

УДК 618.3-06

О.Л. ТЯН

Корпоративный фонд «University Medical Center» Национальный научный центр онкологии и трансплантологии, г. Астана, Республика Казахстан

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ТОКСИКОЗА БЕРЕМЕННЫХ



Серьезным состоянием с многофакторной этиологией является чрезмерная рвота беременных, относящаяся к раннему токсикозу и характеризующаяся тяжелой трудноразрешимой тошнотой и рвотой, потерей массы тела, водно-электролитными нарушениями, кетоацидозом. В медицинском сообществе РК наблюдается тенденция недооценки тяжести рвоты беременных и недостаточное и/или неполноценное лечение, что в некоторых случаях приводит к тяжелым неврологическим осложнениям (энцефалопатия Вернике и осмотический демиелинизирующий синдром) с неблагоприятными последствиями для матери и плода.

Цель данного обзора. Обратит внимание врачей на данную проблему, обобщить имеющиеся данные литературы по этой тематике, указать тактику ведения.

Ключевые слова: ранний токсикоз, чрезмерная рвота беременных, энцефалопатия Вернике, осмотический демиелинизирующий синдром, центральный понтинный миелолиз.

Большинство женщин в период I триместра беременности испытывает тошноту (75%) и рвоту (50%). Как правило, тошнота и рвота, связанные с ранним токсикозом, начинаются на 4-8 неделе беременности, пик проявлений приходится на 12 неделю и, в большинстве случаев, эти симптомы исчезают к 20 неделе, однако у 10% беременных эти явления могут наблюдаться до конца беременности [1, 2].

В 0,3-2% случаев всех беременностей отмечается чрезмерная рвота беременных (лат. hyperemesis gravidarum). Чрезмерная рвота беременных (ЧРБ) - это патологическое состояние, относимое к раннему токсикозу, для которого характерна постоянная тошнота и рвота (более 3 раз в сутки), приводящая к потере массы тела на 3 кг и более (или 5%) и кетоацидозу, а также отсутствие эффекта от обычных противорвотных и других лекарственных средств [2, 3]. ЧРБ - вторая ведущая причина госпитализации во время беременности, уступает только преждевременным родам. Это состояние ассоциируется с риском смерти для матери и плода. Ранее до появления внутривенной гидратации ЧРБ была основной причиной материнской смерти. В настоящее время смертность чрезвычайно редка, но ЧРБ может привести к обезвоживанию, кетоацидозу, электролитным нарушениям (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз), нарушению обмена белков, гипоальбуминемии, анемии, тиреотоксикозу [4, 5]. Также возможными осложнениями могут быть синдром Мэллори-Вейса, разрыв пищевода, пневмоторакс, нарушение функции печени и почек [5]. Это состояние сопровождается изменениями в психической сфере, вплоть до развития депрессии, и снижением качества жизни [6]. Женщины с ЧРБ и плохой прибавкой в весе имеют

риск рождения детей с низкой массой тела и более высокий риск преждевременных родов [5].

Точная причина ЧРБ до конца неизвестна, но предполагается, что это состояние имеет сложную многофакторную этиологию. ЧРБ связана с повышенным уровнем хорионического гонадотропина, эстрогена, преходящим тиреотоксикозом во время беременности [3].

К факторам риска развития ЧРБ относятся:

- многоплодная беременность, молодой возраст беременной (менее 30 лет), чрезмерная рвота во время предыдущих беременностей (риск увеличивается в 29 раз), трофобластическая болезнь [2, 7];
- заболевания ЖКТ (гепатит, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь, гастроэнтерит, гастро-эзофагальный рефлюкс, колиты и др.), а также предшествующая ограничительная диета (например, без лактозы, вегетарианская), наличие *Helicobacter pylori*;
- эндокринные заболевания (диабет, гипертиреоз, ожирение и дефицит веса);
- инфекция мочевых путей;
- бронхиальная астма и аллергии;
- психотравмирующие факторы (депрессия, неврозы, незапланированная беременность, финансовые и другие ситуационные стрессы, культурная изоляция, высылка из страны происхождения, отделение от супруга/семьи);
- неврологические заболевания (в частности, мигрень, заболевания с поражением двигательной системы), психические заболевания [7, 8].

