

РВОТА БЕРЕМЕННЫХ: ВСЕГДА ЛИ ВСЕ ТАК БЛАГОПОЛУЧНО?

**М. Мареева¹,
В. Петрухин¹, доктор медицинских наук, профессор,
С. Мравян¹, И. Шугинин¹,
Е. Белоусова², доктор медицинских наук, профессор,
Н. Никитина², кандидат медицинских наук**

¹Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва

²Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского

E-mail: 1akmoniiag@mail.ru

Возникновение рвоты у беременных на различных сроках гестации может быть связано с развитием гиперренинового вторичного альдостеронизма, протекающего с нормальным уровнем артериального давления. При этом прогноз может оказаться крайне неблагоприятным и для матери, и для плода.

Ключевые слова: альдостеронизм, гипокалиемия, беременность, синдром псевдо-Бартера.

Около 80% женщин испытывают во время беременности тошноту и рвоту, и лишь у 0,3–2,0% это состояние определяется как рвота беременных – РБ (*hyperemesis gravidarum*) – «состояние выраженной тошноты и рвоты, ведущее к дегидратации, электролитным, кислотно-основным нарушениям и сопровождающееся снижением массы тела >5%». [1]. РБ сопровождается угрозой отслойки хориона и плаценты, тяжелых послеродовых неврологических осложнений, увеличения процента преждевременных родов, задержки роста плода [2, 3].

В МКБ-10 РБ отнесена к классу XV. Среди прочих вариантов выделяют чрезмерную рвоту беременных (O21), а также позднюю рвоту беременных (O21.2). Существует классификация РБ по степени тяжести. Причина РБ точно не ясна, существует теория о нарушении взаимосвязи между нейрогуморальными и нейрорефлекторными механизмами регуляции в организме беременной женщины.

Биографы известной английской поэтессы и романистки Шарлотты Бронте, автора одного из самых знаменитых романов в мире «Джейн Эйр», сообщают, что она погибла в 39-летнем возрасте на ранних сроках беременности. В январе 1855 г. состояние ее здоровья резко ухудшилось. В феврале врач, осматривавший писательницу, пришел к выводу, что симптомы недомогания свидетельствуют о начале беременности и не представляют опасности для жизни. Шарлотту мучили постоянная тошнота, отсутствие аппетита, чрезвычайная слабость, что привело к быстрому истощению. Однако только в последнюю неделю марта стало ясно, что Шарлотта умирает. Смерть, как предполагают, могла наступить от обезвоживания и истощения, вызванного тяжелым токсикозом.

Считается, что длительная рвота приводит к обезвоживанию, а потеря большого количества желудочного содержимого (прежде всего соляной кислоты) – к метаболи-

ческому алкалозу и гипокалиемии. При содержании калия в сыворотке крови < 2 ммоль/л возможна смерть пациентки в результате фибрилляции желудочков или паралича дыхательных мышц. Однако анализ литературных данных и наши собственные клинические наблюдения, представленные далее, свидетельствуют о том, что патогенез РБ может быть существенно более сложным, а лечение — не только симптоматическим.

Целью настоящей работы было ознакомление практикующих врачей с клиническими наблюдениями развития у пациенток РБ в различные trimestры беременности, сопровождающейся тяжелыми электролитными и метаболическими нарушениями.

Больная В., 24 лет, первобеременная, поступила в МОНИИАГ 25.01.10 при сроке беременности 35 нед с жалобами на тошноту, многократную рвоту желчью (темным содержимым), горечь во рту, кожный зуд, полидипсию (до 5 л/сут), снижение аппетита, уменьшение массы тела, мышечную слабость. 17.01.10 отметила выраженную сонливость, слабость, снижение аппетита, рвоту, сначала до 2 раз в сутки, а в период 20–23.01 — до 10–20 раз в сутки, тремор рук, снижение памяти. С 18.01.10 отметила резкое усиление жажды (потребление жидкости возросло до 5 л/сут) и тяги к соленой пище с употреблением до 2 л/сут сильносоленых растворов (соленые помидоры, рассол). 22.01.10 отметила появление и нарастание кожного зуда. Потеря массы тела с 18.01.10 по 25.01.10 составила 8 кг.

