в послеродовом периоде, но патогенетические не связанные с беременностью и родами (грипп, дизентерия и др.), к группе послеродовых заболеваний не относят.

Гнойно-воспалительные заболевания пуэрперия — послеродовые заболевания, обусловленные локализованными или генерализованными процессами в организме женщины.

Послеродовая инфекция преимущественно раневая. Чаще всего первичный очаг формируется в области раны (входные ворота инфекции). При послеродовой инфекции такой очаг в большинстве случаев находится в матке. Дальнейшее развитие инфекционного процесса зависит от равновесия в системе организм—микроб и прямо пропорционально вирулентности микрофлоры и массивности инфицирования полости матки, с одной стороны, и состоянием защитных сил организма родильницы — с другой. Защитой от распространения бактериальных агентов из полости матки в послеродовом периоде служит скопление лейкоцитов в области плацентарной площадки. Возможно инфицирование разрывов промежности, влагалища, шейки матки, особенно в тех случаях, когда они остаются нераспознанными и незашитыми. Развитию инфекционного процесса в послеродовом периоде способствуют также субинволюция матки, задержка частей последа, воспалительные заболевания половых органов в анамнезе, наличие экстрагенитальных очагов бактериальной инфекции, анемия, эндокринные заболевания, нарушение санитарно-эпидемиологического режима и др.

Основные возбудители послеродовых ГВЗ — условно-патогенные микроорганизмы (аэробные и неспорообразующие анаэробные бактерии, определяемые, как правило, в различных ассоциациях). Возросла роль стрептококков группы В, а также хламидий, микоплазм, вирусов и других возбудителей инфекций, передающихся половым путем. Послеродовые ГВЗ в значительной мере — это проявление внутрибольничной инфекции.

От септических акушерских осложнений во всем мире ежегодно гибнет около 150 000 женщин. Септические осложнения в послеродовом периоде в структуре материнской смертности продолжают занимать 2–3-е место, уступая только акушерским кровотечениям.

В последние годы разработка и совершенствование методов диагностики, рациональной комплексной терапии и профилактики способствовали уменьшению частоты тяжелых клинических форм послеродовой инфекции (сепсис, перитонит, гнойный мастит), снижению их удельного веса в структуре смертности беременных, рожениц и родильниц. Однако нет тенденции к уменьшению частоты наиболее распространенных ГВЗ: эндометрита, раневой инфекции, пиелонефрита у беременных и родильниц.

Возросшая частота кесарева сечения (КС) в связи с тяжелой экстрагенитальной патологией, использованием вспомогательных репродуктивных технологий, привычным невынашиванием беременности привела к увеличению количества осложнений послеоперационного и послеродового периодов. ГВЗ после данного хирургического вмешательства развиваются в 8–10 раз чаще, чем после родов через естественные родовые пути.

Инфекционный процесс в матке после оперативного родоразрешения отличается тяжелым и длительным течением, может сопровождаться воспалительными изменениями швов на матке, привести к развитию перитонита или к генерализации инфекции.

Распространению инфекции способствует наличие хронических или острых заболеваний во время беременности и в родах, инфицирование во время родового акта (затяжные роды, длительный безводный промежуток, родовой травматизм и др.).

Классификация

По данным отечественных авторов, послеродовые заболевания классифицируют по принципу, согласно которому различные формы инфекции рассматривают как отдельные этапы единого динамически протекающего процесса. Тяжелые формы послеродовых заболеваний, как правило, развиваются из локализованных форм (эндометрит, раневая инфекция, мастит).

Первый этап — клиническую картину заболевания определяют местные проявления воспалительного процесса в области родовой раны: послеродовой эндометрит, послеродовая язва (гнойно-воспалительный процесс на промежности, вульве, во влагалище, на шейке матки).

Послеродовая язва возникает после травмы кожи, слизистой оболочки влагалища, шейки матки в результате оперативных родов через естественные родовые пути, затяжных родов крупным плодом. Преобладает местная симптоматика: боль, жжение, гиперемия, отечность тканей, гнойное отделяемое, повышенная кровоточивость. При большой площади поражения и неадекватном лечении может произойти генерализация инфекции.

Нагноение швов на промежности относят к этой же группе заболеваний. В таких случаях снимают швы и лечат рану согласно принципам гнойной хирургии: промывание, дренирование, использование некролитических ферментов, адсорбентов. После очищения раны накладывают вторичные швы.

Инфицирование послеоперационной раны после кесарева сечения сопровождается общими и местными проявлениями, изменениями в крови. При нагноении послеоперационной раны швы необходимо снять для обеспечения оттока раневого отделяемого, гнойные полости дренировать. Следует исключить эвентерацию путем ревизии раны (признак развившегося перитонита после кесарева сечения обусловливает необходимость экстирпации матки с маточными трубами).

Второй этап — клиническую картину заболевания обусловливают местные проявления воспалительного процесса, распространяющегося за пределы родовой раны, но оставшегося локализованной: метрит, параметрит, сальпингоофорит, пельвиоперитонит, метротромбофлебит, тромбофлебит вен таза, тромбофлебит бедренных вен (ко второму этапу относят только ограниченные, нераспадающиеся тромбофлебиты). При распространении инфекции за пределы послеродовой язвы возникает вульвит, кольпит, паракольпит и др. Эти же заболевания могут возникнуть и в результате нисходящей инфекции.

Третий этап — инфекция по тяжести своей близка к генерализованной: перитонит, септический эндотоксиновый шок, прогрессирующий тромбофлебит.

Четвертый этап — генерализация инфекции: сепсис без метастазов (септицемия), сепсис с метастазами (септикопиемия), септический шок.

Клиническая картина

Клиническая картина послеродовых инфекционных заболеваний весьма разнообразна. Это связано с полиэтиологичностью послеродовой инфекции, этапностью и различными путями ее распространения, неодинаковой ответной реакцией организма родильницы.

При значительном разнообразии клинического течения как локализованных, так и генерализованных форм послеродовых заболеваний существует ряд характерных симптомов: повышение температуры тела, озноб, тахикардия, повышенное потоотделение, нарушение сна, головная боль, эйфория, снижение или отсутствие аппетита, дизурические и диспепсические явления, снижение артериального давления (при септическом шоке, сепсисе). К местным симптомам относят боль в низу живота, задержку лохий или обильные гноевидные лохии с неприятным запахом, субинволюцию матки, нагноение ран (промежности, влагалища, передней брюшной стенки после кесарева сечения).

В настоящее время в условиях широкого применения антибиотиков в связи с изменением характера и свойств основных возбудителей клиническая картина послеродовых инфекционных заболеваний претерпела определенные изменения. Встречают стертые субклинические формы, для которых характерны несоответствие между самочувствием больной, клиническими проявлениями и тяжестью болезни, замедленное развитие патологического процесса, невыраженность клинических симптомов.

Ранняя диагностика и рациональная терапия локализованных форм послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) способствует предупреждению дальнейшего их поэтапного распространения.

Глава 50

Послеродовой мастит

Послеродовой мастит — воспалительное заболевание молочной железы, вызываемое бактериями, развивающееся после родов и связанное с процессом лактации. Данная патология развивается преимущественно во внебольничных условиях через 2–4 нед после родов. Частота послеродового мастита колеблется от 0,5 до 6%. В 99,9% случаев послеродовой мастит возникает у родильниц и в 0,1% — у беременных.

Классификация

Предрасполагающее состояние для развития послеродового мастита, или его латентная стадия, — лактостаз.

В клинической практике применяют следующую классификацию послеродового мастита, основанную на особенностях течения заболевания как стадии развития одного процесса:

- серозный (начинающийся);
- инфильтративный;
- гнойный:
  - инфильтративно-гнойный (диффузный, узловой);
  - абсцедирующий (фурункул ареолы, абсцесс в толще железы, ретромаммарный абсцесс);
  - флегмонозный (гнойно-некротический);
  - гангренозный.

Этиология и патогенез

Основной возбудитель послеродового мастита — золотистый стафилококк (70–80%). Значительно реже вызывают другие микроорганизмы: стрептококки групп А и В, энтерококки, эшерихии, синегнойная палочка, клебсиеллы и др.

Предрасполагающие факторы послеродового мастита:

- патологический лактостаз;
- трещины и аномалии развития сосков (плоские, втянутые);
- структурные изменения молочных желез (мастопатия, рубцовые изменения после предыдущих гнойных маститов);
- снижение иммунологической реактивности;
- нарушение гигиены и правил грудного вскармливания.

Инфицирование молочных желез может произойти из очага хронической инфекции или при попадании микроорганизмов извне (от больных с различными проявлениями гнойно-воспалительной инфекции или от носителей золотистого стафилококка). Дольчатое строение, множество естественных полостей, обилие жировой ткани, интенсивное кровоснабжение, широкая сеть молочных протоков и лимфатических сосудов способствуют быстрому распространению воспалительных процессов в молочной железе.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина

Исходя из особенностей клинического течения, выделяют серозный, инфильтративный и гнойный мастит. По существу, это последовательные стадии воспалительного процесса в молочной железе.

Послеродовой мастит, как правило, начинается остро и характеризуется:

- повышением температуры тела (38 °С и выше) с ознобом или без него;
- ухудшением общего состояния (головная боль, слабость);
- появлением болей в молочной железе, особенно при кормлении и сцеживании;
- явлениями лактостаза, увеличением молочной железы в объеме;
- появлением уплотнений в различных участках молочной железы:
  - при серозном мастите без четких контуров;
  - при инфильтративном мастите плотный инфильтрат с четкими контурами;

– при гнойном мастите плотный с четкими контурами инфильтрат с участками размягчения и выраженным отеком тканей над очагом воспаления;

- изменением окраски кожных покровов железы в области поражения;
- увеличением регионарных подмышечных лимфатических узлов;
- затрудненным опорожнением молочной железы при сцеживании.

При запоздалом и неэффективном лечении серозная форма послеродового мастита в течение 1–3 дней переходит в инфильтративную, которая продолжается 5–10 сут. Если инфильтрат не рассасывается, то происходит его нагноение. Преобладающая форма послеродового мастита — инфильтративно-гнойный мастит — может протекать в виде диффузной и узловой формы.

Вторая по частоте — абсцедирующая форма гнойного послеродового мастита: фурункул и (или) абсцесс ареолы, абсцессы в толще и позади молочной железы. Наиболее тяжелая форма — флегмонозный мастит, при котором возможна генерализация инфекции с переходом в сепсис.

Послеродовой мастит в основном возникает у первобеременных женщин. У большинства больных (90%) очаг поражения возникает в одной молочной железе. Чаще всего в процесс вовлекается наружный квадрант железы, в дальнейшем воспаление может ограничиться или распространиться на другие участки органа.

Лабораторно-инструментальные исследования

Диагноз послеродового мастита в большинстве случаев устанавливают при первом осмотре. Некоторые затруднения могут возникнуть при развитии стертых, атипических форм заболевания. Учитывают анамнестические данные и жалобы больной.

Из лабораторных методов наиболее информативны клинический анализ крови (характерны лейкоцитоз, нейтрофиллез, увеличение СОЭ), бактериологическое исследование молока для определения возбудителя и чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, УЗИ молочных желез.

Дифференциальную диагностику проводят на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования с лактостазом и инфильтративным раком молочной железы. В отличие от послеродового мастита лактостаз — двусторонний процесс, без покраснения кожных покровов, реакции лимфатических узлов —

возникает на 3–4-е сутки после родов в период становления лактации. Инфильтративный рак молочной железы у родильниц наблюдают крайне редко, патологические изменения молочной железы определяют еще до наступления лактации.

Лечение

Терапия в условиях стационара

Лечение должно быть комплексным, его следует начинать при появлении первых признаков заболевания. Основной компонент в комплексной терапии — антибиотики. При гнойном мастите их назначение необходимо сочетать одновременно с хирургическим вмешательством.

Принципы терапии:

- временное прекращение кормления грудью;
- сцеживание молока из пораженной железы с целью уменьшения ее нагрубания (при серозном мастите).

При инфильтративном и гнойном мастите целесообразно подавление лактации бромокриптином или каберголином.

Антибактериальную терапию проводят 5–7 дней в зависимости от тяжести заболевания. При отсутствии признаков абсцедирования применяют как пероральные, так и парентеральные формы препаратов. При гнойном мастите антибиотики назначают только парентерально.

Схемы лечения (внутримышечно в течение 5–7 дней):

- цефазолин по 1 г 2–3 раза в сутки;
- цефрадин по 1 г 2 раза в сутки;
- цефтазидим по 1 г 3 раза в сутки;
- амоксициллин + клавулановая кислота в дозе 1,2 г 2–3 раза в сутки;
- клиндамицин по 0,6 г 3 раза в сутки;
- цефалексин по 0,5 г 2–3 раза в сутки.

Противогрибковые ЛС: флуконазол по 150 мг 1 раз на курс лечения или нистатин по 500 000 ЕД 4 раза в сутки.

Препараты, регулирующие лактацию:

- бромокриптин по 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней;
- каберголин по 0,5 мг 2 раза в сутки на протяжении 1–2 дней.

Антигистаминные препараты: дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, хифенадин, лоратадин, кетотифен и др.

Инфузионную терапию проводят при гипертермии и интоксикации, назначают сбалансированные кристаллоидные растворы, 6–10% раствор гидроксиэтилированного крахмала и др.

Для местного лечения при перевязках используют растворы перекиси водорода, фурациллина, диоксидина, мазевые повязки с использованием хлорамфеникола и метилурацила (левомеколь*, диоксиколь*).

Профилактика

Профилактические мероприятия мастита в период беременности и во время кормления грудью:

- личная гигиена — главное средство профилактики любого инфекционного заболевания;
- своевременное выявление у беременных экстрагенитальных заболеваний, анемии, генитальных и других инфекций;
- повышение защитных сил организма;
- обучение беременных правильной технике прикладывания ребенка к груди, кормления и сцеживания;
- подготовка во время беременности сосков молочных желез (контрастный душ, массаж, растирание сосков грубыми тканями, гимнастика околососкового кружка, направленная на устранение их уплощения, тренировка циркулярных мышц соска и выпрямление млечных протоков в центральной части железы);
- медикаментозная регуляция уровня лактации, направленная как на повышение количества вырабатываемого молока, так и на временное снижение или полное его подавление;
- местное применение холода, физиотерапевтических средств, молокоотсосов.

В послеродовом периоде для воздействия на молочные железы можно применять физические факторы:

- КУФ-облучение;
- магнитотерапию низкочастотную;
- СВЧ-терапию дециметровыми волнами;
- ультразвуковую и лазеротерапию.

Следует отметить, что перед каждым кормлением и сцеживанием необходимо тщательно вымыть руки теплой водой с мылом. Каждый день рекомендуется менять бюстгальтер или специальные прокладки, принимать воздушные ванны.

Перед кормлением и после него молочные железы необходимо обмыть теплой водой, смыть остатки молока с груди без использования

мыла, так как оно сильно высушивает кожу и способствует образованию трещин. Необходимо дать соскам высохнуть после кормления и водной процедуры в течение 10–15 мин.

Для профилактики образования трещин после кормления сосок и ареолу следует смазывать растительными маслами (облепиховым, шиповника, оливковым и др.), специальными лечебными бальзамами и гелями (бепантен▲, пурелан▲ и др.).

Глава 51

Послеродовой эндометрит

Послеродовой эндометрит — воспаление внутренней поверхности матки (эндометрия) с возможным вовлечением миометрия, возникшее после родов или кесарева сечения в результате присоединения инфекции. Данное заболевание является наиболее распространенной формой бактериально-вирусной инфекции. После самопроизвольных родов развивается в 2–5% случаев, а после кесарева сечения — в 20% и чаще.

Классификация

В настоящее время в клинической практике применяют следующую классификацию послеродового эндометрита.

- По характеру родоразрешения:
  - эндометрит после самопроизвольных родов;
  - эндометрит после кесарева сечения.
- По клиническому течению:
  - легкая форма;
  - средней тяжести;
  - тяжелая форма.
- По особенностям клинических проявлений:
  - классическая форма;
  - стертая форма.

Этиология и патогенез

В настоящее время послеродовой эндометрит считают проявлением раневой инфекции. После отделения

последа внутренняя поверхность матки представляет собой обширную рану, заживление которой протекает согласно общебиологическим законам. На первом этапе происходит очищение внутренней поверхности матки путем воспаления (I фаза раневого процесса) с последующей эпителизацией и регенерацией эндометрия (II фаза раневого процесса).

Послеродовой эндометрит развивается вследствие перехода воспалительного лейко- и лимфоцитарного инфильтрата с нежизнеспособных тканей на собственно эндо- и миометрий.

Основные возбудители ПЭ — ассоциации факультативных аэробных и облигатных неклостридиальных анаэробных микроорганизмов: *Escherichia coli*, различные штаммы *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, стрептококки группы В, *Staphylococcus spp.*, а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, грибы рода *Candida* и др.

При определении видового состава аэробных микроорганизмов установлено, что в содержимом полости матки после родов чаще всего отмечался рост энтерококка (41%), несколько реже — грамотрицательных энтеробактерий (кишечная палочка, клебсиелла, протей). Среди них доминировала кишечная палочка (до 40%). При послеоперационном эндометрите преобладал рост энтеробактерий — свыше 40%, а энтерококк определяли реже (27%). Для инфекции, обусловленной стрептококками группы В, характерно весьма тяжелое течение (2–3%). Микоплазмы (10%) и хламидии (2%) чаще вызывали вялотекущие формы заболевания, нередко присоединяясь в последующем к первичным возбудителям инфекции.

На основании проведенных исследований определено три степени обсемененности матки микрофлорой: низкая (менее 5×10^2 КОЕ/мл), умеренная (5×10^2–10^3 КОЕ/мл) и высокая (более 10^3 КОЕ/мл). Низкую степень микробной колонизации диагностируют преимущественно у здоровых родильниц, умеренную и высокую — при послеродовом эндометрите.

При легкой форме преобладает умеренный рост микроорганизмов, при заболевании средней тяжести и тяжелом его течении отмечают массивную обсемененность — более 10^3–10^5 КОЕ/мл. При данной патологии после КС обсемененность еще выше и у большинства родильниц достигает 10^5–10^8 КОЕ/мл (после планового оперативного вмешательства такая обсемененность была у 43%, экстренного у 57%, самопроизвольных родов у 28,9% больных).

Пути распространения инфекции при послеродовом эндометрите:

- восходящий (связан со значительной ролью в этиологии заболевания условно-патогенных микроорганизмов, обитающих во влагалище);
- гематогенный и лимфогенный;
- интраамниальный вследствие проведения инвазивных методов исследования (амниоскопия, амниоцентез, кордоцентез, редукция эмбрионов при многоплодной беременности и др.).

Значительную роль в возникновении и течении инфекционного процесса в послеродовом периоде играют защитные механизмы, и в частности состояние иммунитета. Установлено, что даже у здоровых женщин во время беременности и в ранние сроки послеродового периода может быть транзиторный частичный иммунодефицит.

При развитии ГВЗ после КС определяют лимфопению и достоверное снижение абсолютного количества Т-(CD3+) и В-лимфоцитов (CD19+) по сравнению с родильницами с физиологическим течением послеродового периода. Отмечают угнетение пролиферативной активности и активацию супрессивной, а также снижение концентрации IgG, количества В-лимфоцитов (CD19+) с поверхностными иммуноглобулинами.

При смешанной вирусно-бактериальной инфекции иммунный статус пациенток отличается низким содержанием суммарной популяции Т-лимфоцитов (CD3+), снижением количества Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+), а также низким уровнем продукции α- и γ-интерферонов лимфоцитами *in vitro*.

Определенное место в патогенезе ГВЗ принадлежит системе гемостаза. При начальных проявлениях послеродового эндометрита отмечают умеренную активацию тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза. При тяжелых формах происходит рост этих изменений: наблюдают резко выраженную хронометрическую и структурную гиперкоагуляцию, гиперфибриногенемию, повышается функциональная активность тромбоцитов.

На возникновение послеродового эндометрита определенное влияние оказывают изменения гормонального баланса, начинающиеся во время беременности и сохраняющиеся в послеродовом периоде. У женщин, которых относят к группе повышенного риска по развитию этой патологии, в 1-е сутки после родов определяют высокий уровень содержания эстрадиола и прогестерона, нарушается соотношение их концентраций по сравнению со здоровыми родильницами. Высокое содержание гормонов и нарушение их баланса влияют на

интенсивность иммунологических реакций и, воздействуя на нервные окончания, по-видимому, вызывают нарушение сократительной способности матки.

В послеродовом периоде у женщины происходит резкое падение уровня стероидных гормонов и снижается функциональная активность щитовидной железы и коры надпочечников. Это свидетельствует о снижении активности адаптационно-метаболических процессов и резистентности организма.

Таким образом, патогенез послеродового эндометрита мультифакторный, остается до конца неизученным. Основную роль играют следующие факторы: состояние послеродовой матки, состав микрофлоры, состояние защитных сил организма и др.

Диагностика

Клиническая картина

Заболевание возникает на 2–5-й день послеродового периода (иногда позже). При неэффективной терапии (около 2% случаев) возможна генерализация процесса с развитием тяжелых форм послеродовой инфекции: перитонит, тазовые абсцессы, тромбофлебит, сепсис. Степень обсемененности содержимого матки зависит от тяжести клинического течения заболевания. Она колеблется от умеренной (5×10^2–10^3 КОЕ/мл) при легкой форме до высокой (10^5–10^8 КОЕ/мл) при тяжелой.

Различают три клинические формы послеродового эндометрита: легкую, средней тяжести и тяжелую, отличающиеся друг от друга выраженностью отдельных симптомов (лихорадка, интоксикация, локальные проявления), изменениями лабораторных показателей, продолжительностью заболевания.

Легкая форма заболевания возникает преимущественно на 2–5-е сутки послеродового периода. Клинические симптомы заболевания: повышение температуры тела до 37,5–38 °С, болезненность матки при пальпации, умеренная ее субинволюция, изменение характера лохий. Признаков общей интоксикации не наблюдают, изменения в клиническом анализе крови и системе гемостаза несущественные.

На фоне проводимой терапии температура тела нормализуется в течение 2–3 дней, болезненность матки при пальпации исчезает через 1–2 дня, характер лохий нормализуется на 2–3-и сутки.

Послеродовый эндометрит средней тяжести возникает на 2–7-е сутки послеродового периода. Клинические симптомы более выражены:

повышение температуры тела до 38,5 °С, болезненность матки при пальпации, ее субинволюция, патологический характер лохий, признаки умеренной общей интоксикации, патологические изменения в клиническом анализе крови и системе гемостаза. На фоне проводимого лечения клинические симптомы заболевания исчезают медленнее, чем при легкой форме.

