

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ РИЗИКІВ І ТАКТИКИ ПРИ РАНЬОМУ ТОКСИКОЗІ ВАГІТНИХ

Огородник А.О., Давидова Ю.В.

Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
Національної академії медичних наук України

Тудай В.М.

Львівська обласна клінічна лікарня

У статті проведено аналіз клінічних та лабораторних змін у вагітних першого триместру вагітності з раннім гестозом. Виокремленні основні фактори ризику розвитку токсикозу середнього і важкого ступеню. Визначені основні методи профілактики та лікування раннього токсикозу різного ступеню тяжкості. Виявлено, що включення до стандартних схем лікування препарату Ксилат значно скорочує термін лікування та зменшує час перебування вагітної у лікарні. Також, у більш короткий час відбувається покращення лабораторних показників, що визначають тяжкість перебігу раннього токсикозу.

Ключові слова: вагітність, ранній токсикоз, лікування раннього токсикозу, ксиліт.

Актуальність. Якщо значущість існуючих проблем в перинатології в ХХ сторіччі припадала переважно на ІІІ триместр вагітності, то в І декаді ХХІ сторіччя відбулась зміна парадигми та саме профілактиці ускладнень І триместру приділяється максимум уваги дослідників та практичних лікарів.

За даними статистики останнього десятиліття, до 60% вагітних відзначають нудоту і запаморочення вранці. Необхідно підкреслити, що ранній токсикоз важкого ступеня, *hyperemesis gravidarum*, ускладненнями якого є дегідратація, порушення харчування та обміну, виявляється у 1,5 – 2% вагітних, у зв'язку з чим лише в США з цієї причини більше 50 000 вагітних щорічно спрямовуються для стаціонарного лікування [1,4,8,12]. Необхідно відзначити, що у 35% вагітних клінічні прояви даного ускладнення вагітності, хоча і не призводять до госпіталізації, але значно погіршують якість життя, працездатність і сімейні взаємини [1, 4, 8, 12, 19].

Гіпотези: етіологія і патогенез.

На даний момент існують різні гіпотези щодо етіології раннього токсикозу: імунологічна, кортико-вісцеральна та інші. Ранні прояви блювоти вагітних збігаються з початком кровообігу і накопиченням полісахаридів в крові, при цьому максимальна вираженість блювоти відзначається в період посиленої проліферації в лімфоїдній тканині, виходом лімфоцитів плода в периферичну кров. Наявність раннього токсикозу відображає деяку неспроможність елементів системи запобігання атаки імунної системи

вагітної на тканинні і органоспецифічні антигени, які мають плацентарний генез [2, 7, 26, 27, 28].

Цікавою є теорія Sherman P. і Flaxman S., які припустили, що ранній токсикоз вагітних захищає вагітну і плід від впливу інфекцій і токсинів, що містяться в їжі [8]. Таким чином, на їх думку, організм вагітної, у якій має місце пригнічення клітинного імунітету, і плоду, який у строках виникнення раннього токсикозу у матері ще не має власних механізмів детоксикації, захищені від можливого впливу факторів, здатних призвести до викидня, вроджених вад розвитку, важкого захворювання матері [2, 8, 13, 15, 19, 28].

Враховуючи відсутність єдиного погляду на причину раннього токсикозу, необхідно відзначити, що наступні фактори є доведеними (Табл. 1) [1, 2, 3, 5, 8, 9, 10, 19, 21, 24].

При блювоті вагітних мають місце такі зміни гемодинаміки, нейро-ендокринної регуляції, метаболізму:

- зміна реологічних властивостей крові (зниження ОЦК, підвищення рівня гематокриту, збільшення в'язкості крові)
- змінюється екскреція глюкокортикоїдів, естрогену
- знижуються глікоген – та білковосинтезуюча, антитоксична функції печінки
- порушується водно-сольовий обмін
- має місце зрушення кислотно-лужного стану у бік ацидозу
- накопичуються недоокислені продукти розпаду жирів

