

КОГДА И КАК лечить во время беременности

«Беременных надо лечить не вслепую,
а четко понимая достоинства и
опасности применяемых средств,
чтобы не было пороков развития
половых органов»

д.м.н., проф. Хадарцева К.А.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ (ВПР) ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

- Частота возникновения ВПР женских половых органов равна 6,5 -7,3% среди гинекологической патологии у девочек
- В пубертатном периоде чаще всего выявляются пороки развития влагалища или сочетание порока влагалища и матки. Это результат нарушения развития Мюллеровых (паранефральных) протоков в эмбриональном периоде

Календарь потенциальных аномалий развития человека в I-е 5 – 6 недель беременности

- 1нед – возникновение двойных уродств – симметричные и ассиметричные тератомы
- 2нед – время развития обратного положения внутренних органов
- 3нед – эктопия сердца, пупочная грыжа, врожд. отсутствие конечностей, синподия = слияние н / конечностей
- 4нед – спинномозговая грыжа, пупочная грыжа и трахеопищеводное соустье
- 5нед = вышеперечисленное в 4нед + ядерная катаракта, микрофтальмия и расщелины в/неба и др.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВПР ПО МЕХАНИЗМУ РАЗВИТИЯ

- Недоразвитие одного или обоих Мюллеровых протоков (агенезия, гипоплазия, рудиментарная или однорогая матка)
- Неполное слияние Мюллеровых протоков (седловидная, двурогая, двойная матка или с перегородкой)
- Нарушение реканализации Мюллеровых протоков (атрезия труб, матки, влагалища)

Длина эмбриона

Сроки по дню зачатия:

0.3 – 2-х недельный срок беременности.
При УЗИ беременной врач
измеряет диаметр плодного яйца и
длину эмбриона при каждом УЗИ.

0.4 – 3 недели 1 день

0.5 – 3 нед 4 дня

0.6 – 3 нед. 6 дней

0.7 – 4 недели

0.8 – 4 нед 5 дней

0.9 мм = 5 недельный срок беременности.

ТЕРМИНОЛОГИЯ ДЛЯ ОБОЗНАЧЕНИЯ В П Р

- **Агенезия** – полное отсутствие органа
- **Аплазия** – врожденное отсутствие органа с наличием его сосудистой ножки
- **Атрезия или стеноз** – отсутствие или сужение естественного отверстия или канала
- **Гипоплазия** – уменьшение размеров органа (простая, диспластическая гипоплазия)
- **Гиперплазия** – увеличение размеров органа или количества клеток, (объема, массы)
- **Эктопия** – смещение органа или расположение в необычном месте
- **Мультипликации** – увеличение количества (чаще удвоение)
- **Неразделение** – нет разделения органов или их частей, в норме существующих раздельно
- **Персистирование** – сохранение эмбриональных структур

РАЗЛИЧНЫЕ ФАКТОРЫ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ В ПР

Экзогенные факторы:

- Физические
- Химические
- Биологические

Эндогенные факторы:

- Наследственные
- Биологическая неполноценность половых клеток
- Влияние возраста и пола

- Гинекологические заболевания – 24,9%
- Злокачественные опухоли ВПО – 2,6%
- Другие злокачественные опухоли – 2,4%
- Врожденные пороки сердца – 1,4%
- Врожденные пороки развития костной системы – 1,4%

ПРИЧИНЫ ВПР

- **Наследственные**
- **Экзогенные**
- **Мультифакторные**
- **Гонады и половые пути формируются отдельно из разных эмбриональных закладок (с 5 нед. до 20-нед. срока беременности)**
- **В основе возникновения ВПР половых путей лежит нарушение процесса слияния Мюллеровых протоков (парамезонефральных ходов), нарушение их реканализации, отклонения в преобразовании уrogenитального синуса**
- **Возникновение пороков развития яичников - от особенностей развития вольфова тела (срединной почки), своевременной миграции первичных половых клеток в гонаду**

ИЗ МЮЛЛЕРОВЫХ ПРОТОКОВ ФОРМИРУЮТСЯ М/ТРУБЫ И МАТКА

- **1 этап – слияние Мюллеровых протоков друг с другом в области будущей матки (с 4 - 5 нед.срока)**
- **2 этап – слияние с урогенит.синусом и в каудальном отделе , рост в к/ направлении к скоплению мезенхимы между моч.пузырем и пр. кишкой (в 8 – 11 нед.)**
- **3 этап – рассасывание срединной перегородки с образованием единой матки, шейки и влагалища (в 12 нед. – еще двурогая, в 14 нед. – седловидная, в 16 нед – тело матки и длинные м/трубы)**
- **При не слиянии Мюллеровых протоков друг с другом формируется удвоение матки и влагалища**
- **Не слияние с у/г синусом и нарушение канализации влагалищной трубки формирует аплазию влагалища, если нет роста в каудальном направлении будет полная форма аплазии = матки и влагалища**
- **Отсутствие рассасывания перегородки – приводит к удвоению матки, шейки матки и влагалища**