Этиология ЧРБ может иметь генетический компонент, поскольку у сестер и дочерей женщин с ЧРБ отмечается более высокая частота этого состояния [2, 5]. При установке

Контакты: Тян Олег Леонидович, врач-невролог высшей категории, заведующий отделением общей терапии, КФ "УМС" Национальный центр онкологии и трансплантологии, г. Астана, Республика Казахстан. Тел. моб.: +7 701 881 20 96, раб.: +7 (7172) 70 29 62, e-mail: oltyan@mail.ru

Contacts: Oleg Leonidovich Tyana, a neurologist of the highest category, head of the general therapy department, CF "UMC" National Scientific Center for Oncology and Transplantation, Astana c., Republic of Kazakhstan. Ph.: +7 701 881 20 96, +7 (7172) -70-29-62, e-mail: oltyan@mail.ru

диагноза ЧРБ необходимо исключить другие причины рвоты: инфекционные заболевания (менингоэнцефалит, гепатит, гастроэнтерит, инфекции мочевыводящих путей), заболевания желудочно-кишечного тракта (панкреатит, холецистит, язвенная болезнь, аппендицит, непроходимость кишечника), эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, диабетический кетоацидоз, гиперпаратиреозидизм, болезнь Аддисона), трофобластические заболевания (пузырный занос, хориокарцинома), лекарственные интоксикации [9].

Одним из тяжелых осложнений ЧРБ являются неврологические нарушения в виде энцефалопатии Вернике, вызванной дефицитом витамина В₁ и осмотическая демиелинизация (центральный понтинный миелолиз) [10,11,12,13]. Карл Вернике, немецкий невролог, в 1881 году описал триаду симптомов, возникающую остро и включающую атаксию, глазодвигательные нарушения, спутанность сознания. Причиной энцефалопатии Вернике традиционно считается длительный прием алкоголя, влияющий на усвоение тиамина. Однако энцефалопатия Вернике может развиваться при неалкогольных состояниях, таких как продолжительное голодание, чрезмерная рвота у беременных, бариатрическая хирургия, синдром приобретенного иммунодефицита, хронический гемодиализ, у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, длительном парентеральном питании, онкологических заболеваниях, туберкулезе, септических инфекциях [11, 12]. Вследствие того, что энцефалопатия Вернике часто остается нераспознанной, это состояние встречается чаще, чем принято считать. Исследования показывают, что до 80% пациентов с ЭВ не могут быть диагностированы, что делает оценки заболеваемости и смертности ненадежными [13].

Тиамин действует как кофермент в метаболизме глюкозы и липидов, и, поскольку запасы водорастворимых витаминов ограничены в организме, дефицит может проявиться в течение 2 - 3 недель после прекращения приема. Без тиамина глюкоза метаболизируется через менее эффективные анаэробные пути, в процессе которых образуется лактат. Клинические проявления объясняются ацидозом, поражающим перивентрикулярные структуры (таламус, мамиллярные тела, глазодвигательные ядра, червь мозжечка). Фокальный лактат-ацидоз ведет к глутаматной эксайтотоксичности и деполаризации мембран нейронов. В конечном итоге это приводит к изменению гематоэнцефалического барьера, генерации избытка свободных радикалов и апоптозу [14, 15]. При чрезмерной рвоте у беременных появление симптомов энцефалопатии Вернике может быть обусловлено ятрогенными причинами при введении глюкозы в условиях дефицита тиамина, поскольку введение глюкозы повышает потребность в нем и истощает и без того низкие запасы тиамина в организме [11].

Клиническая симптоматика энцефалопатии Вернике включает классическую триаду (спутанность сознания, атаксия, глазные симптомы), которая, однако, имеет место только в 45-60% случаев [11, 14]. Наиболее распространенными симптомами энцефалопатии Вернике являются изменения психического статуса, которые характеризуются общим спутанным состоянием, расстройствами настроения, потерей интереса и концентрации внимания или ажитацией. Особенностью проявлений атаксии является нарушение

ходьбы (туловищная атаксия) при относительно нормальном выполнении координаторных проб [16]. Другими неврологическими симптомами могут быть разнонаправленный нистагм, асимметричные параличи конечностей, вестибулопатия, гиперкинезы, вегетативные нарушения, полинейропатия [11]. Согласно рекомендации Европейской ассоциации неврологов по энцефалопатии Вернике (2010 год), следует подозревать это состояние во всех клинических условиях, которые могут привести к дефициту тиамина (уровень доказательности GCP). Клинический диагноз энцефалопатии Вернике требует двух из следующих четырех признаков: недостаточность питания, глазные симптомы, дисфункция мозжечка и измененное психическое состояние либо слабое ухудшение памяти (уровень доказательности В). Диагностике энцефалопатии Вернике помогает МРТ головного мозга (уровень доказательности В) [13]. Характерными признаками являются симметричные зоны увеличения интенсивности сигнала на T2 и FLAIR изображениях в области таламуса, гипоталамуса, мамиллярных тел, области водопровода, мозжечка [10,17,18, 19].