В биохимическом анализе крови определяется гиперферментемия (содержание аланинаминотрансферазы — АЛТ — 94,6 ед/л, аспаратаминотрансферазы — АСТ — 127,3 ед/л), гипербилирубинемия за счет прямого и непрямого билирубина, выраженная гипокалиемия (2,4 ммоль/л) с соответствующими изменениями на ЭКГ, а также повышение уровня креатинина (142,5 мкмоль/л) и мочевины (9,5 ммоль/л). Анализ кислотно-основного состояния (КОС) (капиллярная кровь) выявил признаки метаболического алкалоза ($pH = 7,571$; $P_{CO_2} = 38,6$ мм рт. ст.; $P_{O_2} = 76$ мм рт. ст.). Установлено снижение содержания кортизола (1207 нмоль/л при норме для раннего послеродового периода 1400–1600 нмоль/л) и повышение — альдостерона (1,65 нмоль/л при норме 0,1–0,8 нмоль/л) при повышенной активности ренина в плазме крови (АРП): 8,4 нг/мл/ч (норма — 1,5–5,7 нг/мл/ч). При компьютерной томографии надпочечников дополнительных образований в них не выявлено.

В клинической картине заболевания преобладал гипокалиемический синдром с мышечным поражением (мышечная слабость) и неврологическими нарушениями (снижение сухожильных рефлексов), признаки поражения печени по типу холестаза беременных и умеренной почечной недостаточности. На фоне внутривенной дезинтоксикационной и инфузионной терапии (глюкозо-инсулино-калиевая смесь), заместительной терапии препаратами калия (до 12,0 г/сут в виде раствора 4% KCl), урсофальком (по 250 мг 2 раза в день) пациентка отметила исчезновение кожного зуда, тошноты, рвоты. При сроке беременности 35 нед пациентка родоразрешена кесаревым сечением. Извлечен живой недоношенный мальчик, масса тела 1870 г, рост 43 см, оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов. У ребенка выявлены метаболический алкалоз и гипокалиемия

с тенденцией к нормализации КОС и содержания электролитов (28.01.10 — pH 7,538; P_{CO_2} 42,5 мм рт. ст., $K^+ = 2,84$ ммоль/л; 29.01.10 — pH 7,435; P_{CO_2} 54,2 мм рт. ст., $K^+ = 4,0$ ммоль/л; 30.01.10 — pH 7,441; P_{CO_2} 51,3 мм рт. ст., $K^+ = 4,54$ ммоль/л; 31.01.10 — pH 7,395; P_{CO_2} 51,0 мм рт. ст., $K^+ = 5,84$ ммоль/л). Уровень кортизола составил 270 нмоль/л (норма для ребенка 1–7 дней жизни 55–304 нмоль/л), альдостерона — 2,32 (норма 0,1–0,8 нмоль/л). 01.02.10 ребенок переведен на 2-й этап выхаживания в удовлетворительном состоянии.

Пациентка выписана 03.02.10 в относительно удовлетворительном состоянии, при выписке отмечала неустойчивость настроения, эпизоды депрессии.