Тяжелая форма ПЭ возникает на 2–3-и сутки послеродового периода. У больных наблюдают выраженную общую интоксикацию, повышение температуры тела до 39 °С, ознобы, резкую болезненность матки при пальпации, определяют ее субинволюцию, патологический характер лохий, существенные изменения гематологических, биохимических показателей крови и системы гемостаза (резко выраженная хронометрическая и структурная гиперкоагуляция).

После КС чаще всего диагностируют среднетяжелую и тяжелую формы эндометрита. Выраженность общих и местных проявлений инфекции в значительной мере обусловлена тем, что воспалительный процесс развивается в оперированном органе. Тяжесть заболевания, как правило, коррелирует со степенью обсемененности полости матки аэробной и анаэробной микрофлорой и составом микробных ассоциаций.

Лабораторно-инструментальные исследования

Диагноз следует устанавливать на основании клинической картины заболевания и результатов лабораторно-инструментальных методов обследования.

С помощью УЗИ оценивают размеры матки, ее тонус и наличие в полости тех или иных патологических включений (оболочки, сгустки крови, остатки децидуальной и плацентарной ткани, лигатуры в области швов на матке, наличие пузырьков газа, фибрина, инфильтрата в области операционной раны), можно заподозрить несостоятельность послеоперационного шва, определить варикозное расширение вен матки и др.

Бактериологическое исследование лохий включает выделение и идентификацию микроорганизмов, определение их чувствительности к антибиотикам, определение степени микробной колонизации. Для выделения истинного возбудителя необходимо исследовать содержимое матки, так как микрофлора шеечного канала только в 28% случаев полностью совпадает с микрофлорой полости матки. С помощью бактериологических методов исследования диагноз послеродового эндометрита можно поставить в 85–90% случаев.

Цитограмма лохий при данной патологии четко коррелирует с тяжестью воспалительного процесса. Для послеродового эндометрита легкой формы характерен воспалительный тип цитограмм, при средней и тяжелой форме определяют воспалительно-дегенеративный тип. В препаратах содержится большое количество нейтрофилов (82–93%) в состоянии дегенерации и деструкции, при резком уменьшении количества лимфоцитов, полибластов, моноцитов и особенно макрофагов. Фагоцитоз преимущественно незавершенный или даже извращенный (целые бактерии находятся среди обломков нейтрофилов).

К биохимическим методам исследования лохий относят определение pH, парциального напряжения углекислого газа и кислорода, а также продуктов деструкции тканей, образующихся в полости матки после родов. При эндометрите отмечают развитие ацидоза, показатель pH значительно ниже, чем у здоровых родильниц. Парциальное давление углекислого газа лохий у больных послеродовым эндометритом как после срочных родов, так и после КС достоверно превышает показатели здоровых родильниц, а парциальное давление кислорода точно снижается. Более выраженные изменения pH, pCO_2 и pO_2 лохий отмечают в период наиболее ярких клинических проявлений заболевания. После завершения курса лечения эти показатели приближаются к показателям здоровых родильниц. Точность этого метода составляет 65–70%.

У родильниц с послеродовым эндометритом после родов и КС отмечают достоверное повышение содержания продуктов деструкции тканей в сыворотке и лохиях по сравнению с теми же показателями у здоровых родильниц начиная с 3-х суток. При развитии болезни происходит временная задержка и углубление I фазы раневого процесса — фазы воспаления. В результате возрастает количество погибших клеток в очаге, что приводит к возрастанию уровня продуктов деструкции тканей (средних молекул, кислоторастворимой фракции нуклеиновых кислот, активных продуктов, взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой).

При подозрении на послеродовой эндометрит, но при отсутствии выраженных изменений клинико-лабораторных показателей или при отсутствии патологических включений в полости матки по данным УЗИ целесообразно выполнить гистероскопию. С помощью этого метода возможна визуализация эндометрия, детализация характера патологических включений в полости матки: сгустки крови, оболочки, децидуальная или плацентарная ткань; оценка состояния швов на матке; при необходимости можно выполнить биопсию эндометрия. О наличии послеродового эндометрита свидетельствуют фибриноидный налет

на стенках матки, нередко с примесью газа; большое количество инъецированных, легко кровоточащих сосудов, в отечной цианотичной слизистой оболочке отмечают очаги кровоизлияний. Достоверность гистероскопии свыше 90%.

При подозрении на послеродовый эндометрит целесообразно выполнить морфологическое исследование биоптатов эндометрия. Метод позволяет определить в эндо- и миометрии диффузную или очаговую лейко- и лимфоцитарную инфильтрацию, интенсивность которой находится в прямой зависимости от тяжести патологического процесса.

Алгоритм обследования:

- общее физикальное обследование родильницы;
- измерение температуры тела, определение частоты пульса и уровня артериального давления;
- осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное обследование;
- макроскопическая оценка лохий;
- клинический анализ крови, оценка системы гемостаза;
- ультразвуковое исследование матки;
- бактериологическое исследование аспирата из полости матки;
- цитологическое исследование содержимого полости матки;
- морфологическое исследование биоптатов эндометрия;
- гистероскопия.

Диагностические критерии послеродового эндометрита

Клинические:

- неоднократный подъем температуры тела выше 37,5 °С со 2-х суток после родоразрешения;
- лейкоцитоз в общем анализе крови 12×10^{12}/л и выше, палочкоядерные нейтрофилы 10% и более при отсутствии других источников инфекции;
- болезненность и пастозность матки при пальпации;
- гноевидные лохии с неприятным запахом.

Ультразвуковые:

- измерение размеров полости, выявление оболочек, сгустков крови, остатков децидуальной и плацентарной ткани, пузырьков газа, фибрина, а также воспалительных изменений послеоперационного шва на матке после кесарева сечения.

Бактериологическое исследование лохий:

- выделение этиологически значимых микроорганизмов в количестве $\geq 10^4$ КОЕ/мл.

Цитологическое исследование лохий:

- наличие в цитограмме >80% дегенеративно измененных нейтрофилов на 2–3-и сутки после родов и >70% — с 4-х суток после родов.

Биохимическое исследование лохий:

- КОС (кислотно-основное состояние):
  - pH <7,2;
  - pCO_2 >40 мм рт.ст.;
  - pO_2 <80 мм рт.ст.
- ПДТ (продукты деструкции тканей):
  - кислоторастворимая фракция нуклеиновых кислот (КФНК) >7 (усл. ед. ОП);
  - молекулы средней массы (СМ) >600 (усл. ед. ОП, 254 нм);
  - молекулы средней массы (СМ) >400 (усл. ед. ОП, 280 нм).

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия:

- диффузная и очаговая лейко- и лимфоцитарная инфильтрация слизистой тела матки и (или) миометрия с 5-х суток после родов или с 7-х суток после КС.

Дифференциальную диагностику проводят на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования с лохиометрой, подапоневротической гематомой (после операции КС), наиболее частыми формами гинекологической и хирургической патологии нижних отделов брюшной полости (сальпингоофорит, параметрит, перекрут ножки кисты яичника, аппендицит).

Лечение

Комплексная терапия послеродового эндометрита включает общее воздействие и местное лечение. Главным компонентом общего лечения является назначение антибактериальной терапии, а местного — вакуум-аспирация и (или) выскабливание послеродовой матки.

К компонентам общего лечения помимо антибактериальной терапии относят инфузионно-трансфузионную, утеротоническую, иммуномодулирующую, метаболическую, антикоагулянтную, десенсибилизирующую и энзимотерапию, а также эфферентные методы лечения (гемосорбция, плазмаферез, лазерное облучение крови) и озонотерапию.

Компонентами местной терапии, помимо вакуум-аспирации и (или) выскабливания послеродовой матки, являются промывное дренирование, введение многокомпонентных мазей на гидрофильной основе, протеолитические ферменты и применение физиотерапевтических методов воздействия на послеродовую матку.

Терапия в условиях стационара

Основной принцип лечения послеродового эндометрита — рациональная антибактериальная терапия и хирургическая санация полости матки. К последним относят вакуум-аспирацию ее содержимого, выскабливание стенок полости матки и удаление остатков децидуальной или плацентарной ткани, промывное дренирование матки антисептическими растворами. Также проводят дезинтоксикационную, десенсибилизирующую, утеротоническую, иммуномодулирующую терапию, а при необходимости назначают антикоагулянтные препараты и эубиотики.

До получения результатов бактериологического исследования проводят эмпирическую антибиотикотерапию, которая должна максимально воздействовать на весь спектр возможных возбудителей заболевания. При тяжелых формах применяют парентеральное введение лекарственных средств. При более легком клиническом течении возможно последовательное («ступенчатое») введение антибиотиков (вначале парентеральное с последующим переходом на пероральные формы тех же лекарственных средств).

Монотерапия:

- Ингибиторозащищенные пенициллины: амоксициллин + клавулановая кислота в дозе 1,2 г каждые 8 ч внутривенно 3–4 дня, далее амоксициллин + клавулановая кислота по 0,375–0,625 г каждые 8 ч внутрь 3–4 дня; ампициллин + сульбактам по 1,5–3 г каждые 8 ч внутривенно или внутримышечно 3–4 дня, далее ампициллин + сульбактам по 0,375–0,75 г каждые 12 ч внутрь 3–4 дня.
- Цефалоспорины (III поколения): цефоперазон по 2 г внутривенно или внутримышечно каждые 12 ч 5–6 дней; цефтазидим по 1–2 г внутривенно или внутримышечно каждые 12 ч 5–6 дней; цефтриаксон в дозе 2 г каждые 12 ч внутривенно 5–6 дней.
- При тяжелой форме эндометрита: цефоперазон + сульбактам по 2–4 г каждые 12 ч внутривенно или внутримышечно в течение 5 дней; имипенем + циластатин по 0,5–1 г внутривенно каждые 6–8 ч 5 дней; меронем по 0,5–1 г внутривенно каждые 8 ч в течение 5 дней.

Возможно проведение комбинированной антибактериальной терапии.

- Клиндамицин по 0,3–0,9 г каждые 8 ч внутривенно или внутримышечно совместно с гентамицином в дозе 3–5 мг/кг в сутки с интервалом 12–24 ч внутримышечно на протяжении 5 дней.
- Клиндамицин по 0,3–0,9 г каждые 8 ч внутривенно или внутримышечно совместно с нетилмицином в дозе 4–7,5 мг/кг в сутки с интервалом 12–24 ч внутримышечно в течение 5 дней.

- Линкомицин по 0,6 г каждые 8 ч внутримышечно и гентамицин в дозе 3–5 мг/кг в сутки в 1–2 введения внутримышечно на протяжении 5 дней.
- Линкомицин по 0,6 г каждые 8 ч внутримышечно совместно с нетилмицином в дозе 4–7,5 мг/кг в сутки с интервалом 12–24 ч внутримышечно в течение 5 дней.

Следует учитывать, что в последние годы возросла роль вирусов в развитии послеродового эндометрита. В определенных случаях обосновано включение в комплекс лечебных мероприятий противовирусных препаратов: ацикловира, валацикловира (валтрекс*).

При проведении антибактериальной терапии вскармливание необходимо временно прекратить, ибо большинство антибиотиков в значительном количестве попадает в грудное молоко. Эти лекарственные препараты могут вызвать сенсибилизацию или дисбактериоз у новорожденного.

Антибактериальную терапию следует проводить до исчезновения клинических признаков заболевания и нормализации лабораторных показателей. Для профилактики развития кандидоза необходимо применять противогрибковые лекарственные средства, например флуконазол в дозе 0,15 г однократно внутрь.

Профилактика

Профилактику послеродовой инфекции необходимо проводить в женской консультации и родильном доме. Она включает:

- определение факторов риска гнойно-воспалительных заболеваний;
- санацию очагов генитальной и экстрагенитальной инфекции под контролем клинико-лабораторных исследований;
- рациональное ведение родов (профилактика слабости родовой деятельности, длительности безводного промежутка, патологической кровопотери и родового травматизма);
- уточнение показаний и противопоказаний родоразрешения путем КС.

Профилактика осложнений после КС:

- применение антибактериальных средств у рожениц, имеющих факторы высокого риска развития инфекции (до операции);
- профилактика антибиотиками до операции при наличии факторов риска послеоперационных осложнений: однократное внутривенное введение препарата до хирургического разреза либо антибиотикотерапия в течение 3 дней при высоком риске инфекционных осложнений;

- профилактическое применение утеротонических средств;
- адекватная инфузионная терапия в 1–2-е сутки после операции, применяют для коррекции развивающихся волемических, водно-электролитных нарушений, ликвидации анемии и гипопротеинемии;
- профилактика субинволюции матки и послеродового эндометрита с помощью различных физических методов лечения;
- предупреждение нарушений перистальтики кишечника после КС со 2-х суток послеоперационного периода препаратами, улучшающими моторику кишечника: метоклопрамид (церукал*, реглан* и др.).

Для профилактики послеродового эндометрита у пациенток со смешанной вирусной инфекцией необходимо до беременности добиться ее ремиссии с помощью иммуномодулирующей терапии (иммуноглобулины, индукторы интерферона), метаболической терапии, энзимотерапии и специфической противогерпетической терапии.

Глава 52

Послеродовой тромбофлебит

Тромбофлебит — воспалительный процесс стенки вены с внутрисосудистым тромбообразованием. Частота тромбозов глубоких вен во время беременности составляет 0,4–0,5%, в послеродовом периоде — 3,5%.

Классификация

По клиническому течению тромбофлебиты подразделяют на острый, подострый, рецидивирующий.

По топографическому признаку различают тромбофлебит поверхностных и (или) глубоких вен.

По локализации тромбофлебиты подразделяют на внетазовые и внутритазовые (центральные).

- Внетазовый — тромбофлебит поверхностных и глубоких вен нижних конечностей.
- Внутритазовый (центральный) — метротромбофлебит и тромбофлебит вен таза.

Этиология и патогенез

Предрасполагающие факторы в возникновении тромбофлебита у беременных и родильниц:

- варикозное расширение вен нижних конечностей;
- хроническая венозная недостаточность;
- ожирение;
- инфекционные заболевания;
- экстрагенитальная патология, приводящая к развитию хронического ДВС-синдрома (ревматологические

пороки сердца, сопровождающиеся нарушением кровообращения; артериальная гипертензия и др.);
- эндокринная патология;
- осложненное течение беременности и родов;
- оперативные вмешательства;
- острая кровопотеря;
- гнойно-воспалительные заболевания в послеродовом периоде.

Риск тромбоза возрастает при васкулитах инфекционного, иммунного и токсического генеза, всех видах шока, проведении массивной гемотрансфузии, после ранее перенесенного тромбофлебита и флеботромбоза.

Большое значение в развитии тромбообразования принадлежит внутривенным инфузиям как фактору, приводящему к травме эндотелия. Результатом травмы будет разрушение форменных элементов крови, изменение коллоидных свойств плазмы, раздражение сосудистой стенки. В связи с этим можно говорить об изменении физико-химического равновесия в системе крови и гомеостаза организма.

Во время нормальных родов и физиологически протекающего послеродового периода развивается хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, а также незначительная активация внутрисосудистого свертывания крови. Это может стать преморбидным фоном различных тромботических осложнений послеродового периода.

Патологическое внутрисосудистое тромбообразование возникает в результате повреждения стенки сосуда, изменения функционального состояния системы гемостаза и свойств крови, а также вследствие нарушения кровообращения.

По-видимому, первичное воспаление возникает из-за реакции венозной стенки на раздражители инфекционного, аутоиммунного характера, поступающие по лимфатическим сосудам, капиллярам сосудистой стенки и периваскулярным пространствам. Повреждающий агент вызывает повреждение эндотелия, активацию процесса свертывания крови, воздействует на систему комплемента и кининовую систему, имеющие общие активаторы и ингибиторы. Он приводит к изменению белково-образующей функции печени с преобладанием синтеза прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза, снижению продукции гепарина и активаторов фибринолитического звена системы гемостаза. Эти нарушения в конечном итоге приводят к возникновению тромботического состояния, характеризующегося значительной гиперкоагуляцией, выраженным торможением фибринолиза, повышением агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Такое

состояние предрасполагает к образованию тромба и его активного роста в поврежденных сосудах.

Определено значение ряда наследственных дефектов гемостаза в патогенезе тромботического состояния, обусловливающих очень высокий риск рецидивирующих тромбоэмболий, при которых прогноз неясен. К ним относят недостатки основных ингибиторов свертывания крови и фибринолиза (антитромбина III, протеинов С и S, изъяны активации плазминогена, избыток продукции ингибиторов плазмина). Кроме того, на активацию внутрисосудистого тромбообразования существенное влияние оказывают аутоиммунные нарушения, обусловленные циркуляцией антифосфолипидных антител.

Диагностика

Клиническая картина

Выраженность клинических проявлений зависит от распространенности и локализации очага тромбофлебита, степени окклюзии пораженной вены, компенсаторных возможностей коллатерального кровообращения и интенсивности спазма сосудов.

Тромбофлебит, как правило, развивается в сосудах нижних конечностей и таза. Классическая триада симптомов: боль, отек, изменение окраски пораженной конечности.

Механизм возникновения тромбофлебита различен. В одних случаях сначала возникает тромбоз, затем тромбы подвергаются инфицированию из имеющегося в организме очага и вслед за этим развивается тромбофлебит. В других случаях первично поражается сосудистая стенка и вторично образуются тромбы. При тромбофлебите нижних конечностей продолжительность острого периода составляет до 20 сут, подострого — 21–30 сут с момента появления клинических признаков заболевания. К этому времени процессы воспаления заканчиваются и заболевание переходит в стадию осложнений тромбофлебита, развивается хроническая венозная недостаточность или посттромбофлебитический синдром, на фоне которого могут возникать рецидивы болезни.

Тромбофлебит поверхностных вен обычно развивается на нижних конечностях в системе варикозного расширения большой подкожной вены. Процесс может локализоваться на стопе, голени, бедре или распространяться на всю конечность. Начало заболевания острое. Беспокоит общее недомогание, боли по ходу пораженной вены, возможно повышение температуры тела. При осмотре определяют

гиперемию и болезненность по ходу воспаленной вены, отек конечности, повышение локальной температуры, болезненность в конечности при движении. При пальпации определяют плотный извитой болезненный тяж, расположенный в проекции пораженного сосуда.

Тромбоз глубоких вен — формирование одного или нескольких тромбов в пределах глубоких вен нижних конечностей или таза, которое сопровождается воспалением сосудистой стенки. Чаще всего тромбоз возникает во II–III триместре беременности и в первые 2 нед после родов. У 74% пациенток патологический процесс локализуется на голени, у 22% на голени и бедре, у 4% женщин распространяется на вены таза. Клиническая картина скудная. Происходит повышение температуры тела и возникает умеренный отек лодыжки на стороне поражения. Отмечают боли в икроножных мышцах, усиливающиеся при максимальном тыльном сгибании стоп (симптом Гоманса). Диагностировать тромбофлебит глубоких вен голени помогает симптом манжетки (на голень накладывают манжетку от аппарата для определения артериального давления и нагнетают воздух, в норме болевые ощущения возникают при давлении 170–180 мм рт.ст. и выше, при тромбофлебите — менее 140 мм рт.ст.).

Метрофлебит, как правило, осложнение эндометрита. Для него характерны субинволюция матки, длительные и обильные кровянистые выделения из половых путей, субфебрильная температура тела, тахикардия. При влагалищном исследовании по ребру матки с одной или двух сторон определяют уплотнения по ходу вен тела матки, наружная поверхность ее шероховатая за счет усиленного сосудистого рисунка.

Тромбофлебит вен таза возникает в конце 2-й недели послеродового периода. Для него характерно вздутие живота, дизурия, тенезмы, появление ноющих болей в области таза, субфебрильная температура тела.

При тромбофлебите в верхней венозной системе малого таза пальпируют инфильтрат, располагающийся в верхней части широкой связки и в области придатков матки. При поражении нижней венозной системы малого таза определяют уплотненные, расширенные сосуды или инфильтраты, которые идут от области внутреннего зева шейки матки по направлению к боковой стенке таза. Также инфильтрат может располагаться на боковой поверхности матки выше внутреннего зева.

Клинические проявления тромбофлебита глубоких вен голени зависят от локализации и протяженности процесса и от количества

вовлеченных сосудов. Заболевание характеризуется повышением температуры тела до 38–39 °С, общим недомоганием, появлением резких болей и чувством распирания в голени. Пораженный отдел конечности отечен, с явлениями цианоза, отмечается резкая болезненность в икроножной мышце.

Тромбофлебит глубоких вен бедра и подвздошно-бедренного сегмента — наиболее тяжелые формы тромбофлебита нижних конечностей. Болезнь возникает на 2–3-й неделе послеродового периода. Началом заболевания чаще всего служит тромбофлебит вен таза и матки.

При тромбофлебите глубоких вен бедра появляются резкие боли на внутренней поверхности данного отдела конечности, повышается температура тела до 38–39 °С, озноб. Типичные признаки заболевания — сглаживание паховой области, уплотнение и болезненность при пальпации в районе бедренного треугольника, прощупывание в его глубине утолщенных сосудов. Кожные покровы нижней конечности бледные или цианотичные, паховые лимфатические узлы увеличены, болезненны, объем бедра увеличен на 5–14 см и более.

При илеофеморальном тромбофлебите внезапно возникают резкие боли в подвздошной и паховой областях, распространяющиеся на бедро, чувство распирания и тяжести в нижней конечности. Температура тела в острой фазе заболевания возрастает до 39–40 °С, сопровождается ознобом. В результате острого нарушения кровообращения быстро развивается отек, распространяющийся на переднюю брюшную стенку, половые органы и поясничную область.

Осложнения

Тромбоэмболия легочной артерии — самое грозное осложнение венозного тромбоза. Источником массивной смертельной тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) могут быть венозные тромбозы подколенно-бедренного или подвздошно-бедренного сегмента. Тромбоз глубоких вен голени — источник тромбоэмболии ветвей легочной артерии различного калибра.

Клинические проявления ТЭЛА во многом определяют формой вызвавшего ее заболевания. В зависимости от быстроты развития симптомов, клинической картины и характера поражения легких выделяют следующие формы этой патологии: молниеносную, быструю, замедленную и стертую. Симптомы классического синдрома массивной ТЭЛА — одышка, боли в грудной клетке, внезапная потеря сознания. При осмотре больных обычно выявляют цианоз

лица, набухание и пульсацию яремных вен, учащенное и поверхностное дыхание, тахикардию. При тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии отмечают боли в грудной клетке, усиливающиеся при дыхании, кашель, иногда кровохарканье. Это симптомы инфаркта легкого, развивающегося, как правило, в течение 2–3 сут после эпизода эмболии. Появление вышеуказанных признаков нельзя считать началом заболевания.