Таблиця 1

Фактори, що впливають на виникнення і ступінь раннього токсикозу

№	Фактор	Механізм впливу
1.	Висока концентрація бета-ХГЛ	Концентрація даного гормону вагітності невідповідно зростає на ранніх строках гестації та стає тригером для ділянки ЦНС, що контролює нудоту та блювання
2.	Підвищена концентрація естрогенів	Концентрація даних гормонів підвищується при гестації та також стає тригером для ділянки ЦНС, що контролює нудоту та блювання
3.	Зміни з боку кишково-шлункового тракту	Протягом всього періоду вагітності органи травлення зміщуються відповідно зі змінами розмірів матки, що призводить до рефлюксу вмісту шлунка, більш повільному випорожненню шлунка, нудоті та блюванню.
4.	Психологічні фактори	Результатом тривалого та агресивного стресу можуть стати психосоматичні зміни. Підвищена тривожність може стати тригером для ранішньої нудоти та головокружіння.
5.	Дієта з високим вмістом жирів	У жінок з кожним прийомом 15 грамів сатурованих жирів понад норму в 5 разів підвищується ризик важкого раннього токсикозу
6.	<i>Helicobacter pylori</i>	У 90% жінок з раннім токсикозом важкого ступеня виявлено інфікування даним збудником, що є причиною розвитку виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки

• підвищується агрегаційна здатність еритроцитів [5, 6, 8, 11, 18, 21, 24, 25, 29].

Якщо на даному етапі відбувається недооцінка стану вагітної, по мірі наростання виснаження, інтоксикації, дегідратації можуть наступити дистрофічні зміни в печінці, нирках, головному мозку та інших органах, що загрожує розвитком коматозного стану [1, 4, 9, 14, 16].

Слід особливо відзначити, що навіть переривання вагітності в такій ситуації може не привести до поліпшення стану пацієнтки, так як по окремим діагностичним критеріям вже неможливо проаналізувати ступінь порушення системи гомеостазу структур життєво важливих органів [1, 2, 4, 29].

Клінічні прояви та диференційний діагноз.

Блювота вагітних – складний клінічний синдром, для якого характерні розлади системи травлення, що мають значні наслідки: дегідратація, порушення жирового, білкового, вуглеводного обміну та електролітного балансу.

Розрізняють такі ступені тяжкості блювоти вагітних: легку, середню і важку (надмірна блювота).

При легкому ступені тяжкості блювота виникає до 5 разів на добу, частіше натще або буває пов'язана з прийомом їжі і неприємними запахами, загальний стан вагітної при цьому не порушується.

При середньому ступені тяжкості блювання частішає до 10 разів на добу, з'являються симптоми інтоксикації.

При важкому ступені відзначається багаторазова блювота – до 20 разів на добу і більше, що призводить до швидкої втрати маси тіла, метаболічних змін і порушення функції життєво важливих органів. При цьому визначаються різка слабкість, збудження або апатія, субфебрилітет, тахікардія, артеріальна гіпотензія, в сечі з'являються ацетон, нерідко білок і циліндри [1, 2, 7, 11, 13, 17, 19, 22].

Основні захворювання, з якими необхідно проводити диференційний діагноз при ранньому токсикозі вагітності представлені в таблиці 2 [1, 2, 5, 14, 18, 21].

Таблиця 2

Диференціальний діагноз при ранньому токсикозі вагітних

Ранній токсикоз вагітних	Тиреотоксикоз
	Діабетичний кетоацидоз
	Хвороба Аддісона
	Гастрит
	Парез кишечника
	Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки
	Панкреатит
	Гострий апендецит
	Гостра жирова дистрофія печінки
	Гепатит
	Сечокам'яна хвороба
	Захворювання ЦНС
	Мигрень
Нудота та блювання пов'язані з прийомом медикаментів	

Лікування.

Лікування блювання вагітних I ступеня тяжкості проводять амбулаторно під контролем динаміки маси тіла вагітної і при повторних дослідженнях сечі на ацетон. Призначають часте дробове харчування, рекомендують часту зміну навколишнього оточення (прогулянки тощо), ефективними вважаються голко-рефлексотерапія і гіпноз [1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 23].

Медикаментозна терапія обґрунтована тільки у випадках, коли немає ефекту від немедикаментозного лікування, а симптоми токсикозу досить виражені, носять хронічний характер або істотно знижують якість життя жінки [1, 6, 8, 10, 11, 12, 15, 18, 21].

Згідно рекомендацій Американського коледжу акушерів-гінекологів, на сьогодні стандартом лікування служить комбінація піридоксину (FDA-категорія А) і блокатора H1-гістамінових рецепторів доксиламіну (FDA-категорія В)-таблетки по 25 мг. Рекомендується призначати ½ таблетки доксиламіну + 10 мг піридоксину 3 рази на день, метоклопрамід (FDA-категорія В) безпечний при веденні вагітних з раннім токсикозом [1, 2, 5, 8, 10, 11].