Не менее серьезным состоянием, осложняющим ЧРБ, является синдром осмотической демиелинизации (СОД). Впервые описанный Адамсом в 1959 году, СОД представляет собой расстройство, характеризующееся разрушением миелиновых оболочек нервных отростков как в центральной части варолиева моста (центральный понтинный миелолиз, ЦПМ), так и в других уязвимых областях, таких как базальные ганглии, гиппокамп или мозжечок (экстрапонтинный миелолиз, ЭПМ). СОД обычно представляет собой осложнение быстрой коррекции гипонатриемии [20, 21].

Механизм развития СОД заключается в уменьшении внеклеточной осмолярности, которая компенсируется высвобождением осмотически активных веществ клетками головного мозга в попытке достичь осмотического равновесия. Эти осмотически активные вещества нельзя быстро абсорбировать, и когда уровень натрия увеличивается, они создают осмотический стресс, который приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера, что приводит к миелолизу. Кроме того, гибель олигодендроцитов через механизм апоптоза от осмотических сдвигов также была предложена в качестве дополнительного механизма, который способствует патофизиологическому процессу [21]. Еще одна предложенная теория - СОД может быть результатом иммунологического процесса, и, таким образом, лечение иммуноглобулином может помочь улучшить исход [22]. Описаны случаи сочетания энцефалопатии Вернике с ЦПМ, что объясняется тем фактом, что дефицит витамина В₁ приводит к повышению чувствительности миелиновых оболочек области варолиева моста к изменениям Na, K, Ph [23, 24].

Клинические признаки СОД могут варьироваться от спутанности и сонливости до дисфагии, дизартрии, различной степени пареза и комы или синдрома запертого человека [21]. Характерно двухфазное течение, когда первыми проявлениями могут быть эпилептический приступ и психические изменения, а затем после некоторого улучшения появляются прогрессирующая слабость в ногах, нарушения чувствительности, помутнение зрения [20].

Для диагностики ЦПМ более надежна МРТ головного

мозга. Типичными находками при ЦПМ являются симметричные участки усиления сигнала в форме трезубца в области основания варолиевого моста на T2-взвешенных и FLAIR изображениях и соответствующие зоны уменьшенного сигнала на T1-взвешенных изображениях. Grémain et al. описывают изменения в области моста в виде "лица обезьяны" или "совы" [25].

Вышеописанное подтверждает важность своевременной и правильно выбранной тактики лечения женщин с ЧРБ. Прекращение ЧРБ может привести к более лучшим перинатальным исходам [8]. Терапевтические стратегии при рвоте беременных включают психологическую поддержку и психотерапию, изменения в диете, медикаментозные методы лечения, вспомогательные методы (акупунктура и гипноз). При приеме в стационар проводятся гидратация и коррекция электролитов сбалансированными по электролитному составу растворами (раствор Хартмана, Рингера и др.) [1, 26, 27].

Следует избегать введения большого количества натрия хлорида при коррекции гипонатриемии, так как быстрое восстановление уровня сывороточного натрия может привести к развитию ЦПМ, а также применение растворов содержащих глюкозу, во избежание развития энцефалопатии Вернике [5]. Лекарственная терапия первой линии: противорвотные (прохлорперазин, метоклопрамид 10 мг) каждые 8 часов, антигистаминные средства, витамин B₆ по 25 мг каждые 8 часов, витамин B₁ (тиамин) 100 мг один раз в день, фолиевая кислота. При неэффективности препаратов первой линии назначаются средства второй линии: ондасетрон по 4 мг через 8 часов. В резистентных случаях рассматривают назначение кортикостероидов, но не ранее 10-й недели беременности, из-за увеличения риска развития пороков у плода. Обязательной является профилактика тромбозов с помощью низкомолекулярных гепаринов до тех пор, пока не разрешится ЧРБ. Энтеральное питание через назогастральный зонд или гастростому проводится при отсутствии эффекта от указанных методов лечения, значительной потере массы тела [5, 26, 28].