Лабораторно-инструментальные исследования

Диагностика острого поверхностного тромбофлебита обычно несложная. По ходу подкожной вены определяют болезненный тяж, гиперемию, локальную гипертермию.

Существенные трудности возникают при восходящей форме заболевания, когда уровень тромбоза не соответствует уровню, определяемому клинически.

У 10–12% больных одновременно с поверхностным тромбофлебитом наблюдают тромбоз глубоких вен, который в 2/3 случаев следствие распространения тромбоза на бедренную вену через устье большой подкожной вены (сафено-феморальный тромбоз), а в 1/3 возникает одновременно и независимо от поверхностного тромбофлебита.

Рекомендуемые методы исследования включают клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов; биохимическое исследование крови; развернутую гемостазиограмму, отражающую состояние прокоагулянтного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемостаза, а также ингибиторов свертывания крови и фибринолиза. При тромбофлебите определяют укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и активированного времени рекальцификации (АВР), повышение протромбинового индекса в сочетании с признаками циркуляции возросшей концентрации растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и продуктов деградации фибрина (ПДФ). На тромбоэластограммах определяют хронометрическую (укорочение «r+k») и структурную (повышение ma и ИТП) гиперкоагуляцию; на агрегатограммах — гиперагрегацию тромбоцитов при стимуляции аденозиндифосфатом (АДФ) и коллагеном. При метрофлебите и тазовом тромбофлебите необходимо выполнить УЗИ органов малого таза. Для распознавания тромбофлебита вен голени проводят клинические пробы: проба Ловенберга (манжеточная), проба Мозекса (пальпация боковых поверхностей голени и сосудистого пучка), проба Гоманса

(максимальное тыльное сгибание стопы). Необходимо измерить окружность пораженной конечности сантиметровой лентой в динамике. Из специальных методов исследования применяют ультразвуковое ангиосканирование и допплерографию для определения протяженности тромботического поражения и проксимального уровня тромбоза, флебографию, ретроградную илеокаваграфию (для определения точной локализации тромба и возможности его отрыва). Для диагностики ТЭЛА необходимо выполнить ЭКГ, рентгенографическое исследование легких, ангиопульмонографию и др.

Острый и поверхностный тромбофлебит нужно дифференцировать с рожистым воспалением, лимфангиитом (воспаление лимфатических сосудов). Острый тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей дифференцируют с заболеваниями, при которых возникает отек нижних конечностей. К ним относят рожистое воспаление и лимфостаз, межмышечную гематому, отек нижних конечностей при сердечной недостаточности, водянку беременных. Иногда приходится дифференцировать с пояснично-крестцовым радикулитом и невритом бедренного нерва.

При всех этих заболеваниях обычно отсутствует цианоз кожи и расширение поверхностных вен на нижней конечности. Лимфостаз и сердечная недостаточность не сопровождаются болезненностью по ходу сосудистого пучка. При рожистом воспалении на коже пораженной конечности определяют яркую гиперемию с четкой границей.

Для пояснично-крестцового радикулита с невритом бедренного нерва характерна соответствующая неврологическая симптоматика, отсутствующая при тромбофлебите.

При ТЭЛА следует проводить дифференциальный диагноз с пневмонией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, бронхиальной астмой, эмболиями легочных артерий нетромботического происхождения (например, эмболия околоплодными водами).

Лечение

В настоящее время для лечения острого тромбофлебита применяют два метода: консервативный и оперативный. Выбор его зависит от формы, локализации, продолжительности тромбофлебического процесса и общего состояния женщины.

При наличии метрофлебита, тромбофлебита вен таза, поверхностных и глубоких вен бедра в нижней и средней трети, глубоких вен голени, подколенной вены следует проводить комплексную консервативную терапию.

К общим методам лечения относят:

- постельный режим (в течение 3–5 дней);
- обильное введение жидкостей (гемодилюция);
- применение антибиотиков (по показаниям), антикоагулянтов прямого действия, дезагрегантов, венотонизирующих и антиспастических средств.

К местным способам лечения относят применение компрессов и мазевых аппликаций. При прогрессирующем тромбозе больная нуждается в переводе в специализированный стационар для обследования и оперативного лечения.

При наличии восходящего поражения большой подкожной вены бедра производят удаление тромба и перевязку вены в области сафенофеморального соустья. При определении флотирующего тромбоза магистральных вен таза и нижних конечностей проводят имплантацию кава-фильтра или пликацию нижней полой вены механическим швом для профилактики ТЭЛА.

При возникновении ТЭЛА выполняют:

- эмболэктомию из легочных артерий (при тяжелом нарушении перфузии легких и резко выраженных гемодинамических расстройствах);
- тромболитическую терапию стрептокиназой у больных с субкритическими нарушениями перфузии легких и гипертензией малого круга кровообращения в течение 48–72 ч под контролем тромбоэластограммы, концентрации фибриногена, гемоглобина, гематокрита, общего анализа мочи;
- гепаринотерапию, дезагрегационную, симптоматическую терапию по окончании тромболитической терапии;
- комплексную антитромботическую (при тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии) терапию.

Лечение тромбофлебита поверхностных вен

- Противовоспалительные ЛС (10–15 дней, внутрь):
  - аминофеназон/фенилбутазон по 0,25 г 3 раза в сутки;
  - диклофенак по 0,025–0,05 г 2–3 раза в сутки;
  - фенилбутазон по 0,15 г 3 раза в сутки.
- Дезагрегантные ЛС (10–15 дней, внутрь):
  - ацетилсалициловая кислота по 0,125 г 1 раз в сутки;
  - дипиридамол по 0,025 г 3 раза в сутки;
  - пентоксифиллин по 0,1 г 3 раза в сутки;
  - теоникол (ксантинола никотинат)по 0,15 г 3 раза в сутки.

- ЛС, улучшающие микроциркуляцию (15 дней):
  - троксерутин в дозе 5 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 5 дней, далее его же внутрь по 0,3 г 3 раза в сутки в течение 10 дней;
  - эсцин по 1 таблетке 3 раза в сутки.
- Венотонизирующие ЛС (15 дней, внутрь):
  - диосмин + гесперидин по 0,5 г 2 раза в сутки;
  - гинкобилоба/гептоминол/троксерутин по 1 капсуле 2 раза в сутки;
  - экстракт иглицы с 22% содержанием гетерозидов/гесперидин метил халькон/аскорбиновая кислота в дозе 0,4 г 2–3 раза в сутки.
- Местная терапия:
  - мазевые и гелевые аппликации (гепариновая мазь и др.);
  - компрессионное лечение.

Лечение тромбофлебита глубоких вен

- Антибактериальные ЛС:
  - препараты выбора (парентерально 5–7 дней): амоксициллин + клавулановая кислота по 1,2 г внутривенно 3 раза в сутки; ампициллин + сульбактам по 1,5 г внутривенно, внутримышечно 3 раза в сутки; цефотаксим 1 г внутривенно, внутримышечно 3 раза в сутки; цефуроксим по 0,75 г внутривенно, внутримышечно 3 раза в сутки;
  - альтернативные препараты: гентамицин по 3–5 мг/кг в сутки в 1–2 введения внутримышечно; нетилмицин по 5–7,5 мг/кг в сутки внутримышечно в 1–2 введения; клиндамицин 0,6 г внутримышечно 3 раза в сутки; линкомицин по 0,6 г внутримышечно 3 раза в сутки.
- Антикоагулянты прямого действия (15 дней подкожно):
  - гепарин по 7,5–10 000 ЕД 3 раза в сутки;
  - дальтепарин натрия по 0,2–0,4 мл 2 раза в сутки;
  - надропарин кальция по 0,3 мл 2 раза в сутки;
  - эноксапарин натрия по 0,4 мл 2 раза в сутки.
- Антикоагулянты непрямого действия:
  - этил бискумацетат по 0,3 г внутрь 1–2 раза в сутки (длительно).
- Дезагрегантные ЛС (10–15 дней, внутрь):
  - ацетилсалициловая кислота по 0,125 г 1 раз в сутки;
  - дипиридамол по 0,025 г 3 раза в сутки;

– пентоксифилин по 0,1 г 3 раза в сутки;
– теоникол (ксантинола никотинат) по 0,15 г 3 раза в сутки.

• ЛС, улучшающие микроциркуляцию (15 дней):
– троксерутин в дозе 5 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 5 дней, далее внутрь по 0,3 г 3 раза в сутки в течение 10 дней;
– эсцин по 1 таблетке 3 раза в сутки.

• Венотонизирующие ЛС (внутрь 15 дней):
– диосмин + гесперидин по 0,5 г 2 раза в сутки;
– гинкобилоба/гептоминол/троксерутин по 1 капсуле 2 раза в сутки;
– экстракт иглицы с 22% содержанием гетерозидов/гесперидин метил халькон/аскорбиновая кислота по 0,4 г 2–3 раза в сутки.

• Спазмолитики: дротаверин по 2 мл внутримышечно 2 раза в сутки.

• Местная терапия:
– мазевые и гелевые аппликации (гепариновая мазь и др.);
– компрессионное лечение.

После выписки из стационара родильницы, перенесшие послеродовой тромбофлебит, должны находиться под наблюдением акушера-гинеколога и хирурга. Рекомендуют длительное ношение компрессионного белья, продолжение приема непрямых антикоагулянтов и дезагрегантов под контролем показателей протромбинового индекса и тромбоэластограммы женщинам после тромбофлебита глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА.

Профилактика

Проводить целенаправленную профилактику тромбоза подкожных и глубоких вен в обычных жизненных условиях — очень трудная и сложная задача из-за многообразия факторов риска и этиологических моментов. Однако проведение целенаправленной профилактики осложнений тромбоза в амбулаторных условиях и развития тромбоза и эмболических осложнений в стационаре возможно. К основным профилактическим мероприятиям относят устранение этиологических моментов и факторов риска, правильную эластическую компрессию, адекватный режим активности и, при необходимости, правильно подобранную антикоагулянтную и дезагрегантную терапию.

Глава 53

Перитонит

Перитонит — острое воспаление брюшины, сопровождающееся тяжелыми общими симптомами заболевания с прогрессирующим нарушением функций жизненно важных органов и систем, приводящее к развитию полиорганной недостаточности.

Акушерский перитонит — одно из наиболее грозных осложнений послеродового периода. Источник инфекции при АП — матка (в большинстве случаев). Причинами могут быть хориоамнионит в родах, послеродовый эндометрит, несостоятельность или расхождение швов на матке после КС и др. Снижение риска перитонита после кесарева сечения — крайне важная проблема, так как количество данных родоразрешающих операций продолжает непрерывно увеличиваться. Частота акушерского перитонита после КС в родовспомогательных стационарах колеблется от 0,1 до 1,5%. Чаще всего эта патология развивается после оперативного родоразрешения (98%). В структуре материнской летальности от послеродового сепсиса перитонит занимает 37–40%.

На основании огромного клинического опыта В.Н. Серов выделяет несколько клинических форм перитонита после кесарева сечения в зависимости от пути инфицирования.

Классификация

Различают следующие формы перитонита.

В зависимости от способа инфицирования брюшины выделяют первичный или вторичный перитонит. Первичный обусловлен обсеменением брюшины инфицированным содержимым матки во время операции, произведенной на фоне хориоамнионита, или проникновением в брюшную полость микрофлоры кишечника в связи с патологическими изменениями его стенки при послеоперационном парезе. Чаще возникает вторичный перитонит, обусловленный несостоятельностью швов на матке, эндометритом, ранением соседних органов при операции (мочевого пузыря, кишечника и др.).

По характеру экссудата различают серозный, фибринозный, гнойный, а также их сочетания.

По степени распространенности выделяют ограниченный, диффузный, распространенный, разлитой.

С клинической точки зрения в зависимости от времени возникновения и темпов нарастания патологических изменений в организме различают три фазы перитонита.

- I фаза — реактивная стадия. Выраженные признаки воспаления брюшины (сухость во рту, тошнота, метеоризм, местная, а затем разлитая болезненностью при пальпации живота). Симптом Щеткина–Блюмберга слабоположителен или отсутствует. Перистальтика в начале заболевания замедлена, потом прекращается, газы не отходят, стула нет. Эта стадия обычно продолжается 24 ч.
- II фаза — токсическая. Нарастает интоксикация, происходит размножение микроорганизмов, возникает резорбция токсинов и подавление защитных механизмов, постепенно развиваются нарушения гемодинамики, микроциркуляции, нарастает гипоксия, нарушается тканевое дыхание. Все это приводит к развитию синдрома полиорганной недостаточности, резкому угнетению перистальтики кишечника, нарастанию метеоризма. На этом фоне отмечают снижение болевого синдрома и напряжения мышц живота. Длительность стадии составляет 24–72 ч.
- III фаза — терминальная. Стадия глубокой интоксикации, сопровождается гиповолемическим, септическим шоком, нарушением сердечной деятельности, функций жизненно важных органов. Из местных проявлений: полное отсутствие перистальтики, выраженный метеоризм, разлитая болезненность по всему животу. Продолжается данная фаза свыше 7 ч.

По клиническому течению различают три типа перитонита.

- I тип — перитонит с классическими признаками.

- II тип — перитонит со стертой клинической картиной. Достоверные признаки, позволяющие своевременно поставить диагноз: стойкое учащение пульса, стойкий метеоризм, временно уменьшающийся после стимуляции желудочно-кишечного тракта, выраженная болезненность матки, особенно в области ее разреза, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, увеличение числа палочкоядерных лейкоцитов до 40%, лимфопения, снижение содержания общего белка крови и альбуминов. В начале заболевания больным нередко устанавливают диагноз эндометрита. Применение антибиотиков еще более затушевывает клиническую картину. Однако для II типа перитонита характерен выраженный и стойкий парез кишечника. Иногда консервативные мероприятия дают временный и неполный эффект. Симптомы раздражения брюшины часто отсутствуют и появляются уже в запущенной стадии заболевания.
- III тип — перитонит с затяжным течением. Обострения связаны с образованием межпетельных, подпеченочных, поддиафрагмальных абсцессов.

Этиология и патогенез

Акушерский периторит — мультифакторная патология, обусловленная энтеробактериями (*Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и др.), грамположительными кокками (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* и др.), а также неспорообразующими анаэробами (бактероиды, пептококки, пептострептококки и др.). Наиболее тяжелые формы послеродового перитонита обусловлены аэробно-анаэробными ассоциациями.

Ведущее место в генезе акушерского перитонита принадлежит интоксикации, обусловленной бактериальными токсинами, тканевыми протеазами, биогенными аминами (гистамин, серотонин, кинин), гиповолемии и парезу ЖКТ. Под воздействием токсинов, бактерий и продуктов их жизнедеятельности возникают глубокие патоморфологические изменения в организме, нарушаются метаболические процессы со сдвигом их в сторону катаболизма. Угнетаются обменные процессы во всех тканях, нарушается функция жизненно важных органов и система гемостаза. В процессе токсического поражения клеток организма активное участие принимают продукты метаболизма арахидоновой кислоты: тромбоксаны, простациклины и простагландины, которые, выделяясь в сыворотку крови и легочную лимфу, приводят к возникновению гемодинамических и вентиляционных нарушений.

Особое место в патогенезе акушерского перитонита занимает парез кишечника. Перерастяжение кишечных петель жидкостью и газами приводит к нарушению двигательной, секреторной, всасывательной функций кишечника, расстройству межуточного обмена и обезвоживанию. В его просвет поступают и там секвестрируются значительные объемы жидкости, содержащей большое количество белка, электролитов, в том числе ионов калия. Давление в просвете кишки повышается, возникает ее перерастяжение, ишемия стенки, что в конечном счете усиливает и усугубляет парез.

Диагностика

Клиническая картина

Клиническая картина акушерского перитонита значительно отличается от хирургического в связи с особенностями патогенеза. В зависимости от патологического варианта инфицирования брюшины его проявления после КС могут быть различными.

Для акушерского перитонита, развившегося после оперативного родоразрешения на фоне хориоамнионита, характерны раннее начало (на 1–2-е сутки после операции), гипертермия (температура тела 39 °С и выше), выраженная тахикардия, парез кишечника. Симптомокомплекс острого живота возникает редко, боли в животе слабые, рвоты практически не бывает, симптомы раздражения брюшины не выражены. Перистальтика кишечника возникает после его стимуляции. Для нормализации функции желудочно-кишечного тракта используют средства, стимулирующие перистальтику кишечника (очистительные, гипертонические, сифонные клизмы), противорвотные (церукал*), антихолинэстеразные (прозерин, убретид*), слабительные средства (вазелиновое масло, свечи с глицерином), препараты калия. Также проводят коррекцию нарушений водно-электролитного баланса, гипопротеинемии, антианемическая терапия.

Раннее начало перитонита соответствует реактивной фазе воспаления и нередко имеет стертую форму. К концу 2-х суток состояние больной ухудшается (появляется лихорадка, болезненность матки, нарастает тахикардия, одышка, прогрессирует парез кишечника, становятся неэффективными меры его стимуляции, появляется рвота застойными массами). Развивается паралитическая непроходимость кишечника. С 3–4-го дня после операции быстро нарастают признаки интоксикации, появляется экссудация в брюшную полость, транссудация в кишечник.

На 4–9-е сутки развивается перитонит на фоне эндометрита и несостоятельности швов на матке, сопровождающихся обильными гнойными выделениями из влагалища и попаданием содержимого матки в брюшную полость. Определяют болезненность матки в области послеоперационного шва. Появляются симптомы раздражения брюшины, напряжение мышц передней брюшной стенки, развивается парез кишечника, в брюшной полости определяют экссудат. Состояние больной резко ухудшается. Акушерский перитонит прогрессирует: реактивная фаза быстро переходит в фазу интоксикации и затем терминальную.

Лабораторно-инструментальные исследования

Основа диагностики акушерского перитонита — динамическое наблюдение в сочетании с активным ведением послеоперационного периода. При сохранении или прогрессировании тахикардии, одышки и пареза кишечника на 3-и сутки после КС на фоне адекватной инфузионной и антибактериальной терапии следует заподозрить начавшийся перитонит.

К методам исследования относят физикальное обследование больной с оценкой тяжести состояния и распространенности патологического процесса и лабораторные исследования.

Лабораторные методы:

- микробиологические: исследование крови (особенно при ознобах), отделяемого из матки и брюшной полости (при возможности во время операции) и отделяемого из дренажей в послеоперационном периоде с количественной оценкой микробной обсемененности и определением чувствительности к антибактериальным препаратам;
- анализ крови: лейкоцитоз или лейкопения, нейтрофилез с резко выраженным сдвигом влево, прогрессирующая анемия, тромбоцитопения;
- анализ мочи: протеинурия, лейкоцитурия, цилиндрурия;
- биохимический анализ крови: нарушение белкового обмена, изменение показателей липидного обмена, увеличение содержания азотистых шлаков и др.;
- исследование системы гемостаза: выявление гиперкоагуляции, иногда признаков коагулопатии потребления; развитие метаболического ацидоза и респираторного алкалоза;
- УЗИ органов брюшной полости, органов малого таза, состояния швов на матке, определение наличия свободной жидкости в брюшной полости;

- рентгенологическое исследование: диагностика пареза кишечника, определение свободной жидкости в брюшной полости; в токсической и терминальной стадии видна картина паралитической кишечной непроходимости с множественными уровнями и чашами Клойбера в петлях тонкой кишки;
- лапароскопия и КТ в диагностически трудных случаях.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования перитонит (в реактивной стадии) необходимо дифференцировать с тяжелой формой эндометрита, острым гнойным пиелонефритом, почечной и печеночной коликой, внутрибрюшным кровотечением, общими инфекционными заболеваниями и др.

Лечение

Лечение акушерского перитонита проводят в отделении интенсивной терапии или реанимации совместно акушером-гинекологом, хирургом, реаниматологом и терапевтом. Терапию проводят в три этапа: предоперационная подготовка, хирургическое вмешательство и интенсивная послеоперационная терапия.

Предоперационную подготовку выполняют в течение 1,5–2 ч. Проводят декомпрессию желудка с помощью назогастрального зонда, катетеризацию подключичной вены, инфузионную терапию, включающую детоксикационные растворы, белковые препараты, электролиты; внутривенное введение антибактериальных препаратов.

Релапаротомия включает экстирпацию матки с трубами, удаление яичников при гнойном поражении, ревизию и санацию брюшной полости, поддиафрагмального пространства, боковых каналов, удаление гнойного экссудата, декомпрессию кишечника с помощью длинных тонкокишечных зондов типа Эбботта–Миллера, адекватное дренирование брюшной полости через переднюю брюшную стенку. Дренажи сохраняют до восстановления перистальтики кишечника и прекращения оттока отделяемого из брюшной полости.

В послеоперационном периоде проводят комплексное лечение:

- антибактериальную терапию;
- коррекцию метаболических нарушений;
- инфузионно-трансфузионную, детоксикационную, общеукрепляющую, десенсибилизирующую, иммуномодулирующую, симптоматическую, гормональную терапию; коррекцию нарушений гемостаза и функции жизненно важных органов;
- симптоматическую терапию гиповолемического шока, легочной, почечно-печеночной недостаточности, нарушений функций ЦНС;

- стимуляцию и восстановление моторно-эвакуаторной функции ЖКТ;
- детоксикацию: гемосорбцию, плазмаферез, гемодилюцию.

Антибактериальная терапия

При установлении диагноза акушерского перитонита проводят эмпирическую антибактериальную терапию ЛС широкого спектра действия в максимально допустимой терапевтической дозировке с учетом обсемененности первичного очага инфекции, клинических проявлений и наиболее вероятного возбудителя.

После идентификации возбудителя при необходимости проводят коррекцию антибиотикотерапии. Ее продолжают до нормализации температуры тела и лабораторных показателей. При перитоните, обусловленном ассоциациями аэробных и анаэробных бактерий, проводят монотерапию антибиотиками широкого спектра действия или применяют комплексную терапию цефалоспоринами или ингибиторо-защищенными пенициллинами, воздействующими на грамположительную и грамотрицательную аэробную микрофлору, в сочетании с метронидазолом или линкозамидами, эффективными в отношении анаэробов.