На основі аналізу даних, представлених рядом авторів [1, 4, 6, 7, 11, 14, 18, 23, 28], виділені наступні діагностичні критерії, при яких необхідно стаціонарне лікування вагітних з раннім токсикозом представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Діагностичні критерії для госпіталізації вагітних з раннім токсикозом середнього і важкого ступеня

Клінічні критерії	Лабораторні критерії
Блювання, що не піддається лікуванню	Ацетонурія
Блювання, що продовжується у другому та третьому триместрі	Циліндрурія
Безперервне блювання вагітних	Збільшення АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, білірубину
Постуральна (ортостатична) гіпотензія, тахікардія, лихоманка	Підвищена в'язкість крові
Гепатоспленомегалія, болісність в епігастрії, точці Мерфі	Рівень ТТГ
Втрата ваги, що перевищує 5% маси тіла	Показник амілази
Дегідратація (зниження тургору шкіри, сухість шкіри та слизових, олігурія, кетоз)	Показник сечовини, креатиніну

Необхідно відзначити, що лікування блювання вагітних II і III ступеня тяжкості має бути стаціонарним, з ретельним контролем показників гемодинаміки, обмінних процесів. Обов'язковим компонентом є відновлення функції ЦНС, втрати поживних речовин і рідини, корекція електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги. Опцією в разі безуспішності лікування є переривання вагітності, показанням до якого є виражена тахікардія, прогресуюче зниження маси тіла, протеїнурія, циліндрурія, ацетонурія, жовтяниця [4, 5, 18, 24, 25, 27, 28].

За період 2012-2014 стаціонарне лікування отримували 48 вагітних з раннім токсикозом середньої (36 жінок, група порівняння) і важкого ступеня (12 жінок, основна група), середній вік склав 24,5 + 1,2 років і 28,3 + 1, 6 років. Дані соматичної захворюваності представлені в таблиці 4.

Як видно з даних, представлених в таблиці, переважають запальні захворювання шлунково-кишкового тракту, причому особливе значення це набуває в основній групі. Необхідно відзначити, що в основній групі поєднання декількох захворювань було у 66,7% вагітних, а в групі порівняння – в 47,2%. Проте ні у однієї жінки не відзначено загострення або декомпенсації основного захворювання, а також середнього або важкого ступеня його хронічного перебігу.

Таблиця 4
Частота соматичної захворюваності жінок
обстежених груп, %

№	Захворювання	Основна група n=12	Група порівняння n=36
	Синдром подразненого кишківника	58,3	41,7
	Функціональний за-креп	16,7	13,9
	Хвороба Грейвса	41,7	5,6
	Аутоімунний тиреоїдит	16,7	11,1
	Хронічний пієлонефрит	25,0	16,7
	Хронічний гастрит	16,7	19,4
	Нейро-циркуляторна дистонія	33,3	22,2

При проведенні оцінки психологічного стану за загальноприйнятими тестами в основній групі виявлено 41,7% жінок з підвищеною тривожністю, 58,3% – з підвищеною депресивністю, а в групі порівняння ці показники склали відповідно 30,6 і 38,9% ($p < 0,05$). Всім вагітним з раннім токсикозом середнього і важкого ступеня проведено бесіди з перинатальним психологом, індивідуально підібрані методи психологічної корекції, що включають арт-терапію, управління м'язовим тонусом, дихальну гімнастику. Зниження тривожності і депресивності в групах з середньою і важкою ступенем раннього токсикозу в результаті проведеного психологічного супроводу відзначено у всіх жінок зі зміненими напочатку показниками.

У групі порівняння терапія включала вітамін В6 10 мг кожні 8 годин; метоклопрамід 10 мг два рази на день, препарати інфузійної терапії для регідратації, детоксикації. В основній групі, крім вищеписаного, призначався ондасетрон 4 мг кожні 8 год. до зникнення блювоти, інфузійна терапія в обсязі 1-3 літри на добу. У шести жінок даної групи, у яких втрата ваги склала $> 5\%$ (5,2-6,4%) проведено внутрішньовенне крапельне введення ксилату®. При виборі даного препарату для включення в схему лікування керувалися такими властивостями його впливу на організм: зменшення кількості жирних кислот, здатних окислюватися до ацетил-КоА, підвищення рівня НАДФН, обумовлюючи зниження рівня ацетил-КоА, посилення утворення піровиноградної кислоти, яка сприяє окислення ацетил-

коензиму А в циклі Кребса; посилення утворення глікогену в печінці. Слід також врахувати, що цукроспирт ксиліт, що входить до складу препарату, має найбільш виражений антикетогенний ефект в порівнянні з іншими вуглеводами, в тому числі і з глюкозою, а метаболізм ксилітолу відбувається незалежно від рівня інсуліну, що набуває особливого значення в стресових ситуаціях. Крім того, важливим є наявність збалансованого складу електролітів.