Больная К., первобеременная, 39 лет, поступила в МОНИИАГ при сроке беременности 16 нед с жалобами на тошноту, рвоту, отсутствие самостоятельного стула в течение 1 мес. Больна в течение 1 мес, когда появились постоянная тошнота, рвота, отвращение к еде. 18.10.14 госпитализирована в гинекологическое отделение по месту жительства. Проводилась инфузионная терапия, были назначены аспаркам, церукал, мотилиум. Несмотря на проводимую терапию, состояние ухудшалось: масса тела уменьшилась на 10 кг, продолжали отмечаться многократная рвота, слабость, отсутствие самостоятельного стула. При УЗИ брюшной полости патологии не выявлено. В лабораторных анализах обнаружены гипокалиемия (2,62 ммоль/л), гипербилирубинемия (22,5 мкмоль/л; прямой билирубин — 9 мкмоль/л), высокое содержание АЛТ — 189,3 ед/л (5-кратное превышение нормы) и АСТ — 89 ед/л (3-кратное превышение нормы). При анализе КОС капиллярной крови отмечен метаболический алкалоз ($pH = 7,521$; $P_{CO_2} = 34,6$ мм рт. ст.; $P_{O_2} = 43,0$ мм рт. ст.). На фоне проводимой инфузионной терапии в составе полиаризующей смеси, стерофундина, ацесоли, сернокислой магнелии, церукала, эссенциале, омега состояние пациентки оставалось без видимого улучшения. При сроке 17 нед беременности переведена для дообследования и лечения в отделение гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ, где продолжилась массивная заместительная терапия хлористым калием внутривенно (до 16–18 г/сут). При эзофагогастродуоденоскопии (07.11.14) установлены эзофагит, дуоденогастральный рефлюкс, гастродуоденит, рубцово-язвенная деформация двенадцатиперстной кишки. Содержание альдостерона (в покое) составило 3,94 нмоль/л (норма для небеременных — 0,05–0,40 нмоль/л), активность ренина (в покое) — 15,0 нг/мл/ч (норма для небеременных — 0,32–1,84 нг/мл/ч).

В отделении у больной стали преобладать неврологические нарушения: слуховые, зрительные галлюцинации. Консультирована неврологом: установлены энцефалопатия смешанного генеза; галлюцинации на фоне дисметаболических нарушений.

На фоне терапии отмечено уменьшение частоты рвоты до 1 раза утром, а затем полное ее исчезновение, повышение уровня сывороточного калия до 4,5 ммоль/л, уменьшение мышечной слабости, исчезновение галлюцинаций.

Пациентка выписана при сроке беременности 20 нед с рекомендациями приема амилорида и продолжения стационарного лечения. Однако в сроки 23 нед беременности в амбулаторных условиях диагностирована антенатальная гибель плода.

Таким образом, в клинической картине обоих наблюдений РБ, сопровождающую (что важно!) беременность в I и III триместрах, на первый план выступали симптомы гипокалиемии и метаболического алкалоза, сохраняющиеся на фоне уменьшения или даже исчезновения тошноты и рвоты. В обоих клинических наблюдениях гипокалиемия с трудом поддавалась медикаментозной коррекции, сопровождалась ростом уровня трансаминаз и креатинина. Естественно, что объяснить такую клиническую и лабораторную картину простой потерей ионов калия с рвотой невозможно. В 1-м наблюдении удалось сохранить жизнь ребенку своевременным кесаревым сечением, во 2-м наступила антенатальная гибель плода.

Этиология РБ точно не известна. Считается, что развитие тошноты и рвоты связано с высокой активностью трофобласта и выработкой гонадотропина, возможно, вторичного по отношению к повышению уровня человеческого хорионального гонадотропина в сыворотке крови [4]. Противоречивые сведения получены в отношении уровня серотонина и гормонов щитовидной железы в сыворотке крови у пациенток с РБ [5, 6].

Известно, что содержание калия в организме регулируется альдостероном, уровень которого при нормально протекающей беременности повышается многократно. Дифференциальная диагностика отдельных форм гиперальдостеронизма часто бывает затруднена в связи со сходными клиническими нейромышечными и почечными проявлениями на фоне повышенной секреции альдостерона [7]. Приняв за рабочую гипотезу развитие гиперальдостеронизма в обоих наблюдениях (уровень альдостерона был на верхней границе нормы для беременных), необходимо рассматривать только патогенетические варианты, протекающие с нормальным уровнем АД.

Необходимо отметить, что нормативные значения сывороточного содержания альдостерона для беременных точно не известны, но считается, что эти значения могут на порядок превосходить норму для небеременных женщин. Содержание же альдостерона при преэклампсии достоверно понижается [8].

Одной из похожих причин вторичного альдостеронизма может быть усиленная потеря калия вследствие нарушения функции почечных канальцев — наследственные тубулопатии (почечный канальцевый ацидоз, синдромы Бартера, Гиттельмана, Лиддла, гипомагниемия). Самой частой из этих тубулопатий является синдром Бартера, протекающий с нормальным или даже пониженным АД.