- Монотерапия:
- ЛС выбора:
  - имипенем + циластатин по 0,5–1 г внутривенно 3–4 раза в сутки;
  - меронем (меропенем) по 0,5–1 г внутривенно 2–3 раза в сутки;
  - цефепим по 1–2 г внутривенно 2 раза в сутки.
- Комбинированная терапия:
- ЛС резерва:
  - цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон + сульбактам, цефтриаксон) по 1–2 г внутривенно 3 раза в сутки совместно с аминогликозидами (гентамицин по 3–5 мг/кг в сутки внутримышечно, нетилмицин по 4–7,5 мг/кг в сутки внутримышечно, амикацин по 15–20 мг/кг в сутки внутримышечно) и метронидазолом по 0,5 г внутривенно 3 раза в сутки;
  - цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон + сульбактам, цефтриаксон) по 1–2 г внутривенно 3 раза в сутки совместно с аминогликозидами (гентамицин по 3–5 мг/кг в сутки внутримышечно, нетилмицин по 4–7,5 мг/кг в сутки внутримышечно, амикацин по 15–20 мг/кг в сутки внутримышечно) и линкозамиды (линкомицин по 0,6 г 3 раза в сутки внутривенно, внутримышечно);

- цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон + сульбактам, цефтриаксон) по 1–2 г внутривенно 3 раза в сутки совместно с клиндамицином по 0,3–0,6 г 3 раза в сутки внутривенно, внутримышечно;
- амоксициллин + клавулановая кислота по 1,2 г внутривенно 3 раза в сутки совместно с аминогликозидами (гентамицин по 3–5 мг/кг в сутки внутримышечно, нетилмицин по 4–7,5 мг/кг в сутки внутримышечно, амикацин по 15–20 мг/кг в сутки внутримышечно) и метронидазолом по 0,5 г 3 раза в сутки внутривенно;
- тикарциллин + клавулановая кислота по 3,1 г внутривенно 3–4 раза в сутки или пиперациллин + тазобактам по 4,5 г внутривенно 3 раза в сутки совместно с аминогликозидами II–III поколения (гентамицин по 3–5 мг/кг в сутки внутримышечно, нетилмицин по 4–7,5 мг/кг в сутки внутримышечно, амикацин по 15–20 мг/кг внутримышечно в 1–2 введения).

При особо тяжелом течении инфекции допускается сочетание имипенема или меропенема с препаратами метронидазола или клиндамицином.

Для предупреждения развития грибковой суперинфекции применяют антимикотики (флуконазол по 0,15 г 1 раз в сутки внутрь 1 раз в 7 дней). В состав комплексной терапии необходимо включать антигистаминные препараты (дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, хифенадин, лоратидин, кетотифен и др.). Для предупреждения развития дисбактериоза показано применение эубиотиков (бифидумбактерин, бактисубтил, хилак-форте, линнекс и др.).

Схематически диагностика и лечение различных форм перитонита после кесарева сечения представлены ниже (табл. 53-1–53-3).

Таблица 53-1. Схема диагностики и лечебной тактики первой клинической формы перитонита после кесарева сечения

Патогенез	Инфицирование брюшины во время кесарева сечения
Начало	1–2-е сутки после операции
Анамнез	Хориоамнионит в родах, длительный безводный период, затяжные роды
Клиническая картина	Симптомы раздражения брюшины (боль, мышечная защита), симптом Щеткина–Блюмберга не выражены Парез кишечника выражен Симптомы интоксикации: лихорадка, тахикардия, сухость слизистых, тахипноэ
Гематологические изменения	Лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг
Лечебная тактика	Консервативная комплексная терапия в течение 18–24 ч. При безуспешном лечении оперативное вмешательство

Таблица 53-2. Схема диагностики и лечебной тактики второй клинической формы перитонита после кесарева сечения

Патогенез	Инфицирование брюшины вследствие нарушения барьерной функции кишечника при упорном его парезе и динамической непроходимости
Начало	3–4-е сутки после операции
Клиническая картина	Симптомы раздражения брюшины (боль, мышечная защита), симптом Щеткина–Блюмберга не выражены. Парез кишечника, переходящий в паралитическую динамическую непроходимость. Застойное содержимое в желудке, экссудат в брюшной полости. Симптомы интоксикации (лихорадка, тахикардия, сухость слизистых оболочек, такипноз) выражены
Гематологическая картина	Лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, токсическая зернистость нейтрофилов
Лечебная тактика	Немедленное оперативное лечение (экстирпация матки с оставлением незашитого влагалища). Комплексная интенсивная терапия

Таблица 53-3. Схема диагностики и лечебной тактики третьей клинической формы перитонита после кесарева сечения

Патогенез	Инфицирование брюшины вследствие неполноценности швов на матке
Начало	4–9-е сутки после операции
Клиника	Симптомы раздражения брюшины (боль, мышечная защита), симптом Щеткина–Блюмберга выражены. Парез кишечника выражен и нарастает. Застойное содержимое в желудке, экссудат в брюшной полости. Симптомы интоксикации (лихорадка, тахикардия, сухость слизистых оболочек, такипноз) не выражены в реактивной фазе, нарастают в фазе интоксикации
Гематологическая картина	Умеренный лейкоцитоз
Лечебная тактика	Немедленное оперативное лечение (экстирпация матки и дренирование брюшной полости через влагалище и нижние отделы боковых каналов). Комплексная интенсивна терапия

Профилактика

Профилактика перитонита, наряду с совершенствованием техники и условий проведения операции кесарева сечения, должна строиться на базе улучшения микроциркуляции путем нормоволемической гемодилюции, оптимизации применения антибактериальных препаратов интраоперационно, профилактики и лечения эндометрита, а также восстановления функции кишечника в послеоперационном периоде.

Профилактику акушерского перитонита следует начинать еще во время подготовки к операции дифференцированно и индивидуально, особенно важно ее проводить в экстренных ситуациях. На фоне кровопотери до операции (предлежание, отслойка плаценты) необходимо устранить дефицит ОЦК, восстановить или стабилизировать системы макро- и микроциркуляции, гемостаза и т.д.

Учитывая патогенетические механизмы развития перитонита при кесаревом сечении, в периоде подготовки к плановому оперативному вмешательству назначают инфузионную терапию в количестве 800–1200 мл, сочетающуюся по показаниям с антикоагулянтами и антиагрегантами (гепарин, фрагмин, фраксипарин, ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен и др.), антигистаминные препараты (диазолин, димедрол, пипольфен, супрастин, тавегил), дыхательную гимнастику для улучшения окислительно-восстановительных, ферментативных и гемодинамических процессов.

Во время операции необходимо проводить тщательную коррекцию сопутствующих нарушений водно-электролитного и белкового обмена, показателей гемостаза и кислотно-щелочного состояния. Для этих целей используют методы управляемой гемодилюции, умеренного форсированного диуреза и т.д. Безопасность и эффективность интраоперационной гемодилюции контролируют с помощью показателя коллоидно-осмотического состояния, величины гематокрита и минутного диуреза.

При наличии инфекции в дооперационном периоде наряду с назначением антибактериальных препаратов во время операции и в послеоперационном периоде используют методы активной и пассивной иммунизации.

Во время операции профилактические мероприятия заключаются в введении в мышцу матки миотоников (метилэргометрин, окситоцин). Применение этих препаратов продолжается в течение 3–4 дней после операции.

В послеоперационном периоде особое значение уделяют инфузионно-трансфузионной терапии. Цели ИТТ — устранение дефицита глобулярного объема, восстановление дефицита объема плазмы (коллоиды и кристаллоиды), коррекция нарушений водно-электролитного и белкового обмена, улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции.

При небольшом кровотечении (до 600–700 мл) достаточно восполнить кровопотерю наполовину, при массивной кровопотере — на 2/3. Соотношение между растворами коллоидов и кристаллоидов

желательно соблюдать 1:1. Избыточное переливание кристаллоидов вызывает у акушерских больных быструю гипергидратацию. По показаниям объем инфузионной терапии должен быть увеличен. С целью детоксикации управляемую гемодилюцию следует сочетать со стимуляцией диуреза (по 20 мг фуросемида после каждого литра введенной жидкости).

На 2-е сутки после операции инфузионную терапию продолжают, но в меньшем объеме — 1200–1500 мл. На 3-и сутки при нормальном течении послеоперационного периода инфузионную терапию ограничивают энергетическими смесями, растворами аминокислот и др.

В связи с тем что одна из основных причин акушерского перитонита заключается в неполноценности швов на матке, необходима ранняя, желательно ультразвуковая диагностика эндометрита и активное лечение этого осложнения.

Глава 54

Синдром системного воспалительного ответа

До настоящего момента нет достаточно четкой формулировки патологических состояний, возникающих в ответ на проникновение в системный кровоток инфекционных патогенных факторов, в частности микроорганизмов, токсинов и ферментов патогенности. В 1992 г. Американская коллегия врачей и Общество критической медицины США создали классификацию генерализованной реакции организма на повреждающие факторы: сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности, синдром системного воспалительного ответа.

Сепсис представляет собой системный ответ организма на инфекцию, всегда связан с присутствием в организме инфекционного возбудителя, причем клиническая и метаболическая манифестация сепсиса аналогична таковой при синдроме системного воспалительного ответа.

Септический шок — одна из тяжелых, критических форм сепсиса — характеризуется развитием прогрессирующей гипотензии, несмотря на адекватную инфузионную терапию. Гипоперфузия тканей приводит ко вторичным нарушениям функции различных органов и систем.

Синдром полиорганной недостаточности сопровождается нарушением функции двух или более жизненно важных органов у пациентов с тяжелым синдромом

системного воспалительного ответа, у которых не удается поддерживать гомеостаз без специфических мероприятий интенсивной терапии.

Синдром системного воспалительного ответа развивается под влиянием различных патогенных факторов инфекционной и неинфекционной природы, характеризуется стереотипным комплексом патологических реакций, гормональных, метаболических, функциональных расстройств.

Локальное повреждение тканей в зоне инокуляции инфекционных патогенных факторов, а также механического, термического, химического и других форм экстремального воздействия вызывает совокупность системных реакций, составляющих суть синдрома системного воспалительного ответа. С одной стороны, отмечается нейрональная стимуляция эндокринного ответа, обусловленная потоком патологической афферентной импульсации с различных интеро-, экстеро- и проприорецепторов по восходящим спинокортикальным путям не только в соответствующие центры коры головного мозга, но и прежде всего в ретикулярную формацию ствола мозга, лимбическую систему, а затем и в гипоталамические структуры. При этом отмечается повышение активности переднего, среднего и заднего гипоталамуса и соответственно усиление продукции вазопрессина, кортикотропинреализующего фактора, тиреотропинреализующего фактора, соматотропинреализующего фактора с последующей стимуляцией освобождения адренокортико-, тирео- и соматотропного гормонов, глюкокортикоидов, тироксина, трийодтиронина. Активация заднего гипоталамуса, включающего высшие вегетативные центры симпатоадреналовой системы, сопровождается усилением освобождения норадреналина в синаптических структурах, адреналина, норадреналина, дофамина из мозгового вещества надпочечников. Усиление адренергических влияний нередко сочетается с развитием спазма сосудов периферических органов и тканей, в том числе почек, с последующей активацией ренин-ангиотензиновой системы, развитием вторичного гиперальдостеронизма.

Следует отметить, что подобная нейрональная стимуляция эндокринного ответа возникает в зоне действия довольно сильного альтерирующего фактора инфекционной или неинфекционной природы. В связи с этим синдром системного воспалительного ответа — широкое понятие, включающее в себя системный ответ на септическую инфекцию, а также другие альтерирующие воздействия.

Касаясь механизмов развития системного ответа, следует отметить, что в зоне локального воспаления в процессе эмиграции накапливаются значительные количества активированных полиморфно-ядерных лейкоцитов, моноцитов, тканевых макрофагов, фибробластов, интенсивно продуцирующих комплекс цитокинов с широким биологическим спектром действия: ИЛ-1, ИЛ-6, интерферон, ФНО-α и др., которые оказывают не только локальное действие, индуцируя развитие стереотипного комплекса сосудистых и тканевых изменений в зоне воспаления, но, всасываясь в системный кровоток, обеспечивают развитие системных реакций.

Провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают поступление в очаг инфекции компонентов комплемента, эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа, что в совокупности способствует элиминации патогена. Важно отметить, что защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления. Напротив, избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов служит причиной развития повреждения органов и тканей.

В норме в организме поддерживается баланс про- и противовоспалительных медиаторов. При синдроме системного воспалительного ответа в результате массивной агрессии повреждающего фактора происходит неконтролируемая избыточная активация провоспалительных агентов, которые запускают целый спектр реакций, влекущих за собой генерализованное повреждение тканей и развитие полиорганной недостаточности. Основные механизмы развития синдрома системного воспалительного ответа — повреждение эндотелия, активация лейкоцитов, внешнего и внутреннего путей коагуляции, нарушение фибринолиза, гиперагрегация тромбоцитов, воздействие на систему комплемента, калликреин-кининовую систему, обмен катехоламинов и глюкокортикоидов, нарушение адекватного иммунного ответа. Для предотвращения избыточных проявлений системного воспаления в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов. Roger C. Bone в 1992 г. впервые ввел в клиническую практику термины SIRS (синдром системного воспалительного ответа) и CARS (синдром системного противовоспалительного ответа). При сбалансированном течении синдром системного воспалительного ответа подавляет

системную воспалительную реакцию. Однако при чрезмерной выраженности данный синдром индуцирует развитие глубокой иммунодепрессии, что клинически проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, нарушением процессов репарации, усугублением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности, что в совокупности предопределяет летальный исход на поздних этапах синдрома системного воспалительного ответа.

Разработана концепция двухфазного течения синдрома системного воспалительного ответа. В основе системной воспалительной реакции лежит запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой — противовоспалительные медиаторы. Баланс между этими двумя антагонистическими группами во многом определяет характер течения и исход процесса.

В развитии синдрома системного воспалительного ответа выделяют пять стадий.

- Начальная (индукционная) стадия: локальный воспалительный ответ на воздействие повреждающего фактора.
- Каскадная (медиаторная) стадия: избыточная продукция медиаторов воспаления и их выбросов в системный кровоток.
- Стадия вторичной аутоагрессии: развитие клинической картины синдрома системного воспалительного ответа, формирование ранних признаков органной дисфункции.
- Стадия иммунологического паралича — стадия глубокой иммуносупрессии и поздних органных нарушений.
- Терминальная стадия.

На I стадии повреждающий фактор обусловливает развитие местной воспалительной реакции. В случае ее несостоятельности в борьбе с повреждающим фактором происходит массивный выброс в системный кровоток про- и противовоспалительных цитокинов и различных медиаторов, вовлеченных в формирование ответа на воспаление. Однако при сохранении баланса между медиаторами значительные клинические проявления недостаточности органов и тканей отсутствуют. Следующий этап развития системной реакции на воспаление заключается в неконтролируемом выделении провоспалительных медиаторов, что приводит к появлению клинических симптомов синдрома системного воспалительного ответа и ранних признаков органной дисфункции.

Ключевое звено развития полиорганной недостаточности при синдроме системного воспалительного ответа — повреждение сосудистого

эндотелия. Активация экспрессии лейкоцитарных и эндотелиальных молекул адгезии, продукции хемокинов эндотелиальными клетками способствует миграции клеток крови через сосудистую стенку, что также вносит вклад в прогрессирование тканевых повреждений. Под действием цитокинов происходит избыточная продукция оксида азота, что во многом предопределяет развитие шока. Сочетание повышенной проницаемости сосудистой стенки с практически полным отсутствием тонуса гладкой мускулатуры приводит к развитию рефрактерной гипотензии при септическом шоке.

В ответ на неконтролируемый избыточный выброс провоспалительных цитокинов происходит генерализованная активация противовоспалительных цитокинов. Развивающийся синдром системного воспалительного ответа вызывает выраженные изменения в иммунной системе, проявляющиеся комбинированными системными нарушениями клеточного и гуморального ответа, формированием вторичного иммунодефицитного состояния и дальнейшим прогрессированием органных повреждений. Характерный признак синдрома системного воспалительного ответа — снижение экспрессии HLA-DR (антигены главного комплекса гистосовместимости II класса) до уровня менее 30% от исходного, снижение их способности к продукции провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1). При синдроме системного воспалительного ответа нарушаются все этапы специфического иммунного ответа: распознавания антигена, активации, дифференцировки и пролиферации клеток иммунной системы. Эти процессы приводят к развитию иммунологического паралича и сопровождаются высокой летальностью.

При терминальной стадии происходит полная дисрегуляция иммунных механизмов и развитие необратимой полиорганной недостаточности.

Основу патогенеза синдрома системного воспалительного ответа составляет генерализованная неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов. Ведущая роль принадлежит цитокинам ФНО-α, интерлейкинам-1β, 6 и 10. Активация воспалительного каскада происходит в определенной последовательности. В процесс инициации системного воспалительного ответа вовлечены так называемые ранние цитокины (ФНО-α, ИЛ-1). Их введение экспериментальным животным приводит к развитию клинической картины сепсиса, а их блокада позволяет уменьшить проявления системной воспалительной реакции. ФНО-α — первый цитокин, который транзиторно появляется в циркуляции на экспериментальной модели эндотоксинемии как у

приматов, так и у человека; пиковой концентрации он достигает через 90 мин. Немного позже происходит высвобождение ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, частично опосредованное ФНО-α.

Значение противовоспалительных медиаторов в патогенезе синдрома системного воспалительного ответа точно не установлено. Предполагают, что они играют роль в ограничении воспалительной реакции. Плазменные рецепторы конкурируют с мембранными за связывание провоспалительных цитокинов и препятствуют таким образом реализации их провоспалительного потенциала.

Один из важнейших источников цитокинов — Т-клетки. В зависимости от спектра продуцируемых цитокинов выделяют Т-хелперы-1 (Th-1), продуцирующие ИЛ-2, ИФН-γ, ФНО-α и Т-хелперы-2 (Th-2), которые являются источником противовоспалительных цитокинов. Th-1 — эффекторы клеточного иммунного ответа, а Th-2 — гуморального. ИФН-γ, продуцируемый $CD8^+$-лимфоцитами, NK-клетками и нейтрофилами, и ИЛ-12, синтезируемый макрофагами и дендритными клетками, способствуют дифференцировке Th-0 в Th-1 и препятствуют формированию Th-2 фенотипа. ИЛ-4 и -10, продуцируемые тучными клетками и эозинофилами, наоборот, активируют гуморальный и подавляют клеточный иммунный ответ.

Дисбаланс Th-1 и Th-2 цитокинов лежит в основе формирования эндотелиальной дисфункции при различных патологических процессах. Избыточная продукция Th-1 цитокинов приводит к формированию сосудистого повреждения и хронического иммунного воспаления при васкулитах. В качестве ключевого медиатора повреждения стенки сосудов выступает ФНО-α, концентрация которого повышается при различных формах васкулитов.

Многочисленные данные свидетельствуют о влиянии генетических факторов на течение системного ответа на воспаление. Так, доказано значение полиморфизма гена ФНО-α в патогенезе синдрома системного воспалительного ответа. У пациентов с септическим шоком, гомозиготных по аллелю ФНО-β, выявляется более высокий уровень ФНО-α в плазме, развиваются более тяжелые нарушения в работе органов и наблюдается бóльшая частота смертельных исходов. У мышей с мутацией гена ИЛ-10 развиваются воспалительные заболевания кишечника. На исход ССВО оказывает влияние также полиморфизм генов молекул адгезии и фибриногена.

Основные признаки синдрома системного воспалительного ответа, помимо гормонального дисбаланса: увеличение содержания в крови белков острой фазы, развитие лейкоцитоза более 12 000 в 1 мкл,

в тяжелых случаях возможна лейкопения менее 4000 в 1 мкл, увеличение количества незрелых форм лейкоцитов более 10%, развитие температурной реакции выше 38 °С, а иногда, наоборот, снижение температуры. ЧСС возрастает более 90 в минуту, ЧДД более 20 в минуту, развивается гипокапния, pCO_2 снижается менее 32 мм рт.ст.

Белки острой фазы синтезируются главным образом в печени и делятся на две группы:

- позитивные маркеры: комплемента, церулоплазмин, фибриноген, гаптоглобин, плазминоген, антитромбин III (уровень их возрастает);
- негативные маркеры: альбумин, трансферрин (уровень их снижается).

Уровень позитивных маркеров острой фазы нарастает в течение 24–48 ч после воздействия чрезвычайного альтерирующего фактора, причем в случае травматического повреждения степень увеличения позитивных маркеров в крови коррелирует с тяжестью повреждающего воздействия. При неосложненном течении патологии уровень позитивных маркеров острой фазы нормализуется в течение 72–96 ч. Однако в случае развития септических заболеваний, хронических воспалительных процессов у больных с осложненным послеоперационным периодом уровень позитивных маркеров острой фазы длительное время может оставаться повышенным. В этих случаях большую прогностическую ценность представляет мониторинг позитивных маркеров острой фазы.

Наиболее чувствительный критерий системного действия на организм острой воспалительной реакции — возрастание концентрации в крови С-реактивного белка. В связи с этим наиболее распространен в клинической практике мониторинг С-реактивного белка. Последний является полипептидом с молекулярной массой 120 кД, обладает способностью связываться с полисахаридом С на поверхности одной из разновидностей стрептококка. Увеличение продукции С-реактивного белка печенью сочетается с последующим развитием комплекса системных реакций, в частности индуцируемой этим белком активацией комплемента, подавлением функции тромбоцитов и лимфоцитов, торможением ретракции сгустка, стимуляцией фагоцитарной активности нейтрофилов.

Сдвиг эндокринной регуляции в период острой фазы системного ответа на воспаление характеризуется преобладанием катаболических гормонов антагонистов инсулина — глюкокортикоидов, катехоламинов, глюкагона, вызывающих соответствующие метаболические

сдвиги, в частности явления гипергликемии, гиперлипидемии, увеличение содержания в крови несбалансированной смеси аминокислот, глицерина, снижение уровня железа.

Глюкокортикоиды, глюкагон, паратгормон активируют процессы глюконеогенеза, обеспечивая пополнение запасов гликогена за счет неуглеводных субстратов. В то же время развитие гипергликемии как системного ответа на недостаточность инсулина и преобладание контринсулярных гормонов обеспечивается активацией в печени и мышцах соответствующих ферментов, в частности фосфорилазы и глюкозо-6-фосфатазы.

Однако у септических пациентов возможно нарушение динамического равновесия в печени процессов гликогенеза, глюконеогенеза, гликолиза и гликогенолиза, что приводит к развитию гипогликемии. Данные литературы свидетельствуют, что нарастание гипогликемии коррелирует с низким процентом выживания больных при тяжелых септических инфекциях.