Необхідно відзначити, що у всіх жінок, які отримували ксилату®, стійке зниження частоти блювоти до 2-3 разів на добу сталося через 26,4 + 2.1 години від старту терапії, в групі без ксилату® – через 36,2 + 2,8 години ($p < 0,05$), значне поліпшення самопочуття відзначено через 48,4 + 4,6 години і 62,1 + 3,6 години відповідно ($p < 0,05$). Повна відсутність ацетону в сечі виявлено через 12,6 + 1,6 години в групі, де вводився ксилат®, в групі без ксилату® – через 20,1 + 2,4 години ($p < 0,05$). Триваліст перебування в стаціонарі в групі жінок, які отримували ксилат®, була в 1,52 рази менше, ніж у групі без ксилату®. Ні в одній жінки досліджуваних груп не було репродуктивних і перинатальних втрат, а також не виникала необхідності в перериванні вагітності, дострокових пологах.

Висновки.

1. На сьогоднішній день немає єдиної думки про етіологію раннього токсикозу вагітності, але відомі фактори ризику розвитку середнього і важкого ступеня даного ускладнення вагітності.

2. Лікування раннього токсикозу необхідно починати з немедикаментозних методів, під ретельним контролем ваги і ацетону в сечі, а при появі діагностичних критеріїв, що свідчать про посилення його тяжкості, розглянути питання про госпіталізацію та проведенні лікування, спрямованого на нормалізацію всіх видів обміну, регідратацію, поліпшення функції ЦНС, нирок і печінки.

3. У лікуванні раннього токсикозу важкого ступеня, у жінок з наявністю екстрагенітальної патології ефективним методом є включення в схему терапії препарату Ксилат, який має оптимальний склад електролітів і потужну антикетогенну дію.

4. Застосування в схемі лікування препарату Ксилат дозволило значно швидше домогтися мінімізації блювоти, зникнення продуктів метаболізму ацетону в сечі, нормалізації і стабілізації стану пацієток, що дозволяє рекомендувати застосування даного препарату в лікуванні раннього токсикозу важкого ступеня.

Список літератури:

- American College of Obstetrics and Gynecology, authors. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103:803-814.
- Eliakim R., Abulafia O., Sherer D.M. Hyperemesis gravidarum: a current review. // *Am J Perinatol.* 2000 – № 17. – P. 207-218.
- El Mallakh, R.S. Hyperemesis gravidarum as conversion disorder/ R.S. El Mallakh, N.R. Liebowitz, M.S. Hale // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2009. – № 178. – P. 655-659.
- El. Younis, C.M. Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin / El. C.M. Younis, O. Abulafia, D.M.Sh'erer // *Am. J. Perinatol.* 2008. – № 15. – P. 533-534.
- Erdem A. Detection of Helicobacter pylori seropositivity in < hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms / A.Erdem, M.Arslan, M.Erdem // *Am. J. Perinatol.* 2002. – № 19. – P. 87-92.
- FDA Approved obstetrics drugs: their effects on mother and baby/ Doris Haire. – FDA, 2001.
- FitzGerald, C.M. Nausea and vomiting in pregnancy / C.M.FitzGerald // *Br. J. Med. Psychol.* 2004. – № 57. – P. 159-165.
- Flaxman, S.M. Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo / S.M.Fluxman, P.W. Sherman // *Rev. Biol.* 2000. – № 75. – P. 113-148.
- Frankel, E.N. Chemistry of free radical and singlet oxidation of lipids / E.N.Frankel // *Prog. Lipid. Res.* 2005. – Vol. 23. – P. 197.
- Frigo P. Hyperemesis gravidarum associated with Helicobacter pylori seropositivity / P.Frigo, C.Lang, K.Reisenberger // *Obstet. Gynecol.* 2008. – № 91. – P. 615-617.
- Fukada Y. Rhabdomyolysis secondary to hyperemesis gravidarum / Y. Fukada, S.Ohta, K.Mizuno // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009. – № 78. – P. 71.
- Furieux, E.C. Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome / E.C.Furieux, A.J.Langley-Evans, S.C.Langley-Evans // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2001. – № 56. – P. 775-782.