Энцефалопатия Вернике - это значительное инвалидирующее и потенциально летальное состояние, которое можно предотвратить или обратить вспять, если его выявить и лечить на ранней стадии болезни. Введение тиамин в многих случаях значительно улучшает состояние пациента, однако неврологическая дисфункция может сохраняться даже после лечения [16]. Тиамин показан при подозрении или явной клинической манифестации энцефалопатии Вернике. Назначают по 200 мг три раза в день, предпочтительно внутривенно (уровень С) [14]. Пациенты с дефицитом питания, получающие глюкозу, также должны получать тиамин. В случаях энцефалопатии Вернике, не связанных с употреблением алкоголя, достаточно 100-200 мг тиамин в сутки. Следует профилактически назначать тиамин беременным с ранним токсикозом и рвотой беременных [11, 12].

Стандарт лечения для ЦПМ и других форм СОД не разработан. Лечебные мероприятия в основном сводятся к вспомогательной помощи для предотвращения осложнений, включая дыхательную недостаточность. В литературе рассматривается лечение с помощью внутривенного иммуноглобулина или плазмафереза, или их обоих. Эффектив-

ность этих методов примерно одинаковая. Общепринятым является представление о лучших исходах при более раннем распознавании и начале лечения. В противном случае симптоматика может быть необратимой [29].

ВЫВОДЫ

Описанные жизнеугрожающие осложнения раннего токсикоза беременности встречаются редко. Тем не менее, важно, чтобы врачи акушеры-гинекологи, неврологи, реаниматологи, специалисты МРТ и другие специалисты, занимающиеся ведением таких пациенток, знали о вероятности развития таких состояний, как энцефалопатия Вернике и осмотический демиелинизирующий синдром, и своевременно предупреждали их развитие. Это позволит избежать потенциально смертельных и неблагоприятных последствий для матери и ребенка.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Noel ML, Sumona S. Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40(2):309
- Goodwin TM. Hyperemesis Gravidarum. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2008;35:401-17
- Fazari AB, Ahmed H, Eltayeb R, Ali MH, Elmusharaf K. Management and Outcome of Hyperemesis Gravidarum at Tertiary Obstetric Facility. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016;6:630-6
- Australian Health Ministers' Advisory Council. Clinical practice guidelines: Antenatal care- Module 1. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing, 2012. Available from: <http://www.health.gov.au/antenatal>
- Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2007;21(5):755-69
- Mitchell-Jones N, Gallos I, Farren J, Tobias A, Bottomley C, Bourne T. Psychological morbidity associated with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(1):20-30
- Fell DB, Dodds L, Setal J. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt. 1):277-84
- Mullin PM, Ching C, Schoenberg F, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *Journal of Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):632-6
- Bourne Thomas H, Condous George. Handbook of early pregnancy care. *Informa Healthcare.* 2006:149-54
- Giugale LE, Young OM, Streitman DC. Iatrogenic Wernicke encephalopathy in a patient with severe hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1150-2
- Менделевич Е.Г., Богданов Э.И., Хусаинова Л.В. Энцефалопатия Вернике у беременных с токсикозом и

выраженной рвотой: собственное наблюдение и анализ клинических случаев. Неврологический вестник, 2011, Т XLIII, вып. 1, стр. 104-106 [Mendelevich EG, Bogdanov EI, Khusainova LV. Encephalopathy Wernicke in pregnant women with toxicosis and severe vomiting: own observation and analysis of clinical cases. *Nevrologicheskiy vestnik = Neurological herald*. 2011;XLIII(1):104-6 (In Russ.)]

12 Shalchian S, Maertens de Noordout A, Fumal A, Tebache A. A rare complication of hyperemesis during pregnancy: Wernicke's encephalopathy, *Acta Neurol. Belg*. 2010;110:209-11

13 Donnino MW, Vega J, Miller J, Walsh M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med*. 2007;50(6):715-21

14 Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010;17:1408-18

15 Day E, Bentham PW, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. 2013;7:1-20

16 Salen PhN. Wernicke Encephalopathy Clinical Presentation. MedScape Database. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/794583-clinical?src=refgatesrc1#b3>

17 Ashraf W, Prijesh J, Praveenkumar R, Saifudheen K. Wernicke's encephalopathy due to hyperemesis gravidarum: Clinical and magnetic resonance imaging characteristics. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2016;62(4):260-3

18 Cerejo R, Newey C, Stillman M. Teaching NeuroImages: Wernicke encephalopathy: diagnostically deceptive but treatable. *Neurology*. 2013;80:92