Касаясь патогенетических механизмов развития других признаков системного действия воспаления на организм, в частности лейкоцитоза, следует отметить, что антигенстимулированные в зоне воспаления эндотелиальные клетки, макрофаги, фибробласты продуцируют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (КСФ-17), кодируемый геном 17-й хромосомы, активирующий образование гранулоцитов. Одновременно возможно усиление продукции гранулоцитарно-макрофагального фактора (КСФ-5), кодируемого геном 5-й хромосомы, стимулирующего преимущественно активацию моноцитопоэза. КСФ-5 продуцируется эндотелиальными клетками, макрофагами, фибробластами.

ИЛ-3, или мульти-КСФ, секретируется Т-лимфоцитами, индуцирует образование гранулоцитов, макрофагов, эозинофилов, пролиферацию тучных клеток.

Вышеизложенное определяет возможность развития лейкоцитоза при синдроме системного воспалительного ответа. Развитие лейкопении в ряде случаев может быть следствием или подавления миелопоэза в костном мозге под влиянием бактериальных, токсических, иммуноаллергических факторов, или интенсивного распада лейкоцитов в периферической крови, или интенсивной эмиграции их с последующим разрушением в зоне альтерации.

Нарушение терморегуляции при синдроме системного воспалительного ответа также может быть следствием комплексного взаимодействия ряда патогенетических механизмов. С одной стороны, под

влиянием экзогенных пирогенных факторов, в частности эндотоксинов грамотрицательных бактерий, экзотоксинов, индуцируется образование вторичных эндопирогенов, включающих в себя группу веществ, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, обладающих способностью изменять чувствительность холодовых нейронов отдела измерения и интернейронов отдела сравнения гипоталамического центра терморегуляции. С другой стороны, прогрессирующие расстройства гемодинамики, микроциркуляции, падение системного артериального давления, возникающие под влиянием бактериальных токсинов, цитокинов, естественно не могут не сказаться на состоянии процессов терморегуляции.

Развитие гипервентиляции, свойственной синдрому системного воспалительного ответа, характеризуется увеличением частоты дыханий, гипокапнией и вначале носит компенсаторный характер в ответ на интенсивную стимуляцию хеморецепторов избыточной концентрацией ионов водорода, гипоксию.

Тахикардия возникает как следствие активации симпатоадреналовой системы в ответ на миокардиоцитотоксическое действие бактериальных токсинов и развитие миокардиальной формы сердечной недостаточности, повреждение сосудистой стенки или развитие патологического депонирования крови и снижение венозного возврата. Развитие системных реакций при воспалении в виде лихорадки, лейкоцитоза, усиление выработки гормонов адаптации (катехоламинов, глюкокортикоидов) носят, с одной стороны, компенсаторно-приспособительный характер, однако при чрезмерной выраженности этих процессов развивается комплекс реакций повреждения и дизадаптации.

Отрицательными проявлениями гуморальных и гормональных сдвигов при синдроме системного воспалительного ответа могут быть вторичные иммунодефицитные состояния, развитие стрессорных язвенных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и кровотечений, возникновение гипертензии, коронарной недостаточности, миокардиодистрофии, ДВС-синдрома и других форм патологии.

Глава 55

Сепсис. Хрониосепсис

Сепсис — патологическое состояние, обусловленное непрерывным или периодическим поступлением в кровь микроорганизмов из очага гнойного воспаления, характеризующееся несоответствием тяжелых общих расстройств местным изменением и частым образованием новых очагов гнойного воспаления в различных органах и тканях. Эта патология — наиболее тяжелая форма послеродовой инфекции. Характерная особенность — развитие органно-системных повреждений. Чаще всего послеродовой сепсис возникает на фоне эндометрита (90%), значительно реже при наличии раневой инфекции, мастита, инфекции мочевых путей (апостематозный нефрит) или постинъекционного абсцесса.

Сепсис — особая форма ответа организма на инфекционные этиопатогены.

Диагноз сепсиса основан на следующих признаках:

- клинические проявления инфекции или выделение возбудителя;
- наличие признаков системного воспалительного ответа [два и более признака (критерия) SIRS];
- лабораторные маркеры системного воспаления (повышение уровня прокальцитонина, С-реактивного протеина, а также ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО).

Авторы одной из лучших монографий по хирургическому сепсису подчеркивают, «что специфических симптомов сепсиса нет, за исключением образования вторичных гнойных очагов, однако есть совокупность

клинических и лабораторных признаков, которые манифестируются как результат ответной реакции организма на генерализованную инфекцию в условиях иммунодефицита». Очевидно, что недостаточность противоинфекционных защитных механизмов как обеспечиваемых факторами конституционного иммунитета, так и связанных с механизмами приобретенного (адаптивного) иммунитета — обязательное условие развития сепсиса.

Обычно симптомы сепсиса развиваются только по нарастающей и ациклично. Следовательно, клиническое понимание сепсиса подразумевает утрату организмом способности локализовать и подавлять потенциальных возбудителей за пределами инфекционного очага и невозможность самостоятельного выздоровления.

При характеристике сепсиса по тяжести патологических проявлений крайне важны признаки органно-системной дисфункции. Появление этих признаков констатирует факт распространения инфекционно-воспалительной реакции за пределы первичного инфекционного очага с вовлечением в патологический процесс органов-мишеней, что определяет прогноз состояния пациента и диктует выбор тактики лечения. При развитии полиорганной дисфункции сепсис становится тяжелым и прогноз для жизни пациента резко ухудшается. Очевидно, что определение сепсиса, основанное на клиническом понимании сложившейся ситуации, наиболее точно отражает и биологическую сущность этого жизнеугрожающего состояния.

Для хрониосепсиса характерно наличие длительно не заживающего септического очага и обширных нагноений. Такие септические очаги находят в кариозных зубах, миндалинах, однако чаще ими являются обширные нагноения, возникающие после ранений. Гной и продукты распада тканей всасываются, ведут к интоксикации, нарастающему истощению и развитию амилоидоза. В годы войны случаи хрониосепсиса наблюдались довольно часто. Существует мнение, что подобные состояния не являются сепсисом, а представляют собой гнойно-резорбтивную лихорадку, ведущую к травматическому истощению. Изменения в органах и тканях при хрониосепсисе носят в основном атрофический характер, выражены истощение, обезвоживание. Селезенка уменьшается. В печени, миокарде, поперечнополосатой мускулатуре обнаруживается бурая атрофия.

Определяющим признаком во многом клинически спорной формы хронического сепсиса (хрониосепсис), помимо общей продолжительности заболевания, является субфебрильная температура, которая сохраняется в течение длительного времени. Наличие устойчивого

субфебрилитета диктует необходимость тщательной дифференциальной диагностики широкого круга заболеваний, при которых может длительно наблюдаться повышенная температура: туберкулеза, ревматизма, бруцеллеза, хронического тонзиллита, холангита, пиелонефрита, миокардита, различных урогенитальных заболеваний у женщин.

Для аргументированной идентификации подобного состояния, вероятно, наиболее информативен анализ температурных кривых в динамике заболевания при проведении частой термометрии. Можно обнаружить рудиментарные пики повышения температуры как основу для более аргументированного диагноза. Выраженные изменения картины крови при хроническом сепсисе часто отсутствуют, что не позволяет заподозрить скрыто протекающую системную воспалительную реакцию. У больных с хроническим сепсисом может значительно увеличиваться в размерах селезенка.

Существуют некоторые особенности акушерского сепсиса. Изначальные предрасполагающие факторы риска (иммунодефицит, повышение коагуляционного потенциала) создают благоприятный фон для генерализации инфекции и развития септических осложнений. Развитие сепсиса и септического шока в I и II триместрах беременности чаще всего происходит при инфицированном аборте. К развитию септического шока могут приводить все инфекционные послеродовые осложнения (хориоамнионит, послеродовый эндометрит, перитонит).

Классификация

Классификация акушерского сепсиса весьма многообразна. В основе классификации лежат следующие признаки.

- Характер и длительность клинического течения:
  - молниеносный (1–3 дня): тяжелое бурное течение, резко выраженная интоксикация, возникает обычно в первые часы или дни после родов;
  - острый сепсис (до 6 нед);
  - подострый или затяжной (более 6 нед);
  - хронический: позднее начало, отсутствие явного очага инфекции, протекает с периодическими обострениями септического процесса без образования отдаленных гнойных очагов. В анамнезе есть указание на перенесенный эндометрит после родов или аборта.
- Локализация в зависимости от первичного очага инфекции (матка, почки, молочные железы, тяжелая раневая инфекция).
- Возбудители (бактерии, вирусы и т.д.).

Этиология и патогенез

Акушерский сепсис относят к полиэтиологическим заболеваниям. Его могут вызвать практически все патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Основные возбудители: энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* и др.), грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus A* и *B* spp.), а также неспорообразующие анаэробы (бактериоиды, пептококки, пептострептококки и др.). Наиболее тяжело протекает сепсис, обусловленный смешанной бактериально-вирусной инфекцией.

Использование в лечении методов, повреждающих кожу и слизистые оболочки, увеличение численности лиц со сниженной антиинфекционной защитой повысили долю инфекций, вызванных условно патогенными микроорганизмами (в особенности *Staphylococcus epidermidis*). Среди популяции различных видов стафилококка как основных возбудителей сепсиса неуклонно увеличиваются метициллинорезистентные штаммы. Исчезновение доминирующей роли грамотрицательных бактерий в этиологической структуре рассматриваемой патологии сопровождается изменениями внутри этой группы микроорганизмов: выросла частота сепсиса, вызываемого неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*), а также *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae*.

С современных позиций развитие органно-системных повреждений при сепсисе связано с распространением провоспалительных медиаторов из первичного очага инфекционного воспаления и последующей активацией под их влиянием макрофагов в других органах и тканях и выделением аналогичных эндогенных субстанций. Если регулирующие системы неспособны поддержать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску ДВС-синдрома, развитию моно- и полиорганной дисфункции. При сепсисе наблюдают глубокое нарушение обмена веществ из-за выраженной интоксикации, преобладание процессов катаболизма (гипоальбуминемия, диспротеинемия, гипергликемия, гиповитаминоз, анемия).

Бактериемия — присутствие инфекта в системном кровотоке — одно из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Факторы риска бактериемии: пожилой возраст, нейтропения, обширная сопутствующая патология, несколько очагов инфекта, длительная иммуносупрессивная терапия, госпитальная инфекция. Вероятность сочетания

сепсиса с бактериемией зависит и от характера микрофлоры. Чаще всего обнаруживают *Staphylococcus spp., Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae.* Регистрация бактериемии может оказаться клинически значимой и полезной для подтверждения диагноза и определения этиологии инфекционного процесса, доказательства механизма развития сепсиса, аргументации тяжести течения патологического процесса (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), для обоснования выбора схемы антибиотикотерапии и оценки ее эффективности.

Диагностика

Клиническая картина

Акушерский сепсис протекает в виде септицемии и септикопиемии.

Септицемия — форма сепсиса, при которой наличие патогенных микроорганизмов в крови не сопровождается образованием метастатических очагов гнойного воспаления. Клиническая картина характеризуется высокой температурой тела (до 40–41 °С), повторными ознобами, быстро нарастающей интоксикацией с выраженной тахикардией, тахипноэ, изменением окраски кожных покровов; характерно наличие гипотонии, олигурии, протеинурии. Происходит нарушение функций ЦНС, вначале появляется заторможенность, затем развивается интоксикационный делирий. Центральное венозное давление повышено, на ЭКГ отмечают признаки перегрузки правых отделов сердца. В гемограмме высокий лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг нейтрофилов, лимфопения, анемия. Наблюдают изменения метаболизма: гипонатриемию, гипо- и диспротеинемию.

Септикопиемия — форма сепсиса, при которой наряду с явлениями интоксикации происходит образование метастатических абсцессов в различных тканях и органах. В ее основе лежит отравление организма микробными токсинами, продуктами распада микробных тел и пораженных тканей. Чаще всего патологический процесс начинается на 6–9-й день после родов. Он проявляется высокой температурой тела, ознобами, проливными потами. Состояние больных тяжелое, отмечают адинамию, заторможенность или возбужденное состояние; бледность кожных покровов, акроцианоз; выраженную тахикардию, тахипноэ, гипотонию. Наряду с выраженными проявлениями общей интоксикации имеется синдром полиорганной и полисистемной недостаточности, а именно: дисфункция в системе гемостаза (коагулопатия потребления); нарушение функции дыхания, сердечной деятельности, ЦНС; почечная и печеночная недостаточность; симптомы

поражения органов и тканей соответственно локализации метастатических очагов. В крови: лейкоцитоз, значительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, резкое повышение СОЭ.

Лабораторно-инструментальные исследования

Диагностические критерии сепсиса: при септикопиемии — обнаружение одного или нескольких очагов метастатического воспаления; для септицемии характерны признаки интоксикационного синдрома с выраженными расстройствами микроциркуляции и центральной гемодинамики, наличие ДВС-синдрома.

Методы исследования:

- микробиологический: исследование крови, отделяемого из матки и других инфекционных очагов с количественной оценкой микробной обсемененности и определением чувствительности к антибактериальным препаратам;
- анализ крови: лейкоцитоз или лейкопения, резко выраженный нейтрофилез, прогрессирующая анемия, тромбоцитопения;
- общий анализ мочи: протеинурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, бактериурия;
- биохимический анализ крови: нарушение белкового и липидного обменов, развитие метаболического ацидоза и респираторного алкалоза, увеличение содержания азотистых шлаков и др.;
- исследование системы гемостаза: выявление тромбоцитопении, уменьшение концентрации фибриногена, определение признаков развития ДВС-синдрома;
- УЗИ органов брюшной полости, органов малого таза, почек, молочных желез;
- рентгенологическое исследование легких, органов брюшной полости, а при необходимости почек;
- ЭКГ;
- МРТ.

Дифференциальную диагностику следует проводить с тяжелой формой эндометрита; острым гнойным пиелонефритом с нарушением уродинамики, общими инфекционными заболеваниями; с экстрагенитальными заболеваниями у родильниц, протекающими с высокой лихорадкой.

Лечение

Терапию проводят в условиях стационара!

При наличии синдрома полиорганной недостаточности больных необходимо перевести в отделение интенсивной терапии для

мониторинга жизненно важных функций организма и проведения адекватного патогенетического лечения.

Принципы терапии акушерского сепсиса: санация первичного очага инфекции одновременно с проведением комплексной антибактериальной, инфузионно-трансфузионной, детоксикационной, общеукрепляющей, десенсибилизирующей, иммуномодулирующей, симптоматической, гормональной терапией, коррекцией нарушений гемостаза и нарушений функции жизненно важных органов, эфферентных методов. Одновременно с санацией гнойного очага необходимо проводить эмпирическую антибактериальную терапию широкого спектра действия. При их назначении следует учитывать обсемененность первичного очага инфекции, клинические проявления и наиболее вероятный возбудитель сепсиса. Препараты используют в максимально допустимой терапевтической дозировке.

После идентификации возбудителя при необходимости проводят коррекцию антибиотикотерапии, которую продолжают в течение 14 дней и заканчивают через 2–3 дня после нормализации температуры тела и лабораторных показателей. При послеродовой инфекции, обусловленной ассоциациями аэробных и анаэробных бактерий, можно проводить монотерапию антибиотиками широкого спектра действия (последних генераций) или применять комплексную терапию цефалоспоринами или ингибиторозащищенными пенициллинами, воздействующими на грамположительную и грамотрицательную микрофлору в сочетании с метронидазолом или линкозамидами, эффективными в отношении анаэробов.

Антибактериальная терапия.

- Монотерапия:
  - цефоперазон + сульбактам по 2 г внутривенно 2 раза в сутки;
  - цефепим по 1–2 г внутривенно 2 раза в сутки;
  - имипенем + циластатин по 0,5–1 г внутривенно 3–4 раза в сутки;
  - меропенем по 0,5–1 г внутривенно 3 раза в сутки.
- Комбинированная терапия:
  - цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон) по 1–2 г внутривенно 3 раза в сутки совместно с аминогликозидами (гентамицин по 3–5 мг/кг в сутки внутримышечно, нетилмицин по 4–7,5 мг/кг в сутки внутримышечно, амикацин по 15–20 мг/кг в сутки внутримышечно) и метронидазолом по 0,5 г внутривенно 3 раза в сутки;

- цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон) по 1–2 г внутривенно 3 раза в сутки совместно с аминогликозидами (гентамицин по 3–5 мг/кг в сутки внутримышечно, нетилмицин по 4–7,5 мг/кг в сутки внутримышечно, амикацин по 15–20 мг/кг в сутки внутримышечно) и линкозамиды (линкомицин по 0,6 г 3 раза в сутки внутривенно, внутримышечно; клиндамицин по 0,3–0,6 г 3 раза в сутки внутривенно, внутримышечно);
- амоксициллин + клавулановая кислота по 1,2 г внутривенно 3 раза в сутки совместно с аминогликозидами (гентамицин по 3–5 мг/кг в сутки внутримышечно, нетилмицин по 4–7,5 мг/кг в сутки внутримышечно, амикацин по 15–20 мг/кг в сутки внутримышечно) и метронидазолом по 0,5 г внутривенно 3 раза в сутки;
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин по 0,2–0,4 г внутривенно 2 раза в сутки и метронидазол по 0,5 г внутривенно 3 раза в сутки).

При лечении акушерского сепсиса, возбудитель которого золотистый стафилококк, применяют оксациллин в дозе 2–3 г внутривенно 4 раза в сутки и метронидазол по 0,5 г внутривенно 3 раза в сутки, цефазолин по 2 г внутривенно 3 раза в сутки и метронидазол по 0,5 г внутривенно 3 раза в сутки.

При обнаружении метициллинорезистентного золотистого стафилококка лечение проводят ванкомицином по 1 г внутривенно 2 раза в сутки и метронидазолом по 0,5 г внутривенно 2–3 раза в сутки.

Для предупреждения развития грибковой суперинфекции применяют антимикотики (флуконазол по 0,15 г 1 раз в сутки внутрь 1 раз в 7 дней).

Проводимая при сепсисе многокомпонентная инфузионно-трансфузионная терапия направлена на устранение гиповолемии, расстройств сердечной деятельности, нарушений периферической гемодинамики и транскапиллярного обмена; коррекцию нарушений водно-электролитного, кислотно-основного равновесия и гемостаза, устранение анемии, гипопротеинемии, а также восстановление адекватной тканевой перфузии и снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов. Используют сбалансированные кристаллоидные растворы и 6–10% раствор гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК). Плазмозаменители (декстраны, гидроксиэтилкрахмалы) показаны при выраженном дефиците ОЦК, ГЭК имеют преимущество перед декстранами в силу

меньшей утечки через мембрану. Переливание альбумина показано только при снижение его уровня ниже 20 г/л и отсутствии признаков его утечки в интерстиций. Применение же альбумина в целях повышения КОД носит транзиторный характер, а затем в условиях синдрома «капиллярной протечки» происходит дальнейшая экстравазация альбумина.

Одним из проявлений сепсиса являются нарушения в системе гемостаза, которые приводят к гипоперфузии и органной недостаточности. Для коррекции нарушений в системе гемостаза применяют антикоагулянты (гепарин, надропарин кальция, далтепарин натрий, эноксапарин натрий), дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, пентоксифиллин). Пентоксифиллин ингибирует фосфоэстеразу и увеличивает содержание внутриклеточного ц-АМФ, в результате чего снижается синтез цитокинов. Также показано применение активированного протеина С (зигрис) в связи с его антикоагулянтным, профибринолитическим и противовоспалительным действием. Введение активированного протеина С в дозировке 24 мкг/кг в час в течение 96 ч снижает риск летального исхода на 19,4%. Однако применение его возможно только при устранении очага инфекции и наиболее раннем начале инфузии. Комитет FDA (Food Drug Administration) одобрил активированный протеин С для лечения больных только с тяжелым сепсисом, имеющих высокий риск смерти (25 баллов по шкале APACHE II). Важно отметить, что этот препарат эффективен лишь при дефиците эндогенного протеина С.

Иммуноглобулины в процессе воспаления нейтрализуют возбудителей инфекции и являются связующим звеном между различными типами клеток. Они производят опсонизацию инфекционных агентов и тем самым облегчают фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами; повышают бактерицидную активность фагоцитов и способствуют комплемент-опосредованному лизису возбудителей. Немаловажная функция иммуноглобулинов — снижение гиперсекреции провоспалительных цитокинов и нейтрализация активированных компонентов комплемента C3b и C4b. По данным метаанализа клинических исследований, применение обогащенного иммуноглобулина (пентаглобин®), содержащего все классы иммуноглобулинов в терапии тяжелого сепсиса и септического шока, снижает летальность вдвое (уровень доказательности I). Только использование внутривенных иммуноглобулинов в качестве иммунозаместительной терапии тяжелого сепсиса и септического шока в настоящее время единственный доказанный метод иммунокоррекции, повышающий выживаемость.

Режим дозирования пентаглобина 5 мл/кг массы тела в течение 3 дней со скоростью 28 мл/ч (категория доказательности А).

Для повышения иммунитета применяют: тактивин*, тималин*, иммуноглобулины для внутривенного введения сандоглобулин* (иммуноглобулин человеческий нормальный), пентаглобин* [иммуноглобулин человеческий нормальный (IgG + IgA + IgM)], гамимун Н* (иммуноглобулин человеческий нормальный), гамунекс*, октагам* (иммуноглобулин человеческий нормальный), виферон (интерферон α-2b) или кипферон*, энзимы растительного происхождения. Интерферон способен восстанавливать экспрессию макрофагами HLA-DR и продукцию ФНО-α. В составе комплексной терапии необходимо применять антигистаминные препараты дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, хифенадин, лоратидин, кетотифен и др. Для предупреждения развития дисбактериоза необходимо назначать эубиотики бифидумбактерин* (бифидобактерии бифидум), бактисубтил*, хилак-форте*, линнекс* и др.

Важно подчеркнуть, что применение глюкокортикоидов при отсутствии септического шока и (или) адреналовой недостаточности необоснованно, — и нужно отказаться от эмпирического назначения преднизалона и дексаметазона.

Необходимо своевременно решить вопрос о включении в комплекс лечебных мероприятий эфферентных методов терапии. Плазмообмен (плазмаферез, плазмофильтрация) — эффективный метод коррекции генерализованного воспаления у больных с сепсисом и в септическом шоке. Наиболее оптимальным считают применение плазмообмена в постоянном режиме с титрованным удалением в среднем 3–5 объемов плазмы с одновременным замещением ее свежезамороженной плазмой, альбумином, коллоидными и кристаллоидными растворами. Использование этих методов оправдано при развитии полиорганной недостаточности с доминированием почечной.