13. Gadsby R. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy / R.Gadsby, A.M.Barnie-Adshead, C.Jagger // Br. J. Gen. Pract. – 2003. – № 43. – P. 245-248.
14. Gerhard I. Endocrinology of normal and disordered early pregnancy / I. Gerhard // Gynäkologie. 2008. – Vol. 21. – № 3. – P. 201-202.
15. Ghani R. The use of total parenteral nutrition in protracted hyperemesis gravidarum / R.Ghani // J. Obstet. Gynaecol. 2003. – № 23. – P. 199-201.
16. Jueckstock J.K., Kaestner R., Mylonas I. //Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. BMC Med. 2010;8:46.
17. Knobloch V. The development of immune logical relationship between mother and fetus-under physiological and pathological conditions / V.Knobloch, I. Miler // Allerg. Immunol. 2002. – Bd. 34. – № 4. – P. 219-231.
18. Koch, K.L.Gastric dysrhythmias and ;nausea of pregnancy / K.L.Koch, R.M.Stern, M.Vascy // Dig. Dis. Sci. 2010. – № 35. – P. 961-968.
19. Kocak, I. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum / I. Kocak, Y. Akcan, C. Ustun // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2009. – № 66. – P. 251-254.
20. Kuşcu N.K., Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. Postgrad Med J. // 2002;78:76-79.
21. Levine M.G., Esser D. Total parental nutrition for the treatment of severe hyperemesis gravidarum: maternal nutritional effects and fetal outcome. // Obstet Gynecol. 1988;72:102-107.
22. Nelson-Piercy C. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: when should it be treated and what can be safely taken? Drug Saf. 1998;19:155-164.
23. Nelson-Piercy C., Fayers P., de Swiet M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum.// BJOG. 2001;108:9-15.
24. Sonkusare S. Hyperemesis gravidarum: a review. // Med Journal Malaysia. 2008;63:272-276.
25. Tan P.C., Jacob R., Quek K.F., Omar S.Z.. Pregnancy outcome in hyperemesis gravidarum and the effect of laboratory clinical indicators of hyperemesis severity. J Obstet Gynaecol Res. 2007;33:457-464.
26. Tan P.C., Khine P.P, Vallikkannu N., Zawiah S.Z.. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. // Obstet Gynecol. 2010;115:975-981.
27. Taylor R. Successful management of hyperemesis gravidarum using steroid therapy//QJM. 1996;89:103-107.
28. Tsang I.S., Katz V.L., Wells S.D. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. // Int J Gynaecol Obstet. 1996;55:231-235.
29. Veenendaal M.V., van Abeelen A.F., Painter R.C., et al. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. //BJOG. 2011;118:1302-1313.

Огородник А.А., Давыдова Ю.В.

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
Национальной академии медицинских наук Украины

Тудай В.Н.

Львовская областная клиническая больница

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКОВ И ТАКТИКЕ ПРИ РАННЕМ ТОКСИКОЗЕ БЕРЕМЕННЫХ

Аннотация

В статье проведен анализ клинических и лабораторных изменений у беременных первого триместра беременности с ранним гестозом. Выделены основные факторы риска развития токсикоза средней и тяжелой степени. Определены основные методы профилактики и лечения раннего токсикоза различной степени тяжести. Выявлено, что включение в стандартные схемы лечения препарата Ксилат значительно сокращает сроки лечения и уменьшает время пребывания беременной в стационаре. Также, в более короткое время происходит улучшение лабораторных показателей, определяющих тяжесть течения раннего токсикоза.

Ключевые слова: беременность, ранний токсикоз, лечения раннего токсикоза, ксилит.

Ogorodnyk A.A., Davydova I.V.

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Tudai V.M.

Lviv Regional Hospital

MODERN APPROACHES IN RISK EVALUATION AND MANAGEMENT OF EARLY TOXICOSIS OF PREGNANT WOMEN

Summary

In the article there are shown analysis in clinical and laboratorial changes in pregnant during the first trimester of pregnancy with the early gestosis. There are defined main risk factors of toxicosis occurrence of medium and high level. There are also defined prevention methods and treatment of early toxicosis of different levels. Brought out that inclusion of Xylat to a standard treatment scheme significantly reduces treatment term and the term of staying in hospital of a pregnant woman is reduced. Also in much shorter term laboratorial indices indicating level of early toxicosis improve.

Keywords: pregnancy, early toxicosis, treatment of early toxicosis, Xylat.