19 Elefante A, et al. Non-alcoholic acute Wernicke's encephalopathy: Role of MRI in non typical cases. *European Journal of Radiology*. 2012;81(12):4099-104

20 Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *European Journal of Neurology*. 2014;21:1443-50

21 Tavares A, Murray D. Central Pontine Myelinolysis. *N Engl J Med*. 2016;374:8

22 Siegler JE, Wang AR, Vanderwerf JD. Normonatremic osmotic demyelination in the setting of acquired immune deficiency syndrome and malnutrition: case report and literature review. *J. Neurovirol*. 2016;22:876-9

23 Baouahi H, Doumiri M. Wernicke encephalopathy complicating hyperemesis gravidarum and associated with pontine myelinolysis. *Pan Afr Med J*. 2014;19:340

24 Zara G, Codemo V, Palmieri A, et al. Neurological complications in hyperemesis gravidarum. *Neurol Sci*. 2012;33:133

25 Grémain V, Richard L, Langlois V, Marie I. Imaging in central pontine myelinolysis: animals in the brain. *QJM*. 2016;109(6):431-2

26 McCarthy FP, Lutowski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2014;6:719-25

27 Boelig RC, Berghella V, Kelly AJ, Barton SJ, Edwards SJ. Interventions for treating hyperemesis gravidarum (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;6

28 McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, Bradley J, Muirhead CR, Nelson-Piercy C, Newbury-Birch D, Norman J, Shaw C, Simpson E, Swallow B, Yates L, Vale L. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *JAMA*. 2016;316(13):1392-401

29 Atchaneeyasakul K, Tipirneni A, Gloria S, Berry AC, Shah K, Yavagal DR. Osmotic demyelination syndrome: plasmapheresis versus intravenous immunoglobulin? *Intern Emerg Med*. 2017;12:123-6

ТҰЖЫРЫМ

О.Л. ТЯН

«University Medical Center» корпоративтік қоры, Ұлттық онкология және трансплантология ғылыми орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы

ЖҮКТІЛЕРДІҢ ЕРТЕ ТОКСИКОЗЫНЫҢ НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ АСҚЫНУЛАРЫ

Ерте токсикоз қиын шешілетін, ауыр лоқсумен, құсумен, дене салмағының жоғалуымен, су-электролиттік бұзылыспен, кетоацидозбен сипатталатын көңіл аударатын патологиялық жағдай. ҚР қоғамында жүктілік кезіндегі құсудың ауырлығын дұрыс бағаламау және оның емін толық немесе дұрыс емдемеу үрдісі байқалып отыр, оның нәтижесі болашақ ана мен балаға жағымсыз әсерін тигізетін ауыр неврологиялық асқынуларға алып келіп отырады (Вернике энцефалопатиясы және осмотикалық демиелинизирленген синдром). Осы шолудың мақсаты - аталған мәселеге дәрігерлердің назарын аудару, тақырып бойынша әдебиеттерді, қол жетімді деректерді қарап, науқастарды жүргізу әдістерін қорытындылау.

Негізгі сөздер: ерте токсикоз, жүктілік кезінде шамадан тыс құсу, Вернике энцефалопатиясы, осмотикалық демиелинизирленген синдром, орталық понтинді миелолиз.

SUMMARY

O.L. TYAN

Corporate fund "University Medical Center" National Scientific Center for Oncology and Transplantation, Astana c., Republic of Kazakhstan

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF EARLY TOXICOSIS OF PREGNANT WOMEN

A serious condition with multifactorial etiology is excessive vomiting of pregnant women, related to early toxicosis and characterized by severe intractable nausea and vomiting, weight loss, water-electrolyte disorders, ketoacidosis. In the medical community of the RK, there is a tendency to underestimate the severity of vomiting of pregnant women and insufficient and / or incomplete treatment, which in some cases leads to severe neurologic complications (Wernicke encephalopathy and osmotic demyelinating syndrome) with adverse consequences for the mother and fetus. The purpose of this review is to draw the attention of physicians to this issue, to generalize the available literature data on this topic, to indicate the tactics of reference.

Key words: early toxicosis, excessive vomiting of pregnant women, Wernicke encephalopathy, osmotic demyelination syndrome, central pontine myelinolysis.

Для ссылки: Тянь О.Л. Неврологические осложнения раннего токсикоза беременных // *Medicine (Almaty)*. - 2017. - № 4 (178). - С. 87-90

Статья поступила в редакцию 30.03.2017 г.

Статья принята в печать 10.04.2017 г.