Также для лечения сепсиса в последние годы привлекает внимание экстракорпоральная фармакотерапия. Суть ее — транспортирование лекарственного средства в необходимую зону, что наряду с созданием в ней высокой концентрации вводимого препарата максимально снизит нежелательные реакции организма на медикаментозное воздействие, снизить терапевтическую дозу препарата и кратность введения. Этот метод может быть основан на регионарном введении препаратов, на использовании различных носителей или векторов, обладающих тропностью к определенным органам или их клеткам. В качестве «контейнеров» для доставки лекарственных средств используются

эритроциты, лейкоциты, тромбоциты. В роли объекта для направленного транспорта могут быть антибактериальные, химиотерапевтические и другие средства.

В качестве варианта включения антибиотиков в лейкоциты и другие клетки крови для дальнейшей доставки в очаг воспаления С.В. Лохвицкий предлагает использование плазмафереза. После эксфузии 500–1500 мл крови и плазмоэкстракции клеточная масса инкубируется с антибиотиком в разовой дозе в течение 15–20 мин, после чего возвращается пациенту. Клетки крови переносят антибиотик в очаги воспаления. Введение антибиотиков повторяется каждые 24–48 ч. С.М. Юдиной и соавт. предложена методика, заключающаяся в избирательной седиментации эритроцитов и большей части гранулоцитов в среде биологически инертного коллоида и последующей инкубации лейкоцитов с диуцифоном в растворе Рингера с бикарбонатной буферной системой с добавлением аминокислот и глюкозы. При применении данной методики у больных с сепсисом было выявлено уменьшение продукции ФНО, увеличение содержания CD-4 и HLA-DR положительных клеток, а также лимфоцитов, несущих рецепторы ИЛ-2, подавление способности аутологичных нейтрофильных гранулоцитов к адгезии. Есть методика внутриартериального введения аутологичных активированных иммунокомпетентных клеток у больных с гнойным метроэндометритом после кесарева сечения.

Общеукрепляющая терапия: полноценное питание с большим содержанием витаминов, витаминотерапия; применение анаболических стероидных гормонов, дополнительное парентеральное питание специальными смесями.

Включение энтерального питания в комплекс интенсивной терапии предупреждает транслокацию микрофлоры из кишечника, повышает защитные свойства слизистой оболочки, снижает степень эндотоксикоза и риск возникновения вторичных инфекционных осложнений. Раннее начало нутритивной поддержки в сроки 24–48 ч более эффективно, чем с 3–4 суток интенсивной терапии. Доля энтерального питания в суточном рационе составляет от 25 до 75%. При этом возможно применение энтеральных смесей. Адаптация к смесям проводится постепенно в течение 2–3 дней с увеличением суточной дозы на 50–100 мл.

Глава 56

Септический шок

Шок — остро развивающийся, угрожающий жизни патологический процесс, обусловленный действием на организм сверхсильного патологического раздражителя и характеризующийся тяжелыми нарушениями деятельности ЦНС, кровообращения, дыхания и обмена веществ. Септический шок — шок, обусловленный воздействием на организм токсических продуктов распада тканей или бактериальных токсинов, например, при травматическом токсикозе, бактериемии; одно из самых тяжелых осложнений гнойно-септических процессов любой локализации. По частоте возникновения бактериально-токсический шок стоит на третьем месте после геморрагического и кардиогенного, а по летальности — на первом.

Шок у септических больных развивается из-за неадекватной перфузии внутренних органов вследствие острой циркуляторной недостаточности. Резкое нарушение кровоснабжения тканей сопровождается развитием тканевой гипоксии. В этом состоянии даже интенсивная инфузионная терапия не способна поддерживать АД выше критического уровня и необходимо постоянное введение пациентам вазопрессорных лекарственных препаратов. Септический шок диагностируют в случае некупируемой гипотензии (систолическое АД <90 мм рт.ст. или оно снижается более чем на 40 мм от начального уровня, или среднее АД <60 мм рт.ст.) при отсутствии других причин гипотензии. Определяющим для диагноза «септический

шок» служит факт предшествующей инфекции и наличие критериев синдрома системного воспалительного ответа.

При септическом шоке резкое нарушение кровоснабжения тканей и нарастающая тканевая гипоксия формируют прогрессирующую полиорганную недостаточность с множественным поражением органов. Развиваются респираторный дистресс-синдром взрослых и острая почечная недостаточность. Нарушаются также процессы свертывания крови, появляются множественные геморрагии, в том числе с органной локализацией. Формирование органной дисфункции и развитие септического шока следует расценивать как утяжеляющие состояние пациента стадийные осложнения сепсиса. Прогноз для жизни при септическом шоке неблагоприятный.

Генерализованные инфекционные осложнения у больных хирургического профиля могут клинически сразу протекать как септический шок. С подобной клинической манифестацией может протекать травматический эндотоксикоз. Септический шок возможен в случае массовой гибели грамотрицательных возбудителей в результате выделения больших количеств бактериального липополисахарида, выполняющего функции эндотоксина с мощным гипотензивным эффектом. При критическом состоянии пациента, в генезе которого преобладают системные нарушения микроциркуляции и затем присоединяется инфекция, может развиться тяжелый сепсис или септический шок.

Этиология и патогенез

В 70% случаев течение гнойно-инфекционных процессов, вызываемых грамотрицательной флорой (кишечной палочкой, протеем, клебсиеллой, синегнойной палочкой), осложняется септическим шоком. Септический процесс, вызванный грамположительной флорой (энтерококком, стрептококком и др.), реже приводит к шоку. Причиной его развития может быть не только аэробная бактериальная флора, но и анаэробы (в первую очередь *Clostridium perfringens*), а также риккетсии, вирусы, простейшие и грибы.

Для возникновения этой патологии кроме инфекции необходимо наличие еще двух факторов: снижение общей резистентности организма и наличие возможности для массового проникновения возбудителя (или его токсинов) в кровь. У беременных, рожениц и родильниц подобные условия возникают нередко. В подобных ситуациях развитию септического шока способствуют несколько факторов:

- матка — входные ворота для инфекции;
- сгустки крови и остатки децидуальной ткани — прекрасная питательная среда для микроорганизмов;
- особенности кровообращения матки беременных, содействующие легкому поступлению бактериально-вирусной флоры в кровеносное русло женщины;
- изменение гормонального гомеостаза (в первую очередь эстрогенного и гестагенного);
- гиперлипидемия, облегчающая развитие шока;
- аллергизация беременных.

Развитие шока при сепсисе связано с тремя основными механизмами:

- снижением периферического сосудистого тонуса;
- ранней прогрессирующей миокардиальной дисфункцией;
- потерей ОЦК вследствие повышенной сосудистой проницаемости и секвестрации в микроциркуляторном русле.

Большинство из отмеченных нарушений связано с прямыми или опосредованными эффектами провоспалительных цитокинов, продуцируемых активированными лейкоцитами и эндотелиальными клетками. Эндотоксин, ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 — главные проксимальные медиаторы, инициирующие системное воспаление. Однако ведущая роль в формировании шока принадлежит монооксиду азота. Высокие его концентрации вызывают падение периферического сосудистого тонуса, сочетающееся со снижением ответа сосудистой стенки на центральные и гуморальные стимулы. В начальный период шока в генезе сосудистой недостаточности принимает участие и ряд короткоживущих эндогенных субстанций, таких как гистамин, простациклин, брадикинин, высвобождающихся в результате дегрануляции тучных клеток или тромбоцитов.

Обнаружены особенности формирования синдрома системного воспалительного ответа в зависимости от характера микрофлоры. Липополисахарид индуцирует быстрый выброс из активированных моноцитов, прежде всего ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8. В отличие от грамотрицательных микроорганизмов грамположительные вызывают Th-1 тип ответа с высвобождением ФНО-α (лимфотоксин) и γ-интерферона.

Гемодинамические изменения при токсическом шоке формируются под влиянием целого комплекса медиаторных воздействий, обусловливающих изменения ОЦК, сосудистого тонуса, инотропизма миокарда и клеточного метаболизма.

Для патоморфологических изменений внутренних органов у больных, погибших от рассматриваемой патологии, характерно наличие большого количества тромбоцитарно-фибриновых тромбов в микроциркуляторном русле почек, печени, надпочечников, гипофиза, ЖКТ, сочетающихся с многочисленными участками кровоизлияний.

Диагностика

Клиническая картина

Различают три фазы развития СШ.

- I фаза (ранняя, или «теплая») характеризуется повышением температуры тела до 38–40 °С, ознобами, тахикардией, снижением систолического АД до 95–85 мм рт.ст. Почасовой диурез снижен до 30 мм/ч. Продолжительность этой фазы составляет несколько часов и зависит от тяжести инфекции.
- Для II фазы (поздней, или «холодной») характерна субнормальная температура тела, геморрагии. Кожа на ощупь холодная, влажная. Отмечается выраженная артериальная гипотензия: систолическое АД снижено до 70 мм рт.ст., акроцианоз, быстрый нитевидный пульс, нарушение чувствительности кожи, олигурия.
- Для III фазы (необратимый шок, «финальная») характерны падение АД, анурия, респираторный дистресс-синдром и кома.

Шоковый индекс Альговера (отношение частоты пульса к величине систолического артериального давления) в норме составляет 0,5–0,6, при шоке I степени около 0,8; шоке II степени — 0,9–1,2; шоке III степени — 1,3.

Лабораторно-инструментальные исследования

Диагноз устанавливают на основании данных анамнеза, клинических и лабораторных обследований.

Своевременная диагностика возможна лишь при систематическом контроле (мониторинге) за состоянием больной: регистрация основных параметров (АД, ЦВД, частоты и показателей пульса, числа дыхательных движений, почасового диуреза, числа тромбоцитов) каждые 3–6 ч.

Обязательные методы обследования.

- Микробиологический: бактериологическое исследование крови во время ознобов и отделяемого из очагов воспаления (моча, лохии, молоко, раневое отделяемое) с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам и уровня микробной обсемененности.

- Гемограмма: выполняют развернутый общий анализ крови.
- Общий анализ мочи: протеинурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, бактериурия.
- Биохимический анализ крови: определение в сыворотке крови концентрации электролитов, белка, глюкозы, мочевины, креатинина, газов артериальной крови, pH, печеночных тестов.
- Исследование системы гемостаза: выявление тромбоцитопении, уменьшение концентрации фибриногена, определение признаков развития ДВС-синдрома.
- УЗИ органов брюшной полости, органов малого таза, почек, молочных желез.
- Рентгенологическое исследование легких, органов брюшной полости, а при необходимости почек.
- ЭКГ.
- КТ и МРТ (по показаниям).

Выделяют четыре ключевых признака развития СШ:

- клинические доказательства инфекции;
- признаки синдрома системной воспалительной реакции;
- артериальная гипотензия, не устраняемая после инфузии, или необходимость использования вазопрессоров;
- клинико-лабораторные признаки органной гипоперфузии.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования с другими видами шока (анафилактическим, геморрагическим, с синдромом токсического шока), эмболией околоплодными водами, острыми инфекционными заболеваниями.

Лечение

Лечение необходимо проводить в отделении реанимации и интенсивной терапии, так как пациентки нуждаются в мониторинге жизненно важных функций. Проводят комплексную антибактериальную, инфузионную и симптоматическую терапию.

Под ее защитой осуществляют санацию очага инфекции. При подозрении на септический шок производят инструментальную ревизию и опорожнение матки путем кюретажа. В случае отсутствия эффекта после инструментального удаления инфицированных остатков децидуальной ткани на фоне проводимой комплексной терапии выполняют экстирпацию матки с трубами. У родильниц данное вмешательство производят также при перитоните после КС, при некротическом

эндометрите, неэффективной терапии шока у женщин с печеночно-почечной недостаточностью.

Продолжают массивную целенаправленную длительную антибактериальную терапию, которую следует начинать с использованием антибиотиков широкого спектра действия, учитывая функции почек. При септическом шоке, обусловленном ассоциациями аэробных и анаэробных бактерий, можно проводить монотерапию антибиотиками широкого спектра действия (последних генераций) или использовать комплексную терапию цефалоспоринами или ингибиторозащищенными пенициллинами в сочетании с метронидазолом или линкозамидами.

Антибактериальная терапия.

- Монотерапия: цефаперазон + сульбактам по 2 г внутривенно 2 раза в сутки; цефепим по 1–2 г внутривенно 2 раза в сутки; имипенем + циластатин по 0,5–1 г внутривенно 3–4 раза в сутки; меропенем по 0,5–1 г внутривенно 3 раза в сутки.
- Комбинированная терапия:
  - цефалоспорины III поколения (цефатоксим, цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон) по 1–2 г внутривенно 3 раза в сутки совместно с аминогликозидами (гентамицин по 3–5 мг/кг в сутки внутримышечно, нетилмицин по 4–7,5 мг/кг в сутки внутримышечно, амикацин по 15–20 мг/кг в сутки внутримышечно) и метронидазолом по 0,5 г внутривенно 3 раза в сутки;
  - цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон) по 1–2 г внутривенно 3 раза в сутки совместно с аминогликозидами (гентамицин по 3–5 мг/кг в сутки внутримышечно, нетилмицин по 4–7,5 мг/кг в сутки внутримышечно, амикацин по 15–20 мг/кг в сутки внутримышечно) и линкозамиды (линкомицин по 0,6 г 3 раза в сутки внутривенно, внутримышечно; клиндамицин по 0,3–0,6 г 3 раза в сутки внутривенно, внутримышечно);
  - фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин) по 0,2–0,4 г внутривенно 2 раза в сутки и метронидазол по 0,5 г внутривенно 3 раза в сутки.

При лечении септического шока, возбудитель которого золотистый стафилококк, применяют:

- оксациллин по 2–3 г внутривенно 4 раза в сутки и аминогликозиды (гентамицин по 3–5 мг/кг в сутки внутримышечно в 1–2 введения, нетилмицин по 4–7,5 мг/кг в сутки внутримышечно в 1–2 введения);

- цефазолин по 2 г внутривенно 3 раза в сутки и аминогликозиды (гентамицин по 3–5 мг/кг в сутки внутримышечно в 1–2 введения, по нетилмицин 4–7,5 мг/кг в сутки внутримышечно в 1–2 введения).

При обнаружении метициллинорезистентного золотистого стафилококка лечение проводят ванкомицином по 1 г внутривенно 2 раза в сутки и аминогликозидами (гентамицин по 3–5 мг/кг в сутки внутримышечно в 1–2 введения, нетилмицин по 4–7,5 мг/кг в сутки внутримышечно в 1–2 введения).

Для предупреждения развития грибковой суперинфекции применяют флуконазол по 0,1 г 1 раз в сутки внутривенно или флуконазол по 0,15 г 1 раз в сутки внутрь 1 раз в 7 дней.

Глюкокортикоиды улучшают микроциркуляцию, увеличивают сердечный выброс, ослабляют действие эндотоксина, снижают возможность побочных реакций в связи с применением высоких доз антибиотиков. Ранее назначали по 500–750 мг гидрокортизона в виде инъекций каждые 2 ч до выведения больной из шока. Однако в последние годы введение больших доз глюкокортикоидов считается нецелесообразным в связи с отсутствием влияния на снижение летальности с одновременным повышением риска госпитальных инфекций. Глюкокортикоиды снижают активацию комплемента, синтез ФНО-α и NO-синтетазы, ингибируют адгезию и агрегацию лейкоцитов. Использование малых доз глюкокортикоидов (гидрокортизон 300 мг/сут в течение 5–10 дней) позволяет уменьшить дозы вазопрессоров и добиться более ранней стабилизации гемодинамики у пациентов с септическим шоком. Также это позволяет снизить летальность в популяции больных с сопутствующей относительной надпочечной недостаточностью.

Восполнение объема циркулирующей крови в режиме умеренной гемодилюции с использованием препаратов, улучшающих реологические свойства крови, с помощью сбалансированных кристаллоидных и коллоидных растворов.

Профилактику стресс-язв проводят у всех пациентов с сепсисом H_2-блокаторами гистамина или ингибиторами протонной помпы (эффективность последних выше).

Коррекция дыхательной недостаточности (инвазивная и неинвазивная искусственная вентиляция легких) и нарушений водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Показания к проведению ИВЛ при сепсисе определяются развитием паренхиматозной дыхательной недостаточности (ОПЛ или ОРДС).

Наличие адекватного сознания, отсутствие высоких затрат на работу дыхания, выраженной тахикардии (ЧСС до 120 в минуту), нормализация венозного возврата крови и SpO_2 >92% на фоне кислородной поддержки спонтанного дыхания вполне позволяют воздержаться от перевода на ИВЛ, но не от строгого контроля за динамикой состояния пациентки. Оптимальный уровень насыщения крови кислородом (~90%) можно поддерживать с помощью различных методов кислородотерапии (лицевые маски, носовые катетеры) при использовании нетоксичной концентрации кислорода (FiO_2 <0,6). Больным, которым показана ИВЛ, неинвазивная респираторная поддержка противопоказана. Необходимо избегать больших дыхательных объемов (больше 6 мл/кг), высокого давления плато (более 35 см вод.ст.), при этом допустима умеренная гиперкапния. Рекомендована вентиляция с использованием положительного давления в конце выдоха для предотвращения экспираторного коллапса альвеол (8 см вод.ст.). Для предупреждения вентилятор-ассоциированной пневмонии головной конец должен быть приподнят на 45 °. Необходима седация и синхронизация с аппаратом ИВЛ. Если возможно, следует избегать применения миорелаксантов.

В системе гемостаза необходимо снизить тромбообразование и активировать фибринолиз. Для коррекции нарушений в системе гемостаза применяют антикоагулянты (гепарин, надропарин кальция, далтепарин натрий, эноксапарин натрий), дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, пентоксифиллин).

Противотромботическую терапию необходимо сочетать с восполнением уровня антитромбина III и плазминогена путем переливания свежезамороженной плазмы. При возникновении сильных кровотечений, обусловленных избыточной фибринолитической активностью, показано снижение дозы гепарина и применение аминокапроновой кислоты, апротинина, трансамчи.

При олигурии на фоне достаточного объема циркулирующей крови используют фуросемид в сочетании с осмотическими диуретиками (маннитол). Прогноз благоприятен, если почасовой диурез составляет не менее 30–60 мл.

Для повышения иммунитета применяют иммуноглобулины для внутривенного введения: сандоглобулин♠ (иммуноглобулин человеческий нормальный), пентаглобин♠ [иммуноглобулин человеческий нормальный (IgG + IgA + IgM)], октагам♠ (иммуноглобулин человеческий нормальный); тактивин♠, тималин♠, свечи кипферон♠ или виферон♠ (интерферон α-2b), энзимопрепараты (вобэнзим♠, флогэнзим♠).

Также как и при сепсисе, режим дозирования пентаглобина 5 мл/кг в течение 3 дней со скоростью 28 мл/ч (категория доказательности А).

Симптоматическая терапия. Коррекция расстройств гемодинамики. Адекватная инотропная поддержка норадреналином (норэпинефрин), допамином, добутамином.

Десенсибилизирующие препараты: дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, хифенадин, лоратидин, кетотифен и др.

Назначение сосудорасширяющих препаратов (бенциклан, папаверин, дротаверин), расширяющих периферические сосуды и оказывающих антигистаминное и антисеротониновое действие. Особенно важно применение этих средств в начальной стадии шока.

В тяжелых случаях показаны плазмаферез и другие методы экстракорпоральной детоксикации.

Для оценки состояния больной и эффективности проводимого лечения необходимо в динамике регистрировать ряд параметров и показателей (частота и показатели пульса), измерять артериальное давление, контролировать дыхание, почасовой диурез, определять гемоглобин, гематокрит, число тромбоцитов, объем циркулирующей крови, анализировать тромбоэластограмму, протеинограмму, ионограмму, кислотно-щелочное состояние.

Сепсис как патологическое состояние развивается при особой форме ответа организма на инфекционные возбудители. В основе патогенеза этого состояния лежит дисфункция иммунной системы активационного типа — системный воспалительный ответ, но у пациентов одновременно наблюдаются и иммунные расстройства депрессивной направленности. Сепсис может возникнуть у больных как терапевтического, так и хирургического профиля, и его развитию могут предшествовать различные болезни. В связи с этим сепсис не является отдельной нозологической единицей (заболеванием), а должен расцениваться как осложнение инфекционных и неинфекционных болезней. Клиническое понимание сепсиса подразумевает наличие генерализованных форм инфекционных осложнений, когда организм утрачивает способность локализовать и подавлять возбудителей за пределами инфекционного очага, а также невозможность самостоятельного выздоровления.

Как при рассмотрении сепсиса в качестве формы ответа организма на высоковирулентные инфекционные агенты, так и при его оценке в качестве осложненного течения инфекционного процесса в ослабленном организме недостаточность противоинфекционных защитных механизмов, обеспечиваемых факторами конституционного иммунитета

и связанных с механизмами приобретенного иммунитета, являются обязательными условиями развития сепсиса.

Сепсис — патологическое состояние инфекционного генеза, инициируемое очагом инфекции, который в силу неадекватности функций иммунной системы, обеспечиваемых преимущественно системами естественной резистентности, запускает системную ответную реакцию организма. При реализации этой реакции все более нарастают общая иммунодепрессия и генерализованная диссеминация инфекционного возбудителя, что и приводит в дальнейшем к развитию и углублению полиорганной дисфункции (недостаточности). Возбудители сепсиса, как правило, микроорганизмы-комменсалы, которые в условиях несостоятельности иммунной системы реализуют свой патогенный потенциал, что придает проблеме дисфункции иммунной системы депрессивной направленности особое значение при анализе патогенеза сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока.

Глава 57

Синдром токсического шока

Синдром токсического шока (СТШ) — острое и тяжелое полисистемное заболевание на фоне гипоперфузии тканей в результате инфицирования организма штаммами стафилококка, продуцентами TSST-1 (токсин-1 синдрома токсического шока), реже энтеротоксинов B и C, а также стрептококком группы A.

Данный синдром редкое, но очень опасное заболевание. В результате быстрого прогрессирования инфекционного процесса внезапно возникают высокая лихорадка, гипотензия, рвота, диарея, эритематозные высыпания на коже, шелушащиеся при выздоровлении, и поражение многих органов. Приводит к развитию тяжелого, не поддающегося лечению шокового состояния, летальность при котором составляет от 8 до 15%.

Этиология и патогенез

СТШ как самостоятельное заболевание выделили в 1978 г. В 1980 г. показали, что этот синдром возникает в основном у женщин, использующих тампоны во время менструации, а также у женщин после операции или родов. СТШ развивается у 15% мужчин, перенесших операцию.

Основной возбудитель СТШ — *Staphylococcus aureus*. Считают, что развитие заболевания обусловлено не избыточным ростом бактерий, а продуцируемым им токсином. Такую точку зрения подтверждают генерализованные проявления инфекции при отсутствии или минимальных локальных симптомах.