В 1962 г. Ф. Бартер и соавт. описали синдром, позже названный его именем; он включает гипокалиемию, обусловленную потерей большого количества калия с мочой, метаболический алкалоз, повышение активности ренина плазмы, высокую секрецию альдостерона и брадикинина [9]. В отечественной литературе крайне редко встречаются описания синдрома Бартера [10]. Основное нарушение при синдроме Бартера — снижение реабсорбции ионов хлора в толстом восходящем колоне петли Генле. Увеличивающаяся в результате этого экскреция калия и возникающая гипокалиемия стимулируют образование простагландина (P_g) E₂ почечными клетками и P_gI₂ эндотелиальными клетками. Длительная стимуляция секреции ренина этими P_g приводит к гиперплазии юкстагломерулярного аппарата; развивается гиперренинемия и повышается уровень ангиотензина II в крови. И ангиотензин II, и альдостерон увеличивают количество почечного калликрейна, который вызывает повышение содержания брадикинина в плазме крови, в то время как альдостерон еще больше увеличивает потерю калия с мочой. Увеличение содержания

P_g и брадикинина обуславливает не только нормальное, но и пониженное АД. Характерным проявлением синдрома Бартера считается почечная недостаточность, возникающая вследствие нефропатии и очагового гломерулосклероза [11].

Описано развитие ложного синдрома Бартера, в том числе у беременной с тяжелой гипокалиемией во время длительного приема синтетических и галеновых препаратов лакрицы [12]. Эти препараты оказывают противовоспалительное, спазмолитическое и отхаркивающее действие; используются при лечении язвенной болезни, аллергических дерматозов, болезни Аддисона, бронхита и бронхиальной астмы. Содержащаяся в них глицирризиновая кислота имитирует эффекты минералокортикоидов, поэтому длительный прием названных средств приводит к развитию гипокалиемии. Самостоятельной причиной гипокалиемии может быть гипомагниемия, поскольку при дефиците ионов Mg²⁺ нарушается функция почечных канальцев, в том числе реабсорбция ионов K⁺. Самыми частыми причинами гипомагниемии являются алкоголизм, сахарный диабет, диарея, прием диуретиков и антибиотиков [7]. Анамнез заболевания позволял исключить у пациенток действие лакрицы и гипомагниемии как самостоятельные причины гипокалиемии.

Таким образом, синдромы Бартера, Лиддла и Гиттельмана могли бы рассматриваться в качестве причин заболевания у пациенток, однако отсутствие семейного анамнеза и определенной длительности течения заболевания, а при 2 последних синдромах — артериальной гипертензии позволили отвергнуть эти синдромы в качестве этиологии страдания.

Таким образом, состояние, сходное с синдромом Бартера, было единственной обоснованной причиной заболевания у пациенток с нормальным уровнем АД, что подтверждается длительным сохранением и гипохлоремии. На выраженность электролитных и метаболических расстройств оказывают влияние поражение печени и гиперферментемия, отмечающиеся у 39,6% и 28,7% женщин с РБ соответственно [13], а также неукротимая рвота и избыток натрия в пище.

Проведенное лабораторное обследование подтвердило состояние у пациенток высокоренинового альдостеронизма и гипокалиемического алкалоза. Обращали на себя внимание также сходные гормональные и метаболические изменения у ребенка.

Связь между метаболическим алкалозом и содержанием калия в организме до конца не выяснена. Алкалоз и гипокалиемия часто сопутствуют друг другу. Алкалоз может вызывать гипокалиемию и дефицит калия в тканях, и наоборот, дефицит калия в организме способствует поддержанию состояния метаболического алкалоза путем стимуляции секреции угольной кислоты в почечных канальцах, следовательно, усиления реабсорбции гидрокарбоната [7]. Может ли дефицит калия сам по себе вызвать метаболический алкалоз, до сих пор неясно. Однако считается, что рвота обычно обуславливает лишь незначительный или умеренный алкалоз. У описываемых пациенток развившийся метаболический алкалоз был значительным и длительным, сохранялся в отсутствие рвоты и на фоне нормализации уровня калия в сыворотке крови, что свидетельствует о его связи с гиперальдостеронизмом, сохраняющимся в послеродовом периоде.