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ МАТКИ

- **Удвоение:** обособленное расположение 2-х маток со своими ш/м , слияние в нижней 1/3 – 2 матки с 1ш/м
- **Двурогая:** с 1ш/м или 2ш/м, с 1 недоразвитым (рудиментарным) рогом
- **Седловидная**
- **Однорогая (чаще – с 1 яичником и 1 почкой)**
- **Аплазия матки и влагалища = синдром Майера-Рокитанского-Кюстнера – нет матки, есть нормальные м/трубы и яичники**
- **Внутриматочные сращения, перегородки**

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ВЛАГАЛИЩА

- **Агенезия** – полное отсутствие, бывает углубление 2 – 3 см
- **Аплазия** – отсутствие н/части (в 16 – 18 нед. прекращается канализация влагалищной трубки)
- **Атрезия** – полное или частичное заращение после воспалительного процесса (атрезия бывает – гименальная, цервикальная, вагинальная, матки, труб и влагалища)
- **Перегородки влагалища**

АНОМАЛИИ Н П О

- Агенезия – отсутствие Н П О
- Аплазия – отсутствие гимена и половых губ
- Гипоплазия и гипотрофия клитора
- Атрезия – заращение гимена

Симптомы: боли и НМФ

ДИАГНОСТИКА ВПР

- **По времени выявления:**

 - при рождении, в период полового развития, в начале половой жизни.

- **По симптоматике:**

 - скопления менструальной крови:

 - во влагалище = гематокольпос,

 - в матке = гематометра,

 - в м/трубах = гематосальпинкс.

 - Обнаруживаются легко, в виде опухоли на УЗИ при абдоминальном, вагинальном и ректальном исследованиях.

Фармакокинетика лек/вв

- Фармакокинетика лек/веществ у беременных имеет свои особенности:
- Из-за увеличения объема жидкости более интенсивное разрушение в/в в печени
- Увеличение метаболической активности печени, т.к. энзимы стимулирует прогестеронол, которого много во время беременности
- Уменьшение альбуминовых фракций, при интенсивном органогенезе – с 3-х до 6 нед. Срока беременности.

ПО ВИДУ АНОМАЛИИ МОЖНО ПРЕДПОЛОЖИТЬ СРОКИ НАСТУПЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ

- Однорогая матка , нет почки – 3 – 4 нед.
- Удвоение матки и влагалища – 6–8 нед.
- Частичное удвоение матки – 7- 11нед.
- Нарушение гистогенеза матки после 16 нед. до 28 нед.

Аномалии м/труб, матки и влагалища НЕ СОПРОВОЖДАЮТСЯ аномалией яичников(могут быть нормальные яичники, а матки и м/труб – нет)

ФОРМИРОВАНИЕ ЯИЧНИКОВ

- С 4 – 5 нед. внутриутробного периода из целомического эпителия первичной почки зародыша – корковое вещество и из стенки желточного мешка – мозговое вещество яичника, образуются первичные половые клетки
- Первичные половые клетки непрерывно размножаясь достигают максимального количества (7 x 10 в 6 степени) к 20 нед. сроку
- Затем идет дегенерация и резорбция, в 18 нед. появляются 1-е примордиальные фолликулы, в 27 – 29 нед.- фолликулярная полость, с 33-х нед. фолликулы имеют большие полости

ФОРМИРОВАНИЕ ЯИЧНИКОВ

- Во 2-й половине в/у периода уже есть гормональная активность яичников, после 33-х нед. активность правого яичника более высока
- В воротах яичника есть признаки взаимосвязи половой и мочевой систем, во вн/утробном периоде – это рудименты первичной и срединной почек
- Иногда происходит изоляция оогоний и прегранулезных клеток в 1-половине беременности в виде островков (потом эти участки бывают злокачественными очагами)

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ЯИЧНИКОВ

При патологическом течении беременности дифференциация гонад отстает или опережает нормальные сроки. Происходит уменьшение или исчезновение половых клеток в гонадах и после рождения у такой девочки будут признаки гипофункции яичников (инфантилизм, дисгенезия гонад, СПКЯ)

АНОМАЛИИ ЯИЧНИКОВ:

- Агензия – отсутствие (ановария)
- Моновария – есть только 1 яичник
- Удвоение и 3-й яичник – редко
- Гипоплазия – недоразвитие
- Дисгенезия – типичная, чистая, смешанная формы

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВПР ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Аплазия матки и влагалища (с-м Майера-Рокитанского-Кюстнера-Хаузера) Симптомы:

- **Отсутствие месячных в 15 – 16 лет**
- **При общем осмотре - правильного телосложения, вторичные половые признаки развиты достаточно**
- **При осмотре НПО – нет входа во влагалище, за девственной плевой – неглубокая ямка**
- **При УЗИ есть яичники, но нет матки**

ЛЕЧЕНИЕ: создание искусственного влагалища

АПЛАЗИЯ МАТКИ И ШЕЙКИ МАТКИ

Симптомы:

- Аменорея первичная
- Влагалище «слепое» из-за отсутствия матки и шейки матки

ЛЕЧЕНИЕ:

1. Если влагалище нормальной длины – лечению не подлежит
2. Если влагалище короткое – можно проводить кольпоэлонгацию (ежедневно по 20 – 30 мин. надавливают кольпоэлонгатором)

АПЛАЗИЯ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ФУНКЦИОНИРУЮЩЕЙ МАТКЕ

СИМПТОМЫ:

- Ежемесячно сильные боли внизу живота (из-за растяжения брюшины гематометрой)
- Гематометра, гематосальпинксы, позже – эндометриоидные очаги в малом тазу и брюшной полости (из-за излившейся менструальной крови через м-трубы)
- При гинекологическом исследовании: шарообразное образование – матка без ш/м (с влагалищем или без него)
- При УЗИ: опухолевидные образования в малом тазу и выше (можно для уточнения – ЯМР или РКТ)

ЛЕЧЕНИЕ: удаление матки с трубами – операция «экстирпация матки»

АПЛАЗИЯ ВЛАГАЛИЩА ПРИ ФУНКЦИОНИРУЮЩЕЙ МАТКЕ

КЛИНИКА:

- Ежемесячные боли внизу живота
- Гематометра, гематосальпинкс
- При пальпации, и при УЗИ – опухолевидное образование грушевидной формы

ЛЕЧЕНИЕ:

1. Создание искусственного влагалища
2. Оперативное удаление матки
3. Вшивание матки в купол искусственного влагалища

Лекарственная терапия при беременности

Лекарственные препараты переносятся через плаценту *диаплацентарно* (с кровью по сосудам пуповины) и *параплацентарно* (путем заглатывания плодом околоплодных вод, в которые попали лекарства при мочеиспускании плода)

Трансплацентарно лучше диффундируют препараты с низкой молекулярной массой – менее 1000 дальтон, с низкой степенью ионизации, хорошо растворимые в липидах – липидофилией для быстрого достижения своих внутриклеточных мишеней

К концу беременности снижается кровоток в матке – это ограничивает поступление лекарств к плоду и в то же время уменьшен обратный отток уже попавших к плоду лекарств

Повреждающее действие лекарств на плод выражается по
разному

- **Эмбриональный эффект**
- **Тератогенный эффект – это анатомические пороки развития, поздние нарушения поведенческих реакций, метаболических процессов и общего развития ребенка**
- **Эмбрио- и фетотоксический эффекты – это морфофункциональные нарушения отдельных клеточных систем эмбриона и плода**

Решающая роль в характере повреждения эмбриона и плода принадлежит сроку беременности

- До оплодотворения лекарства могут влиять на сперматогенез и овогенез (вызывая гомеопатии)
- Все неправильно развивающиеся оплодотворенные яйцеклетки подвергаются самопроизвольному аборту
- В первые 2 недели после зачатия лекарства действуют на все клетки зародыша, вызывая эмбриолетальный эффект – анэмбрионии до 3-х недель
- С 3 до 6 недель развития происходит органогенез и эмбрион особенно чувствителен к повреждающему действию лекарств. До 13 недель – лекарства вызывают тератогенез, УРОДСТВА.
- ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ОРГАНОГЕНЕЗА – пороки развития плода НЕВОЗМОЖНЫ

- С 14 недели до конца беременности продолжается период фетогенеза:

развиваются основные органы плода и лекарства приводят к повреждению их ФУНКЦИИ (не вызывая уродств развития), но может происходить замедление роста (исключением могут быть головной мозг, половые органы и рост тела, которые растут до 20-недельного срока беременности)

- В перинатальном периоде лекарства могут неблагоприятно влиять на плод
- В период грудного вскармливания лекарства неодинаково влияют на грудного ребенка, некоторые препараты являются беспороговыми (самые минимальные дозы могут навредить)

При лечении беременных рекомендуется учитывать следующее:

- **Плацентарный барьер не действует при малой молекулярной массе лекарства (менее 1000 Д), у большинства – обычно от 250 до 500 Д**
- **В период эмбриогенеза и органогенеза не назначать лекарств, т.к. точное завершение предсказать нельзя, рекомендуем лекарственную терапию только после 4-х месяцев беременности**
- **От дозы препарата зависит степень поражения органа, характер ВРО – от периода развития , когда применено лек/в-во.**
- **Многие врожденные пороки выявляются в более поздние периоды жизни, крупные пороки могут быть «верхушкой айсберга» общего числа врожденных аномалий**
- **Экскреция лекарств из крови плода соответствует их экскреции из кровообращения матери**

- Малая м/м необходима для обеспечения адекватной биодоступности при приеме перорально
- По «правилам пяти» рекомендуется даже меньший максимальный размер молекулы – не более 500 дальтон (при м/м от 500 до 900 Д)
- Часто причисляют к «малым молекулам» олигопептиды – окситоцин, сахароза.

- Лекарства введенные в родах действуют долго на новорожденного, т.к. детоксикационные ферменты еще не полностью развиты, процессы разложения лекарств ферментами печени и их элиминация начинаются через 50 дней после родов
- **НЕТ** соответствия между концентрацией препарата в крови матери и ее грудном молоке (например: барбитураты - лишь следы, а эритромицин – в 20 раз больше в молоке, чем в крови)
- Рекомендуется отказаться от применения высоких доз, длительного лечения (даже малыми дозами) и высокоактивных препаратов. Лучше использовать старые широко известные, длительно проверенные и применяемые при беременности, чем новые средства без опыта длительного применения у беременных. Особенно важно учитывать все это от 3-х до 10 недельного срока беременности

- Быстро растущие органы плода уязвимы для токсического воздействия из-за МНОЖЕСТВЕННОГО деления клеток – при образовании органов.
- Многие ВПР становятся явными ТОЛЬКО в поздние периоды жизни.
- Только средства категории «А» абсолютно безвредны для плода
- Категории «Д» и «Х» безусловно противопоказаны – ТЕРАТОГЕННЫ.
- Категория «В» – риска нет – это водорастворимые витамины, микроэлементы, несильнодействующие растения и лек-ва

Влияние препаратов на плод

- Категория «С» – фенотиазин, имодиум, слабительные увеличивающие объем содержимого в кишечнике, сернокислая магнезия в растворе, ферменты поджелудочной железы, диуретики, антибиотики, противогрибковые и др.
- Категория «Д» – некоторые гипотензивные – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, алколоиды раувольфия; сульфаниламиды, тетрациклины, антидиабетические, тиреоидин и др

Побочные действия некоторых препаратов

- Сульфат магния – у плода депрессия дыхания, сонливость, гипотония. Противопоказан при гипотонии и миастении.
- Индометацин – кумулирует у плода до 14 дней, может дать стеноз баталова протока и гипертензию в легочной системе. Можно применять до 32-х недельного срока.
- Левамизол (иммуномодулятор) – накапливается в сетчатке глаза плода.
- Андрогены и эстрогены – вирилизация плода ж/рода и феминизация плода м/рода, кисты и гипотрофия яичек, нарушения сперматогенеза.
- В-миметики – аритмии, гипертрофия миокарда,

Краткий календарь потенциальных аномалий развития человека

- 1 нед – возникновение двойных уродств – симметричных и ассимметричных тератом
- 2 нед – время развития обратного положения внутренних органов
- 3 нед – эктопия сердца, пупочная грыжа, ВОК (вр.отсутствие конечностей), слияние нижних конечностей , или синпадия
- 4 нед – ВОК, спинномозговая грыжа, трахеопищевое соустье
- 5 нед – ядерная катаракта, микрофтальмия, расщепление в\неба.

Общее лечение covid-19

Этиотропное: - фавипиравир, гидроксихлорохин + азитромицин, препараты интерферона-альфа, ремдесивир, умифенавир.

Патогенетическое: - гепарин-всем госпитализированным, глюкокортикоиды (только при появлении признаков цитокинового шторма), достаточное кол-во жидкости, ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1 (при критических формах).

Симптоматическое: - купирование лихорадки, комплексная терапия ринита, ринофарингита и бронхита.

При covid-19

- Вирусы быстро мутируют,

Фиброз легких + пневмония : снижен газообмен и человек задыхается, t тела повышается при фиброзе легких.

Для улучшения состояния можно проводить капилляротерапию по Залманову - горячее влажное обертывание для прогревания легких: обернуть грудную клетку от подмышек до талии – маленьким мокрым теплым (до 60гр.) полотенцем, сверху прижать плотно полотенцем и одеялом, на 20 – 30 минут 2 раза в день.