Штаммы *Staphylococcus aureus*, выделенные при СТШ, принадлежат к 1-й фагогруппе, фаготипам 29 или 29/52. В отличие от других клинических штаммов они продуцируют пирогенный экзотоксин С и энтеротоксин F. В проведенных опытах экзотоксин С обусловливал у кроликов пирогенный эффект при внутривенном введении, а энтеротоксин F вызывал рвоту и понос у обезьян при введении *per os*. Оба эти токсина по своим физико-химическим и иммунологическим свойствам оказались одинаковыми. Поэтому было предложено считать экзотоксин С и энтеротоксин F одной токсической субстанцией и назвать токсином синдрома токсического шока (ТСТШ-1, или TSST-1).

Установлено, что *Staphylococcus aureus* продуцирует ТСТШ-1 только тогда, когда активируется специальный ген tst (имеют от 5 до 15% всех штаммов *Staphylococcus aureus*). Активность гена находится в зависимости от системы регуляции гена, которая контролирует выработку многих секреторных белков. Один из этих белков при достижении определенной концентрации во внеклеточной среде запускает механизм активации гена tst, что, очевидно, и объясняет зависимость синтеза ТСТШ-1 от количества бактерий.

По данным разных авторов, ТСТШ-1 продуцировали 94–100% штаммов *Staphylococcus aureus*, имеющих ген tst, выделенных в острой фазе СТШ.

Доказано, что предрасположенность к повышенной колонизации штаммами на слизистых оболочках у больных связана не с особыми свойствами штамма, а с нарушением иммунологического статуса хозяина. СТШ возникает значительно чаще в группе лиц с низким уровнем антител к ТСТШ-1. У больных с СТШ обнаружен выраженный дефицит секреторного IgA, который ингибирует прилипание микроорганизмов к слизистой оболочке влагалища. При данном состоянии дети рождаются с антителами к ТСТШ-1 (приобретенными внутриутробно), но их уровень падает в течение 1-го года жизни. К 12 мес антитела обнаруживаются только у 10% детей, однако к 7 годам уже у 50%.

Исследования, проведенные в трех европейских городах (Лондон, Барселона и Москва), показали, что у 10% женщин влагалищная микрофлора содержала *Staphylococcus aureus*. У последних только 10% штаммов продуцировали ТСТШ-1, 98% всех женщин — носительниц стафилококка, вырабатывающего ТСТШ-1, имели антитела к токсину на защитном уровне.

Для развития СТШ, по-видимому, имеет значение и путь проникновения ТСТШ-1. Опыты на кроликах показали, что если токсин помещается непосредственно во влагалище, то СТШ провоцируется меньшим количеством ТСТШ-1 по сравнению с другим путем его проникновения. ТСТШ из влагалища крольчих проникал в кровь и мочу через 30 мин после введения.

E. Willoughby и R. Greenberg предположили, что β-гемолитический стрептококк группы А вырабатывает токсин, схожий по своим биологическим характеристикам с ТСТШ, выделяемым *Staphylococcus aureus*, поэтому теоретически токсин β-гемолитического стрептококка группы А тоже может вызывать СТШ. Дальнейшие исследования подтвердили правильность этого предположения. В литературе появились описания случаев СТШ, связанных с β-гемолитическим стрептококком группы А.

На основании анализа литературных данных и собственных наблюдений выделены следующие необходимые условия развития СТШ.

- Носительство культуры микроорганизмов, продуцирующих ТСТШ (известные в настоящее время особые штаммы золотистого стафилококка и β-гемолитического стрептококка группы А).
- Отсутствие или низкий уровень антител к ТСТШ.
- Наличие очага погибших клеток:
  - в ране любой локализации после операции, травмы;
  - вследствие присутствия инородного тела (маточный колпачок, тампон, протез и т.п.);
  - в матке после родов, аборта, во время менструации;
  - в результате иных процессов, сопровождающихся массовой гибелью клеток вследствие некроза или апоптоза.

Диагностика

Клиническая картина

СТШ — генерализованное заболевание, для которого помимо клинической картины шока характерны высокая температура, сыпь с последующим шелушением и различные системные нарушения.

Диагностические критерии СТШ в соответствии с определением Центра по контролю за инфекционными болезнями:

- лихорадка (температура тела 38,9 °С и выше);
- сыпь (диффузная, макулярная, эритродермальная);
- шелушение кожи через 1–2 нед после начала заболевания, особенно на ладонях и подошвах;

- гипотензия (систолическое АД у взрослых 90 мм рт.ст. и менее, ниже 5-й перцентили от возраста у детей моложе 16 лет) или ортостатические обмороки;
- вовлечение в процесс трех и (или) более систем:
  - желудочно-кишечного тракта (рвота или понос в начале заболевания);
  - мышечной системы (выраженная миалгия или двукратное превышение границ нормы содержания креатинфосфокиназы);
  - слизистых оболочек (гиперемия влагалища, носоглотки или конъюнктивы);
  - почек (уровень азота мочевины или креатинина в крови превышает или равен двукратному значению верхней границы нормы, при микроскопическом исследовании мочи при сильном увеличении — пять или более лейкоцитов в поле зрения при отсутствии воспаления мочевыводящих путей);
  - печени (уровень общего билирубина, трансаминаз в сыворотке крови более чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы);
  - крови (уменьшение числа тромбоцитов до 100×10^9/л и ниже);
  - центральной нервной системы (дезориентация и нарушения сознания без фокальных неврологических симптомов при отсутствии лихорадки и снижения артериального давления);
- отрицательные результаты:
  - культуральных исследований образцов крови, мокроты или цереброспинальной жидкости;
  - серологических проб на наличие возбудителя лихорадки скалистых гор, лептоспироза или цистицеркоза.

В настоящее время определение уточнено и дополнено тремя лабораторными показателями, которые могут помочь в постановке диагноза СТШ:

- наличие *Staphylococcus aureus*;
- *Staphylococcus aureus*, выделяющий ТСТШ-1 или другие токсины;
- отсутствие иммунитета против ТСТШ-1.

Пересмотренное определение включает два или три основных критерия (табл. 57-1) и присутствие *St. aureus*, выделяющего ТСТШ-1, и отсутствие антител к ТСТШ-1.

Диагноз СТШ может быть поставлен на основании трех или четырех клинических признаков, при обнаружении золотистого стафилококка, выделяющего ТСТШ-1, и при отсутствии антител к токсину; диагноз можно также поставить при наличии даже двух или трех клинических симптомов при наличии лабораторных признаков СТШ.

Одним из лабораторных признаков СТШ служит отсутствие или низкий уровень антител к ТСТШ-1. В настоящее время для определения антител в крови разработан экспресс-метод, результаты которого готовы через 10 мин.

Клинически варианты заболевания у отдельных больных могут иметь различия, однако они не зависят ни от пола, ни от возраста. У некоторых больных развитию болезни предшествуют недомогание, мышечные боли, низкий субфебрилитет, рвота, понос. Данные симптомы затем усиливаются и перерастают в острые системные нарушения.

Заболевание обычно начинается остро с высокой температуры (>39 °С), озноба, выраженной гипотонии, тахикардии, олигурии, фарингита, конъюнктивита, лейкоцитоза и сыпи по всему телу.

Наиболее часто встречающиеся клинические проявления приведены в табл. 57-1.

Таблица 57-1. Частота встречаемости клинико-лабораторных признаков синдрома токсического шока

Симптом	Частота встречаемости, %
Температура тела >38,9 °С	100
Сыпь	100
Шелушение кожи	100
Гипотония	100
Миалгия	97
Тошнота	89
Диарея	88
Головная боль	77
Гиперемия зева	73
Боль в горле	71
Гиперемия конъюнктив	60
Малиновый язык	50
Отеки	56
Фотофобия	60
Неврологические симптомы	56
Анемия	61
Лекоцитоз со сдвигом формулы влево	61
Гипопротеинемия	82
Повышение уровня креатинина	65

Наиболее характерные симптомы СТШ — изменения кожных покровов и слизистых оболочек. В начале заболевания сыпь на коже обычно появляется как диффузная, похожая на солнечный ожог, бледная пятнистая эритема, которая может пройти незамеченной или ошибочно быть принятой за покраснение вследствие повышенной температуры. Позже она может стать более очерченной, макулезной экзантемой, которая напоминает аллергическую реакцию на лекарства. С 5-го по 12-й день болезни появляется шелушение на лице, туловище и конечностях. Особенно выражен этот процесс на ладонях и стопах (пласты кожи сходят, как кожура). Отторжение кожного эпителия быстро заканчивается реэпителизацией без образования рубцов.

Вовлечение слизистых оболочек проявляется ангиной, гиперемией глотки, конъюнктивитом, малиновым языком. Нередко в первые 3 дня болезни бывают отеки лица, век.

Гинекологический статус может быть разным. У некоторых больных наблюдается кольпит, гиперемия половых губ, слизистой оболочки влагалища или дурно пахнущие гнойные выделения. У части женщин пальпируют утолщенные, слегка болезненные придатки матки или придатки не увеличены, однако область их болезненна при пальпации.

В послеродовом периоде по времени появления первых признаков заболевания выделяют две группы: с ранним началом (появление симптомов в первые 3 дня после родов или КС) и с поздним началом (появление первых симптомов через 2 нед и позднее после родов). У родильниц с СТШ в большинстве описанных случаев отсутствовали симптомы внутриматочной инфекции (болезненность матки при пальпации, патологический характер лохий). У некоторых больных при УЗИ обнаружены увеличенные размеры матки и расширение ее полости без признаков эндометрита (отсутствие газа, фибрина). У больных после кесарева сечения или гинекологических операций локальные проявления инфекции, как правило, отсутствовали или были минимальными.

У женщин в момент возникновения симптомов СТШ местные проявления инфекции отсутствуют или незначительные.

При вовлечении нервной системы возникают головная боль, дезориентация, истерия, светобоязнь, тревога, возбуждение, сонливость, заторможенность, парестезии, симптомы менингизма. При анализе спинномозговой жидкости не обнаруживают отклонений от нормы.

Некоторые исследователи показали, что больные выздоравливают без неврологических последствий. Другие отмечают, что часть больных в период выздоровления страдают головной болью, теряют некоторые высшие интегративные функции, например испытывают затруднения в концентрации внимания и возможности осуществлять счет.

При вовлечении ЖКТ характерны рвота и понос, встречающиеся у 90% пациентов. Рвота, как правило, возникает в самом начале заболевания, частая (от 3 до 25 раз в сутки). Вслед за рвотой появляется понос. Эти симптомы в течение 24–48 ч спонтанно регрессируют. Боль в животе обычно сопровождается вздутием и продолжается весь период болезни. Нередко обнаруживают увеличение печени, явления панкреатита с гиперамилаземией, недержание кала и мочи, положительную реакцию на скрытую кровь в кале.

Нарушения в опорно-мышечной системе у 88–100% больных проявляются диффузной миалгией без преимущественного поражения отдельных групп мышц, голеностопного сустава и запястья. Больные жалуются на мышечные и кожные боли при движении или дотрагивании, боли в кисти, запястье, коленном, голеностопном суставах.

Гипотензия и глубокий шок — главные признаки СТШ. К другим отклонениям в деятельности сердечно-сосудистой системы относят синусовую или наджелудочковую тахикардию, спонтанно проходящие, неспецифические изменения ЭКГ, перикардит и др.

Дисфункция почек возникает у 80% больных в виде стерильной пиурии, гематурии, легкой протеинурии, азотемии, гипонатриемии, снижения клиренса креатинина. Почечная недостаточность может развиться в олигурической форме, в форме острой недостаточности почек без олигурии и в виде преренальной азотемии.

Со стороны легких у больных возможен отек, выпот в превральную полость, плевропневмония, развивается респираторный дистресс-синдром, характерны тахипноэ и гипоксемия. Обширное и длительное вовлечение легких с развитием респираторного дистресс-синдрома может стать необратимым.

Наблюдающиеся при СТШ отклонения в данных лабораторного обследования отражают полиорганную недостаточность.

Наиболее часто встречающиеся нарушения: анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз с высоким процентом незрелых полиморфоядерных лейкоцитов, увеличение протромбинового времени, увеличение содержания продуктов деградации фибрина (ПДФ) с или без ДВС; увеличение содержания печеночных ферментов (АЛТ, АСТ,

ЛДГ), гипопротеинемия, азотемия, увеличение уровня билирубина, амилазы, липазы; гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия, метаболический ацидоз; увеличение уровня креатинфосфокиназы, креатинина, а также миоглобинемия.

Последствия после перенесенного СТШ разделяют на поздние, возникающие с 4-го по 14-й день после начала заболевания, и отдаленные, проявляющиеся спустя 60 дней. Поздние включают: шелушение на лице, туловище, отторжение пластов кожи с ладоней и стоп; понижение чувствительности в одном или нескольких пальцах, парестезии верхних конечностей, отекший и облезший язык; преходящий паралич голосовых связок; острый некроз канальцев с почечной недостаточностью, требующий диализа, и респираторный дистресс-синдром, ликвидацию которого необходимо проводить путем ИВЛ с положительным давлением на выдохе.

К отдаленным последствиям относятся длительная миалгия, аменорея, арталгия, расслоение ногтей, обратимая потеря волос и ногтей, длительная слабость и быстрая утомляемость; трудности в концентрации внимания, выпадение памяти на недавние события; снижение способности осуществлять счет. К отдаленным последствиям также относятся рецидивы СТШ, протекающие в различной степени тяжести. СТШ рецидивирует приблизительно в 30% случаев, связанных с менструацией, в то время как рецидивы СТШ, не связанного с менструацией, редки. Рецидивы СТШ наиболее вероятны в случае его неправильной диагностики и неадекватного лечения при первом появлении.

Несмотря на существования четких критериев для постановки диагноза СТШ, иногда необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями.

- Заболевания, сопровождающиеся сыпью: болезнь Кавасаки; скарлатина, стафилококковая инфекция кожных ран, лихорадка скалистых гор, лептоспироз, экзантематозная вирусная инфекция (корь, аденовирусная инфекция, краснуха), лекарственная аллергия, менингококцемия, импетиго, экссудативная эритема, острая ревматическая лихорадка.
- Болезни желудочно-кишечного тракта: стафилококковая токсикоинфекция, энтеровирусная инфекция, гастроэнтерит, панкреатит, дизентерия, аппендицит.
- Прочие болезни: септические заболевания, острый пиелонефрит, острые воспалительные заболевания в малом тазу, системная красная волчанка, туляремия, синдром Стивенса–Джонсона, гемолитический уремический синдром.

Лечение

Терапия должна проводиться только в условиях стационара!

Принципы лечения СТШ.

- Обнаружение и обезвреживание ТСТШ путем устранения очагов инфекции, включающее хирургическое лечение при наличии гнойных поражений, дренирование ран, удаление инородного материала. В будущем может быть эффективной терапия, направленная на непосредственное обезвреживание или уменьшение выработки ТСТШ.
- Восстановление объема циркулирующей крови. Все пациенты с СТШ нуждаются в инфузионном введении большого количества жидкости (электролиты, коллоидные растворы) для восстановления АД до нормальных цифр. Для борьбы с гиповолемическим шоком абсолютно необходимо массивное восполнение жидкостью кровяного русла, однако некоторые больные нуждаются во введении вазопрессорных веществ.
- Коррекция электролитных и кислотно-щелочных нарушений, восстановление концентрации кальция и магния, а также дополнительные виды терапии, направленные на устранение последствий и осложнений длительного шока, острой почечной недостаточности, респираторного дисстресс-синдрома, раздражения миокарда и ДВС-синдрома с тромбоцитопенией.
- Антибактериальная терапия от 3 до 14 дней (в среднем 8). Общепринятая методика лечения СТШ предусматривает большие дозы антибиотиков, обычно с β-лактамом, с применением клиндамицина или его аналогов. Золотой стандарт при лечении СТШ — β-лактамазустойчивые полусинтетические пенициллины или цефалоспорины. Необходимо также остановить синтез токсина, наилучшим эффектом обладают ингибиторы протеинового синтеза (клиндамицин, гентамицин, эритромицин или кларитромицин).

Помимо перечисленных мероприятий, некоторые авторы предлагают для снижения обсеменения микроорганизмами, продуцирующими токсин СТШ, проводить обработку влагалища физиологическим раствором, раствором или гелем, содержащим повидон-йод. Для ускорения клиренса циркулирующего токсина использовать диуретики, применять диализ.

В настоящее время польза от внутривенного введения иммуноглобулина, по мнению одних авторов, ставится под сомнение. По мнению других исследователей, иммуномодулирующая терапия остается в

качестве резервного средства для случаев, когда другие методы лечения не дают результатов.

В заключение следует отметить, что вопрос «Почему у некоторых людей развивается СТШ?» остается открытым. Несмотря на достигнутый значительный прогресс в научном и клиническом понимании СТШ, предстоит еще многое узнать относительно его профилактики и лечения. Лечение СТШ на ранних стадиях и отсутствие регистрации его легких форм, очевидно, приводят к недооценке распространенности СТШ. Многое предстоит исследовать в механизмах распространения ТСТШ-1 из очага инфекции с током крови. Несмотря на быстрый прогресс в понимании включения механизмов синтеза токсина, требуется дальнейшее изучение генетики и биохимии токсина, если мы хотим в будущем получить профилактическую вакцину и разработать эффективные способы лечения СТШ.

Профилактика

Профилактические мероприятия должны быть направлены на воздействие на основные возможные причины возникновения СТШ при оперативных вмешательствах, родоразрешении и др.

Глава 58

Полиорганная недостаточность

Полиорганная недостаточность (ПОН) — патологическое состояние, которое формируется и прогрессирует в результате тяжелой неспецифической реакции организма на повреждение или инфекцию и сопровождается несостоятельностью двух и более органофункциональных систем. При развитии ПОН формируется качественно иное патологическое состояние организма, опасность которого определяется скоростью возникновения и углубления дисфункции определенных органных систем. Для ПОН характерно поражение всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами с временным преобладанием симптомов той или иной органной дисфункции: легочной, сердечной, почечной и других органных систем. ПОН развивается и углубляется в зависимости от характера этиологического фактора и индивидуальной реакции. Сроки выявления и динамика формирования отдельных синдромов весьма вариабельны, дисфункции разных органов могут встречаться в различных сочетаниях.

При тяжелом сепсисе важное значение имеет наличие дисфункции иммунной системы и развитие ее крайней формы — иммунной недостаточности. В настоящее время при анализе полиорганной дисфункции вклад иммунной системы по каким-то причинам не рассматривается

в качестве значимого звена патогенеза этого жизнеугрожающего состояния и ни один из иммунных параметров в перечень признаков ПОН не включен.

Впервые термин «полиорганная недостаточность» был введен в клиническую практику N. Tylney и соавт. Позже A. Baue, B. Eisman и D.Fry окончательно сформулировали особенности этого состояния и его дефиниции.

Классификация

По клиническому течению различают компенсированную и декомпенсированную ПОН.

Для оценки степени тяжести полиорганной недостаточности конкретного больного врач отмечает результаты клинико-лабораторной данных в соответствующих графах бланка при поступлении больного в отделение и при каждом изменении состояния. Вырабатывают общий план проведения интенсивной терапии, а конкретные препараты указывают в листе назначений.

Одним из основных критериев оценки степени тяжести состояния считают характеристику функции ЦНС на основе балльной оценки по шкале Глазго (GCRS).

Для компенсированной ПОН характерны беспокойство, торможение или возбуждение с сохранением алло- и аутопсихической ориентации. Критика сохранена, по шкале Глазго (GCRS) 11–13. Примером компенсированной ПОН является клиника преэклампсии.

Декомпенсированная ПОН проявляется возбуждением или торможением с нарушением алло- и аутопсихической ориентации. Критика нарушена. Возникает необходимость медикаментозной или механической фиксации больного. По шкале Глазго GCRS 8–10. Примером служит клиника эклампсии.

Этиология и патогенез

По этиологии ПОН подразделяют на два основных вида: возникшая в связи с утяжелением какой-либо патологии, когда одна или несколько жизненных функций повреждаются настолько, что требуется их искусственное замещение, и ятрогенная ПОН.

Также различают посттравматическую, постгеморрагическую, септическую, панкреатогенную, постреанимационную ПОН. В основе почти 90% случаев ПОН лежит инфекционная природа, при этом уровень летальности колеблется от 35 до 75% и более.

В развитии синдрома ПОН выделяют три основные фазы.

- Индукционная фаза, результатом которой является синтез целого ряда гуморальных факторов, запускающих реакцию системного воспалительного ответа.
- Каскадная фаза, сопровождающаяся развитием острого легочного повреждения, активацией каскадов калликреин-кининовой системы, системы арахидоновой кислоты, свертывающей системы крови и др.
- Фаза вторичной аутоагрессии, предельно выраженной органной дисфункции и стабильного гиперметаболизма, в которой организм больного теряет способность к самостоятельной регуляции гомеостаза.

Инициирующий фактор, запускающий выброс медиаторов системного воспаления, может быть самым разным по происхождению: инфекция, травма, ишемия, кровопотеря, ожоги. Перечисленные воздействия переводят полиморфно-ядерные лейкоциты (нейтрофилы, базофилы, гранулоциты) и эндотелиоциты в состояние «кислородного взрыва». В результате данной трансформации происходит мощный хаотичный выброс этими клетками в кровоток огромного количества субстанций, обладающих разнонаправленными эффектами и являющимися медиаторами ПОН.

Основными факторами, усугубляющими «медиаторно-цитокиновую бурю», считают гипоксию и дизоксию, глубокие нарушения микроциркуляции, аномально высокие концентрации промежуточных и конечных продуктов обмена веществ, циркулирующих иммунных комплексов, биогенных аминов, продуктов перекисного окисления.

Ряд исследований подтвердили, что основу патогенеза ПОН составляет именно диссеминированная воспалительная реакция, сопровождающаяся активацией и выбросом большого количества биологически активных соединений.

Синдром ПОН следует рассматривать как наиболее тяжелую степень ССВО-генерализованного воспаления вызывающего повреждение органной функции.

В свете современных представлений о системной воспалительной реакции выделяют два основных пути развития ПОН. Первичная ПОН — прямой результат воздействия определенного повреждающего фактора любой этиологии. Признаки органной дисфункции появляются рано. Примером такого вида ПОН может быть полиорганная дисфункция при политравме, тяжелых ожогах.

Вторичная ПОН развивается после латентной фазы в результате генерализованного системного ответа организма на повреждающий

фактор. Септический вариант ПОН можно рассматривать как классическую вторичную органную недостаточность, проявление крайне тяжелого системного ответа на инфекционную инвазию.