Кроме того, гипокалиемический алкалоз приводит к увеличению связывания кальция белками плазмы, снижению содержания ионизированного кальция, что также сопровождается парестезиями, судорогами, патологическими неврологическими симптомами Хвостека, Труссо и др., депрессией, психическими нарушениями [14–16].

В ряде работ описаны течение синдрома Бартера у беременных [17–19] и развитие синдрома псевдо-Бартера у новорожденных; существует также единственное описание развития синдрома Бартера у беременной на фоне сходных длительных пищевых нарушений [20].

Таким образом, патогенез гиперальдостеронизма и алкалоза, стимулируемых потерей калия с рвотой у беременных, протекает по типу синдрома Бартера и получил название синдрома псевдо-Бартера [21].

Полученные нами результаты совпадают с данными литературы о возможности развития сходного с материнским состояния и у новорожденного. Авторами отмечен хороший эффект заместительной терапии в сроки от 8 дней до нескольких недель [12, 21, 22], более того, описаны способы пренатальной диагностики синдрома Бартера [22].

Лечение РБ включает парентеральное введение жидкостей и ионов калия, витаминов группы В, использование дроперидола, ондансетрона (препаратов класса В или С для беременных), некоторый эффект оказывают пероральные глюкокортикостероиды [6]. Однако длительная парентеральная терапия не является абсолютно безопасной. Ретроспективный анализ данных, касающихся 166 пациенток с РБ (из них 16,3% получали парентеральную терапию), выявил существенное увеличение числа серьезных осложнений (сепсис, инфекционный эндокардит, тромбоз и др.) [6].

Таким образом, с учетом возможности развития у пациенток с РБ синдрома псевдо-Бартера весьма перспективным представляется использование препаратов, тормозящих выработку альдостерона (верошпирон или амилорид), а также индометацина, блокирующего образование P_g. К сожалению, верошпирон из-за свойственного для него вирулизирующего действия противопоказан у беременных, особенно если плод мужского пола (во 2-м нашем наблюдении). Амилорид же широко используется у беременных с синдромом Бартера [17].

Назначение индометацина, являющегося ингибитором простагландинсинтетазы, тормозящего вследствие этого образование P_{gI}₂ и P_{gE}₂ и тем самым снижающего секрецию ренина и альдостерона, возможно у беременных, а также у новорожденных с синдромом псевдо-Бартера [23]. Однако при использовании индометацина у новорожденных описаны случаи пневмоперитонеума на 30-й день после рождения вследствие перфорации кишечника, потребовавшей хирургического лечения [24].

Таким образом, при любом сроке беременности РБ может привести к развитию синдрома псевдо-Бартера (низкоренинового гиперальдостеронизма, протекающего с гипокалиемией, резистентной к лечению, и метаболическим алкалозом). Прогноз в отношении матери и плода при развитии этого осложнения может быть крайне неблагоприятным. Лечение должно проводиться на стационарном этапе и включать, наряду с симптоматической терапией, амилорид и индометацин. Побудительным мотивом к досрочному родоразрешению на фоне заместительной и симптоматической терапии должна быть объективная клинико-лабораторная оценка состояния больной. Возможность развития сходных нарушений у новорожденного выдвигает особые требования к неонатальному этапу выхаживания.

Литература

1. De Haro K., Toledo K., Fonseca Y. et al. Hyperemesis gravidarum: management and nutritional implications; case report and review of literature // *Nutr. Hosp.* – 2014; 31: 988–91.

2. Veenendaal M., van Abeelen A., Painter R. et al. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis // *BJOG.* – 2011; 118: 1302–13.

3. McCarthy F., Lutomski J., Greene R. Hyperemesis gravidarum: current perspectives // *Int. J. Womens Health.* – 2014; 6: 719–25.

4. Chong W., Johnston C. Unsuspected thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum in Asian women // *Postgrad. Med. J.* – 1997; 73: 234–6.

5. Borgeat A., Fathi M., Valiton A. Hyperemesis gravidarum: is serotonin implicated? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997; 176: 476–7.

6. Philip B. Hyperemesis gravidarum: literature review // *WMJ.* – 2003; 102: 46–51.

7. Лукьянчиков В.С., Королевская Л.А. Гипокалиемия // *Медицинская газета.* – 2004; 54: 17 июля.

8. Yang J., Shang J., Zhang S. et al. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: genetic polymorphisms and microRNA // *J. Mol. Endocrinol.* – 2013; 50: 53–66.

9. Bartter F., Pronove P., Gill. J.-Jr, Maccardle R. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome // *Am. J. Med.* – 1962; 33: 811–28.

10. Царькова Л.Н., Черейская Н.К., Мордвинова О.Л. Синдром Бартера // *Клин. медицина.* – 1990; 3: 133–6.

11. Yamazaki H., Nozu K., Narita I. Atypical phenotype of type I Bartter syndrome accompanied by focal segmental glomerulosclerosis // *Pediatr. Nephrol.* – 2009; 24: 415–8.

12. Mathot M., Maton P., Henrion E. et al. Pseudo-Bartter syndrome in a pregnant mother and her fetus // *Pediatr. Nephrol.* – 2006; 21: 1037–40.

13. Chraïbi Z., Ouldamer L., Body G., et al. Hyperemesis gravidarum: A ten-year French retrospective study of 109 patients // *Presse Med.* – 2015; 44: 13–22.

14. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В. Первичный гиперальдостеронизм // *Пробл. эндокринологии.* – 2008; 6: 43–52.

15. Hizli D., Kamalak Z., Kosus A. et al. Hyperemesis gravidarum and depression in pregnancy: is there an association? // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* – 2012; 33: 171–5.

16. McCarthy F., Khashan A., North R. et al. A prospective cohort study investigating associations between hyperemesis gravidarum and cognitive, behavioural and emotional well-being in pregnancy // *PLoS One.* – 2011; 6: e27678.

17. Deruelle P., Dufour P., Magnenant E. et al. Maternal Bartter's syndrome in pregnancy treated by amiloride // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2004; 115: 106–7.

18. Li L., To W. Bartter's syndrome in pregnancy: a case report and review // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2000; 26: 77–9.

19. Luqman A., Kazmi A., Wall B. Bartter's syndrome in pregnancy: review of potassium homeostasis in gestation // *Am. J. Med. Sci.* – 2009; 338: 500–4.

20. Sengupta-Giridharan R., Sattatree R., Jones A. Complex long-term eating disorder, Bartter's syndrome and pregnancy: a rare combination // *Aust. NZJ Obstet. Gynaecol.* – 2003; 43: 384–5.

21. Higuchi R., Sugimoto T., Hiramatsu C. et al. Neonatal pseudo-Bartter syndrome due to maternal eating disorder // *J. Perinatol.* – 2008; 28: 646–8.

22. Viborg S., Kvindefdeling Y. Bartter syndrome—a rare cause of severe polyhydramnios // *Ugeskr. Laeger.* – 2006; 168: 4425–6.

23. Tourne G., Collet F., Varlet M. et al. Prenatal Bartter's syndrome. Report of two cases // *J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 2003; 32 (8 Pt. 1): 751–4.

24. Cetinkaya M., Köksal N., Ozkan H. Hyperprostaglandin E syndrome: use of indomethacin and steroid, and death due to necrotizing enterocolitis and sepsis // *Turk. J. Pediatr.* – 2008; 50: 386–90.

VOMITING IN PREGNANT WOMEN: IS EVERYTHING ALWAYS SO WELL?

*M. Mareeva*¹; Professor *V. Petrukhin*¹, MD; *S. Mravyan*¹; *I. Shuginin*¹; Professor *E. Belousova*², MD; *N. Nikitina*², Candidate of Medical Sciences
¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow
²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

The occurrence of vomiting in pregnant women at different gestational ages may be associated with the development of hyperrenin secondary aldosteronism with normal blood pressure. At the same time, the prognosis may be very unfavorable for the mother and fetus.

Key words: aldosteronism, hypokalemia, pregnancy, pseudo-Bartter syndrome.