Определены так называемые «маркеры выживаемости» пациентов с ПОН: уровни артериального лактата, билирубина и креатинина в сыворотке крови, значение коэффициента оксигенации (PaO_2/FIO_2) — основного критерия степени легочного повреждения. Принципиально важным прогностическим признаком служит своевременная оценка количества системных дисфункций. Так, при недостаточности по одной системе летальность составляет 25–40%, по двум — 55–60%, по трем — 75–98%, а при развитии дисфункции четырех и более систем летальность приближается к 100%.

Проведенные в нашей стране и за рубежом исследования позволили выявить общую закономерность формирования синдрома ПОН. В большинстве случаев в самом общем виде последовательность вовлечения систем при ПОН выглядит следующим образом: синдром дыхательных расстройств → энцефалопатия → синдром почечной дисфункции → синдром печеночной дисфункции → стресс-язвы желудочно-кишечного тракта.

Исследования последних лет доказали, что кишечник играет центральную роль в патогенезе развития ПОН при критических состояниях. Кишечник не просто орган, отвечающий за обеспечение организма необходимыми питательными веществами. Для сохранения целостности слизистой оболочки самого кишечника необходимо наличие питательных веществ. Кишечник выполняет эндокринную, иммунную, метаболическую и механическую барьерные функции. Многие факторы участвуют в поддержании целостности и регенерации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, к ним относят желудочно-кишечные пептиды, энтероглюкагон, тироксин, жирные кислоты, гормон роста, Пейеровы бляшки, лимфоциты, макрофаги, иммуноглобулин А в желчном секрете. Стенка кишечника богата лимфоидной тканью, которая взаимодействует с бактериальной флорой кишечника и факторами питания. В норме бактерии и токсины из просвета кишечника в небольшом количестве проникают через систему портальной вены в печень, где осуществляется их клиренс купферовскими и ретикулоэндотелиальными клетками.

Слизистая оболочка кишечника постоянно обновляется, имеет высокую степень метаболической активности и поэтому более уязвима для ишемии и атрофии. При снижении номинального притока питательных веществ к эпителиоцитам снижается активность репро-

дукции и миграции клеток, а также синтеза ДНК и барьерной функции кишечника.

Высокое содержание бактерий в просвете кишечника, предрасположенность слизистой оболочки к ишемии, гипоксии и атрофии служат основой гипотезы о бактериальной транслокации при критических состояниях.

Доказано, что гипоксическое повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта приводит к перемещению эндотоксинов и бактерий в мезентериальные лимфатические узлы, а затем в кровеносные сосуды. Транслокация эндотоксина может приводить к грубым нарушениям физиологических процессов и развитию септического состояния. В наиболее тяжелой форме проявляются в виде синдрома ПОН.

Повреждение кишечника может привести к активации нейтрофилов и выбросу мощных медиаторов системного воспаления (цитокинов, эйкозаноидов и др.) и усугубить расстройства органной перфузии и дисфункцию.

Диагностика

Клиническая картина

Синдрому гиперметаболизма отводят ведущую роль в патогенезе полиорганной недостаточности. Согласно современной трехфазной модели патогенеза ПОН, синдром гиперметаболизма рассматривают, с одной стороны, как основной компонент формирования полиорганной дисфункции, с другой — именно течение синдрома гиперметаболизма, его коррекция или прогрессирование определяет исход при ПОН.

Синдром гиперметаболизма — суммарный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию. Гиперметаболическая полиорганная недостаточность может возникнуть под воздействием любого этиологического фактора: острой кровопотери, сепсиса, политравмы, ишемии, тяжелого воспалительного процесса (острый панкреатит).

Все перечисленные пусковые элементы приводят к развитию абсолютного или относительного перфузионного дефицита, что наиболее часто сопровождается клиникой расстройств микроциркуляции, гипотонией, олигурией.

Через 24–72 ч после периода относительной гемодинамической стабильности пациенты с нарушениями органных функций вступают в фазу стабильного гиперметаболизма. В патологический процесс

вовлекается респираторная система с формированием острого легочного повреждения либо респираторного дистресс-синдрома.

Для оценки проявлений гиперметаболизма используют большое количество клинико-лабораторных показателей: лихорадку, лейкоцитоз, тахикардию и тахипноэ. Также характерны появление диффузных легочных инфильтратов на рентгенограммах, снижение легочного комплайнса, прогрессирующая артериальная гипоксемия, увеличение минутного объема вентиляции. Гиперметаболизм сопровождается увеличением сердечного выброса и, соответственно, сердечного индекса более 4,5 л/мин на 1 $м^2$, снижением общего сосудистого сопротивления меньше 600 дин/$см^{-5}$, гипергликемией, гиперлактатемией, увеличением потребления кислорода выше 180 мл/мин на 1 $м^2$ и экскреции с мочой азота более 15 г/сут. Возрастают уровни креатинина и билирубина сыворотки крови, развивается преренальная азотемия. При лечении пациентов с гиперкатаболизмом прогрессивно возрастает потребность в волемической и инотропной поддержке для обеспечения адекватной тканевой перфузии. Повреждение функции нервной системы проявляется в виде энцефалопатии, периферической моторной и сенсорной нейропатии. Возникновение стрессовых язв, осложненных кровотечением, диареи или пареза кишечника характерно для вовлечения в патологический процесс желудочно-кишечного тракта. Достаточно часто гиперметаболизм манифестирует коагулопатией, тромбоцитопенией, ДВС-синдромом.

Показатели летальности при синдроме гиперметаболизма колеблются от 25 до 40%. Гиперметаболизм может поддерживаться длительное время либо за счет недостаточной санации первоначального очага инфекта, либо из-за появления нового.

Глобальная физиологическая характеристика гиперметаболизма — увеличение скорости обмена веществ в 2 раза и более по сравнению с основным обменом — сопровождается значительным увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией CO_2, что может потребовать увеличения минутной вентиляции до 15–20 л/мин.

Тканевая дизоксия служит базой для формирования аномального механизма экстракции кислорода периферическими тканями. Происходит за счет недостаточной десатурации поступающего в капилляры гемоглобина. Системный выброс цитокинов, катехоламинов, ангиотензина II, простагландинов способствует формированию тканевого шунта со снижением перфузии.

Следствием прогрессирующего течения гиперметаболизма является не только специфичная органная дисфункция, но и белково-энергетическая недостаточность с последующим истощением (кахексией), что логически замыкает порочный круг синдрома ПОН.

Однако гиперметаболизм и простое голодание — процессы, приводящие к нутритивной недостаточности, имеют принципиально различные функционально-биохимические характеристики.

Лечение

Терапия в условиях стационара

Методы терапии ПОН должны обязательно включать следующие мероприятия:

- функциональную динамическую оценку и мониторинг;
- нормализацию кровообращения путем коррекции гиповолемии, инотропной поддержки;
- респираторную поддержку;
- ликвидацию инфекции путем проведения рациональной антибиотикотерапии и снижения инвазивности лечебных и диагностических процедур;
- детоксикационную терапию с помощью стимуляции механизмов естественной детоксикации и использования экстракорпоральных методик;
- антимедиаторную терапию, которая может включать применение препаратов, снижающих концентрацию медиаторов ПОН в системном кровотоке (глюкокортикоиды, пентоксифиллин, циклоспорин А), а также комплексов моно- и поликлональных антител к липиду А, эндотоксину, фактору некроза опухоли, фактору активации тромбоцитов, интерлейкинам, использование селективных антагонистов окиси азота NO;
- метаболическую коррекцию с целью коррекции нарушений кислотно-щелочного и водно-электролитного обмена;
- подавление гиперметаболического ответа на системное повреждение.

Несмотря на то что попытки справиться с гиперметаболизмом при ПОН предпринимаются уже более 10 лет, большинство из предлагаемых методов находится в стадии апробации или эксперимента. Базовым можно назвать положение о необходимости проведения у пациентов с синдромом гиперметаболизма своевременной качественной адекватной нутритивной (питательной) поддержки с целью

реализации повышенных энерготрат и обеспечения организма в критическом состоянии нутриентами. Обеспечение данного принципа реализуется в следующих основных направлениях терапии.

Полное обеспечение необходимой энергетики и пластического материала с помощью смешанного энтерально-парентерального питания. Большинство авторов рекомендуют рассчитывать поступление нутриентов исходя из количества 4–5 г/кг в сутки глюкозы, 1–2 г/кг в сутки липидов, 1,5–2 г/кг в сутки протеинов.

Раннее энтеральное зондовое питание (через 8–12 ч после оперативного вмешательства) разрабатывали и применяли у различных контингентов больных как основной метод профилактики развития микробной транслокации и кишечной эндотоксемии. Уже в первом рандомизированном исследовании этого способа нутритивной поддержки у детей с ожоговой травмой было получено достоверное снижение уровней летальности. Позже у больных с политравмой, хирургических пациентов после плановых вмешательств, радикально оперированных онкологических больных показано сокращение сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, сроков искусственной вентиляции легких, снижение частоты инфекционных осложнений, более быстрый рост уровней сывороточных протеинов на фоне раннего энтерального питания. Однако получены разноречивые данные об эффективности данной методики у больных с ПОН, сепсисом, септическим шоком, у которых течение гиперметаболических расстройств обмена веществ часто служит определяющим фактором эффективности проводимой интенсивной терапии. Анализ 23 рандомизированных работ по исследованию влияния ранней энтеральной зондовой поддержки на процессы бактериальной транслокации, течение системной воспалительной реакции и ПОН показал, что преимущества энтерального питания над парентеральным были доказаны только в 30% исследований, в то же время при энтеральной поддержке частота инфекционных осложнений снизилась в 65% случаев, длительность пребывания в стационаре — в 57%. Никто из исследователей не получил достоверного снижения уровня летальности. Хорошо известно клиническое исследование, проведенное международной группой по изучению сепсиса, в котором было доказано, что ранняя адекватная нутритивная поддержка при сепсисе является одной из четырех методик, реально влияющих на летальность у больных с септическим процессом.

Начиная с первой половины 1990-х годов все больше внимания в проблеме коррекции гиперметаболизма стали уделять использованию в составе энтеральных диет различных биологически активных доба-

вок. Наиболее часто в исследованиях по данной проблеме упоминают о глутамине, аргинине и полиненасыщенных жирных кислотах.

Глутамин — наиболее потребляемая в организме человека аминокислота, основное топливо для функционирования энтероцита, транспортное звено азота между периферией и висцеральными органами, выбрасываемая в большом количестве из скелетной мускулатуры в результате глюконеогенеза при катаболических состояниях. Доказано протективное действие глутамина на слизистую оболочку желудка при риске развития стресс-язв. Под воздействием глутамина восстанавливается нормальная моторика кишечной стенки. Экспериментально доказано, что добавление глутамина в энтеральную среду приводило к достоверному снижению транслокации микроорганизмов на модели абдоминального сепсиса, а также к более быстрому усвоению энтеральной смеси и приросту массы тела.

Полиненасыщенные жирные кислоты обладают выраженным противовоспалительным эффектом, снижают продукцию фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 купферовскими клетками в ответ на стимуляцию эндотоксином. Полиненасыщенные жирные кислоты — предшественники эйкозаноидов и опосредуют их противовоспалительное и бактерицидное действие.

Аргинин — аминокислота, ускоряющая заживление раневой поверхности. Аргинин является предшественником окиси азота — важнейшего клеточного медиатора, обладающего также бактерицидной активностью.

Модуляция эндогенной микрофлоры организма. Предлагают использовать методику селективной деконтаминации кишечника с помощью неабсорбируемых антибиотиков. По нашему мнению, более физиологичной альтернативой служит применение эубиотиков класса энтерола и бактисубтила, которые могут использоваться с профилактической и лечебной целью и эффективны даже на фоне массивной антибиотикотерапии.

Антицитокиновая терапия. Большое количество работ посвящено хорошо известному и широко применяемому в клинической практике препарату пентоксифиллин (трентал®, пентилин®). Пентоксифиллин потенцирует антивоспалительное действие аденозина, простациклина и простагландинов класса Е за счет синергизма при воздействии на циклическую АМФ. Благодаря этому механизму пентоксифиллин ингибирует выработку свободных радикалов полиморфно-ядерными нуклеарами, агрегацию тромбоцитов и снижает плазменную концентрацию фактора некроза опухоли и интерлейкина-6.

Глубокое понимание общих и частных механизмов патогенеза полиорганной недостаточности, разнонаправленные методы лечения этого синдрома не позволяют выделить ранние клинические признаки повреждения органа или системы, а также определить степень тяжести ПОН и прогноз на основании на каких-либо определенных клинических или функциональных критериев. По нашему мнению, данные положения и определяют сложности в проведении адекватной своевременной диагностики и терапии ПОН.

Несмотря на сформированные представления об этиологии, патогенезе, патофизиологии синдрома гиперметаболизма, до настоящего времени отсутствует ясная картина достаточно простых, приемлемых для большинства отделений реанимации и интенсивной терапии ранних клинических и лабораторных признаков, которые бы свидетельствовали о высокой вероятности развития или подтверждали наличие гиперметаболических нарушений обмена веществ у конкретного пациента. Наиболее перспективно создание доступной для любого врача отделения интенсивной терапии и реанимации системы ранней (первые 2–3 сут) диагностики синдрома гиперметаболизма, что позволило бы проводить коррекцию терапии до развития декомпенсированной (терминальной) стадии полиорганной недостаточности. С другой стороны, мало разработаны методы лечения синдрома гиперметаболизма («аутоканнибализма»).

Применяют различные варианты экстракорпоральной гемокоррекции в зависимости от преобладания в клинической картине недостаточности того или иного органа. В случае преобладания в клинической картине печеночной недостаточности происходит накопление циркулирующих крупномолекулярных (90 000 Д и более) жирорастворимых метаболитов, продуктов распада гепатоцитов (печеночные ферменты, билирубин и др.). Соответственно, возможности диффузионных или фильтрационных экстракорпоральных методов при этом невелики. Плазмаферез применяют как самостоятельный метод или в комплексе с методами заместительной почечной терапии.

Показанием к плазмаферезу при полиорганной недостаточности служит преобладание в картине полиорганной недостаточности, печеночной или печеночно-почечной.

Абсолютных противопоказаний к плазмаферезу нет, к относительным относят нестабильную гемодинамику, наличие источника хирургического кровотечения, наличие несанированного гнойного очага.

Рекомендуют курс плазмафереза в общем объеме 1–1,5 ОЦП. Безопасно и эффективно проведение 2–3 процедур ПФ с однократным объемом удаления 0,5 ОЦП. Плазмозамещение, адекватное по объему относительно удаленной плазмы. Состав плазмозамещения: свежезамороженная донорская плазма, растворы альбумина (суммарно 70–75%) и коллоидные кровозаменители последнего поколения (гелофузин, гидроксиэтилированный крахмал и др.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Абрамченко А.А. Фармакотерапия беременности, родов и послеродового периода (Антагонисты кальция в акушерстве). — СПб.: Сотис, 2003. — 384 с.

Айламазян Э.К., Баранов В.С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 415с.

Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1200 с.

Алексеев А.А. Интегративная (системная, семейная) соединительнотканная медицина. — М.: Ленанд, 2005. — 517 с.

Алексеев Н.А. Геморрагические диатезы и тромбофилии: руководство для врачей. — СПб.: Гиппократ, 2004. — 608 с.

Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепшуков И.К. Физиология системы гемостаза. — М., 1995. — 243 с.

Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед-АО, 1999. — 224 с.

Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. — М.: Триада-Х, 2004. —176 с.

Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. — Петрозаводск, 1997. — 396 с.

Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. — М.: Медицина, 2007. — 1120 с.

Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. и др. Руководство по безопасному материнству. — М.: Триада-Х, 1998. — 531 с.

Лысенков С.П., Мясникова В.В., Пономарев В.В. Неотложные состояния и анестезия в акушерстве. Клиническая патофизиология и фармакология. — Майкоп: Качество, 2002. — 604 с.

Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. — СПб.: ФормаТ, 2006. — 208 с.

Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии: краткое руководство. / Под ред. В.Н. Серова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 256 с.

Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. — М.: Медицина, 1994. — 368 с.

Серов В.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г., Дробинская А.Н. Тромбофилии в практике врача акушера-гинеколога (Клиническое значение, диа-

гностика, тактика, методы терапии): Методические рекомендации. — Новосибирск: Сова, 2007. — 88 с.

Cyna A.M., Dodd J. Clinical update: obstetric anaesthesia // Lancet, 2007. — Vol. 25. — № 370(9588). P. 640-642.

Driul L., Londero A.P., Della Martina M. et al. Intrauterine growth restriction and pregnancy outcome // Minerva Ginecol. — 2008. — Vol. 60. — № 3. — P. 231–238.

Elliott M.A., Tefferi A. Thrombocythaemia and pregnancy // Best. Pract. & Res. Clin. Haematol. — 2003. — Vol. 16. — № 2. — P. 227–242.

Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2003. — Vol. 110. — Suppl. 1. — S. 99–107.

Galan H.L., Marconi A.M., Paolini C.L. et al. The transplacental transport of essential amino acids in uncomplicated human pregnancies // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 200. — № 1. — P. 91–97.

Joseph K.S., Allen A.C., Dodds L. et al. The perinatal effects of delayed childbearing // Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 105. — P. 1410–1418.

Kaplan P.W. Neurologic aspects of eclampsia // Neurol. Clin. — 2004. — № 4. — P. 841–861.

Karnad D.R., Guntupalli K.K. Neurologic disorders in pregnancy // Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 33. — № 10. — P. 362–371.

Kowalcek I., Bachmann S. Psychological aspects of pregnancy and prenatal diagnostics // Z. Geburtshilfe Neonatol. — 2008. — Vol. 212. — № 2. — P. 41–46.

Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review // Canadian Journal of Anesthesia. — 2004. — Vol. 51. — P. 586–609.

Marshall J.C., Reinhart K. International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis // Crit. Care Med. — 2009. — Vol. 37. — № 7. — P. 2290–2298.

Milne F., Redman C., Walker J. et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community // BMJ. — 2005. — № 12. — P. 576–580.

Neerhof M.G., Thaete L.G. The fetal response to chronic placental insufficiency// Semin Perinatol. — 2008. — Vol. 32. — № 3. — P. 201–205.

Oedit R., van Kooten F., Bakker S.L., Dippel D.W. Efficacy of the epidural blood patch for the treatment of post lumbar puncture headache BLOPP: a randomised, observer-blind, controlled clinical trial // BMC Neurol. — 2005. — № 5. — P. 12–19.

Paech M. Newer techniques of labor analgesia // Anesthesiology Clinics of North America-2003. — Vol. 21. — № 1. — P. 1–17.

Ramanathan J., Bennett K. Pre-eclampsia: fluids, drugs, and anesthetic management // Anesthesiology Clin. N. Am. — 2003. — P. 145–163.

Rice T.W., Bernard G.R. Advances in Sepsis Treatment // Curr. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 6. — № 5. — P. 354–360.

Rozenberg P. Magnesium sulphate prophylaxis in preeclampsia // Gynecol. Obstet. Fertil. — 2006. — Vol. 34. — № 1. — P. 54–59.

Sibai B.M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia // Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 105. — № 2. — P. 402–410.

Simon J., Gray A., Duley L. Magpie Trial Collaborative Group. Cost-effectiveness of prophylactic magnesium sulphate for 9996 women with pre-eclampsia from 33 countries: economic evaluation of the Magpie Trial // BJOG. — 2006. — Vol. 113. — № 2. — P. 144–151.

Spinato J.A. New therapies in the prevention of preeclampsia// Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 18. — № 6. — P. 601–604.

Teissiere E. Psychological aspects of the diagnosis of chromosomal aberrations in the first trimester // Gynecol. Obstet. Fertil. — 2002. — Vol. 30. — № 1. — P. 54–58.

Van Amersfoort E.S., Van Berkel T.J., Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock // Clin. Microbiol. Rev.— 2003. — Vol. 16. — № 3. — P. 379–414.

Vantroyen B., Vanstraelen D. Management of essential thrombocythemia during pregnancy with aspirin, interferon alpha–2a and no treatment. A comparative analysis of the literature // Acta Haematol. — 2002. — Vol. 107. — № 3. — P. 158–169.

Vigil-DeGracia P., Montufar-Rueda C., Smith A. Pregnancy and severe chronic hypertension maternal outcome // Hypertens Pregnancy. — 2004. — Vol. 23. — № 3. — P. 285–293.

Warren N.A. Critical care family members' satisfaction with bereavement experiences // Crit. Care Nurs. Q. — 2002. — Vol. 25. — P. 54–60.

Xu Z.F., Cao L., Ji X.Q. et al. Prenatal genetic study of fetuses with congenital heart diseases // Zhonghua Yi. Xue Yi Chuan. Xue. Za. Zhi. — 2009. — Vol. 26. — № 2. — P. 128–133.

В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов,
А.В. Пырегов, В.Л. Тютюнник, Р.Г. Шмаков

Неотложные состояния в акушерстве

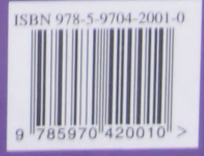


- Физиологические изменения в организме во время беременности
- Физиология и патология гемостаза во время беременности
- Плацентарная недостаточность и патология околоплодной среды
- Экстрагенитальная патология и беременность
- Особенности анестезии
- Преэклампсия и эклампсия
- Роль кесарева сечения в перинатальном акушерстве
- Кровотечения во время беременности, в родах и послеродовом периоде
- Эмболические осложнения
- Гнойно-септические заболевания

Руководство посвящено одной из основных и актуальных проблем практического акушерства и перинатологии — неотложным состояниям в акушерской практике и связанной с ними антенатальной охране плода. Представлены данные об актуальных вопросах современного акушерства, о физиологических изменениях в организме женщины во время беременности. Описаны методы диагностики в акушерстве, физиология и патология гемостаза во время беременности, плацентарная недостаточность и патологии околоплодной среды. Подробно рассмотрены экстрагенитальная патология и ее влияние на течение беременности, особенности анестезии в акушерстве. Отдельные главы посвящены преэклампсии (эклампсии) — интенсивной терапии, роли кесарева сечения в перинатальном акушерстве, кровотечениям во время беременности, в родах и послеродовом периоде, эмболическим осложнениям и гнойно-септическим заболеваниям в акушерстве.

Предназначено для акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, неонатологов, врачей общей практики и семейных врачей, преподавателей кафедр акушерства и гинекологии, терапии и семейной медицины, организаторов службы охраны материнства и детства, аспирантов, ординаторов, интернов, студентов медицинских вузов.

ISBN 978-5-9704-2001-0



www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru