



Абдоминальная боль у беременных: современные возможности дифференциальной диагностики и купирования

Аргунова И. А.^{1,2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, 214019, ул. Крупской д. 28, Смоленск, Россия

² Перинатальный центр ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», ул. Фрунзе д. 40, 214006, Смоленск, Россия

³ Центр ЭКО, 214031, ул. Генерала Паскевича д. 19, Смоленск, Россия

Для цитирования: Аргунова И. А. Абдоминальная боль у беременных: современные возможности дифференциальной диагностики и купирования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 251–267. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-251-267

✉ Для переписки:

Аргунова

Ирина Аркадьевна

argunova.irina

@mail.ru

Аргунова Ирина Аркадьевна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО; врач-терапевт консультативного приема отделения охраны репродуктивного здоровья Перинатального центра; врач-терапевт Центра ЭКО

Резюме

В статье показаны основные причины функциональной и органической абдоминальной боли и ее специфические виды при беременности. Автор представила тактику ведения пациенток, особенности интерпретации лабораторных данных при подозрении на острую хирургическую патологию и «тревожные признаки» при абдоминальной боли у беременных. Она подчеркнула значение методов визуализации при дифференциальной диагностике синдрома «острого живота» в гестационном периоде. Обоснована безопасность и необходимость проведения магнитно-резонансной томографии пациенткам с упорной абдоминальной болью. Обсужден клинический случай паралитической кишечной непроходимости у беременной. Проведен анализ лекарственной терапии при абдоминальной боли с учетом преобладания ожидаемой пользы для матери над потенциальным риском для плода. Автор продемонстрировала, что купирование боли в животе опирается на консервативный подход из-за отсутствия доказательной базы по безопасности лекарственных средств для плода и клинических рекомендаций по ведению беременных с абдоминальной патологией. Она акцентировала необходимость юридического оформления назначений магнитно-резонансной и компьютерной томографии, а также фармакотерапии вне инструкции при гестации.

EDN: DYN0VA



Ключевые слова. Абдоминальная боль у беременных, синдром «острого живота» при гестации, безопасность магнитно-резонансной томографии при беременности, ожидаемая польза для матери, потенциальный риск для плода, фармакотерапия вне инструкции

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-251-267>

Abdominal pain in pregnant women: modern possibilities differential diagnosis and relief

I. A. Argunova^{1, 2, 3}¹ "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Russia² Clinical Hospital № 1, 40, Frunze St., 214006, Smolensk, Russia³ Center of IVF, 19, General Paskevich St., 214031, Smolensk, Russia

For citation: Argunova I. A. Abdominal pain in pregnant women: modern possibilities differential diagnosis and relief. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 251–267. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-251-267

✉ *Corresponding author:*

Irina A. Argunova
argunova.irina@mail.ru

Irina A. Argunova, MD, PhD, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Medical Practice, Polyclinic Therapy with a course of Geriatrics FAPE; consultant therapist of the Reproductive Health Department in Perinatal Center; therapist; *ORCID: 0000-0001-7284-5465; Scopus Author ID: 25325854*

Summary

The article shows the main causes of functional and organic abdominal pain and its specific types during pregnancy. The author presents the tactics of patient management, the peculiarities of the interpretation of laboratory data in case of suspected acute surgical pathology and "alarm symptoms" in case of abdominal pain in pregnant women. She emphasized the importance of imaging techniques in the differential diagnosis of acute abdomen syndrome in the gestational period. Article also substantiates safety and the need for magnetic resonance imaging in patients with persistent abdominal pain. It discusses a clinical case of paralytic intestinal obstruction in a pregnant woman. It analyzes the drug therapy for abdominal pain, taking into account the prevalence of the expected benefit to the mother over the potential risk to the fetus. The author demonstrates that the management of abdominal pain relies on a conservative approach due to the lack of evidence base on the safety of drugs for the fetus and clinical guidelines for the management of pregnant women with abdominal pathology. Author also emphasizes the need for legal registration of the appointment of magnetic resonance imaging and computed tomography, as well as off-label pharmacotherapy the instructions during gestation.

Keywords. Abdominal pain in pregnant women, acute abdomen syndrome during gestation, safety of magnetic resonance imaging during pregnancy, expected benefits for the mother, potential risk to the fetus, off-label pharmacotherapy

Conflict of interest. Author declare no conflict of interest.

Введение

В процессе беременности развиваются сложные гормональные и метаболические сдвиги, которые ведут к физиологическим изменениям органов и систем. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) на протяжении гестации функционирует на грани с патологией. Повышение уровня гормонов беременности вместе с нарастающим внутрибрюшным давлением способствует усилению гастроэзофагального рефлюкса, смещению на периферию и физиологической гипотонии кишечника, ухудшению венозного оттока из брюшной полости за счет сдавления нижней полой вены. Физиологические гиперхолестеринемия и гипотония желчного пузыря предрасполагают к формированию билиарного сладжа и конкрементов. Замедленный пассаж пищи индуцирует появление метеоризма

и запоров, а компрессия растущей маткой мочеточников и мочевого пузыря – камнеобразование в уринарном тракте и его инфицирование [1, 2, 3]. В основе развития абдоминальных болей (АБ) при беременности могут лежать как физиологические процессы – сдавление маткой и натяжение связочного аппарата близлежащих структур, гипотония и растяжение полых органов, так и патологические – спазм гладкой мускулатуры и выводных протоков, воспаление, обструкция и повреждение внутренних органов (рис. 1, 2). В результате даже здоровые женщины нередко страдают от абдоминального дискомфорта. Непродолжительная, рецидивирующая боль в животе (эквивалент – жжение) – одна из основных жалоб при беременности, нарушающая качество жизни женщин.

Причины, виды и дифференциальная диагностика абдоминальной боли у беременных

Женщины, а нередко и врачи, склонны интерпретировать АБ как угрозу прерывания беременности, но она чаще всего имеет функциональное происхождение. Римские критерии IV и клинические рекомендации не содержат указаний на особенности функциональной АБ при гестации. Мы попытались суммировать ее основные виды в зависимости от причин возникновения (рис. 1).

Прежде всего, для беременности характерна отличительная боль внизу живота, которая вызвана физиологическим натяжением связочного аппарата матки во второй половине гестации или ее тренировочными сокращениями с 20 недель (рис. 1) [5]. Функциональная диспепсия [7] при беременности носит особый характер и представлена, с нашей точки зрения, ранним токсикозом. Это специфическая причина дискомфорта в верхнем этаже ЖКТ при гестации, который проявляется преимущественно диспепсическим синдромом и редко индуцирует АБ. В клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) ранний токсикоз трактуется, как физиологический признак беременности в 90% случаев, то есть в отсутствии ее осложнений [5]. Затяжной характер тошноты и рвоты за пределами I триместра может свидетельствовать об обострении хронической гастродуоденальной патологии, которая, как правило, имеет неосложненное течение. Для беременности типична изжога, проявляющаяся эквивалентом АБ – жжением под мечевидным отростком, которое распространяется также в загрудинную область. Можно спорить, является ли изжога беременных ГЭРБ или это функциональное состояние. Частота, причины ее развития при беременности, свойственный ей симптомокомплекс, отсутствие морфологического субстрата и прогноз позволяют отнести ее и к функциональной диспепсии [7], и одновременно к гестационной, эндоскопически негативной ГЭРБ [8, 9]. Мы представили изжогу беременных в качестве функциональной АБ, учитывая ее особенности и прогноз (рис. 1). При ГЭРБ у женщины в анамнезе развивается ее обострение [9, 10, 11]. Течение других хронических кислото-зависимых заболеваний при гестации, в целом, благоприятно.

Типичной причиной функциональной АБ является также кишечная колика (КК), сопровождающая частые при беременности запоры и метеоризм. При развитии КК возможны тошнота, однократная рвота, кратковременное отсутствие аппетита. В физическом статусе отмечается переходящая, умеренная болезненность живота без определенной локализации, во фланках пальпируются раздутые, урчащие петли кишечника [6, 12, 13]. Лабораторно-инструментальное обследование женщин с КК выявляет физиологические сдвиги гестации и признаки метеоризма при УЗИ. КК часто купируется самопроизвольно после отхождения газов и дефекации. Рецидивирующая КК у беременных может приниматься врачом за синдром раздраженного кишечника. Если боли и запоры впервые возникли при гестации, их нужно расценивать в первую

очередь, как обусловленные ей. Ложный диагноз влечет за собой избыточное обследование и лечение, нервирует женщину.

Мы обобщили основные виды и причины органической АБ при беременности в зависимости от ее этиологии и патогенеза (рис. 2).

При гестации преобладают заболевания, сопровождающиеся интраабдоминальной болью (рис. 2). Среди органических поражений кишечника наиболее часто выявляется острая инфекционная диарея, в том числе тяжелое течение гастроэнтерита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [14], реже – хронические воспалительные заболевания кишечника [15, 16]. Инфекционная диарея с учетом эпидемиологического анамнеза и лабораторных тестов не представляет серьезных трудностей для диагностики. Однако необходима настороженность в плане ее дифференциации с заболеваниями группы «острого живота», которые могут давать сходный симптомокомплекс [2, 4, 16, 17]. При появлении КК на фоне диареи с интоксикацией и диспепсическим синдромом необходимы осмотры инфекциониста и хирурга. Хронические воспалительные заболевания кишечника, как правило, диагностируются у женщин до наступления беременности, и важно поддержание их ремиссии, так как активный процесс создает риск для исхода беременности. В их дебюте отличительными признаками АБ является ее связь с тенезмами и кровавистой диареей [2, 15].

Беременность в силу физиологических особенностей способствует появлению не только функциональной, но и органической билиарной боли – при манифестации желчно-каменной болезни (ЖКБ), характеризующейся развитием желчной колики и диспепсических явлений [2, 18, 19, 20]. Острый панкреатит чаще ассоциирован с ЖКБ, дисфункцией билиарного и панкреатического сфинктеров, реже – с употреблением жирной пищи и спиртных напитков, метаболическими нарушениями при беременности [1, 2, 3, 16, 21].

Из экстраабдоминальных причин боли в животе, по нашим наблюдениям, наиболее часто встречается почечная колика, осложняющая мочекаменную болезнь (МКБ) и классическое течение гестационного пиелонефрита с лихорадкой и интоксикацией.

Специфичными причинами интраабдоминальной боли в верхних отделах живота, сопровождающейся тошнотой и рвотой, являются острые поражения печени, которые ассоциированы с беременностью, осложненной тяжелой преэклампсией/эклампсией, и требуют экстренного родоразрешения. Они могут привести к разрыву, инфаркту или гематоме печени и дают высокую материнскую и перинатальную смертность. Наиболее часто диагностируется Hellp-синдром, при котором развиваются внутрисосудистый гемолиз, подъем трансаминаз и тромбоцитопения. Редкое заболевание, тесно связанное с тяжелым поздним гестозом – острая жировая дистрофия печени, которая дебютирует резкой болью в верхнем этаже живота, а в развернутой стадии протекает

Рисунок 1. Виды функциональной абдоминальной боли при беременности (по данным [2, 4, 5, 6] с дополнениями).

Примечание: АБ – абдоминальная боль. Утолщенная стрелка указывает на специфические причины функциональной абдоминальной боли при беременности.

Figure 1. Types of functional abdominal pain during pregnancy (according to [2, 4, 5, 6] with additions).

Note: AB is abdominal pain. The thick arrow indicates the specific causes of organic abdominal pain during pregnancy.

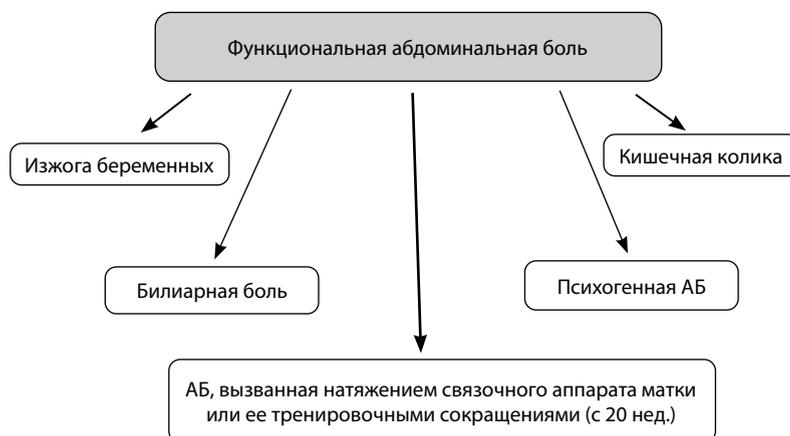
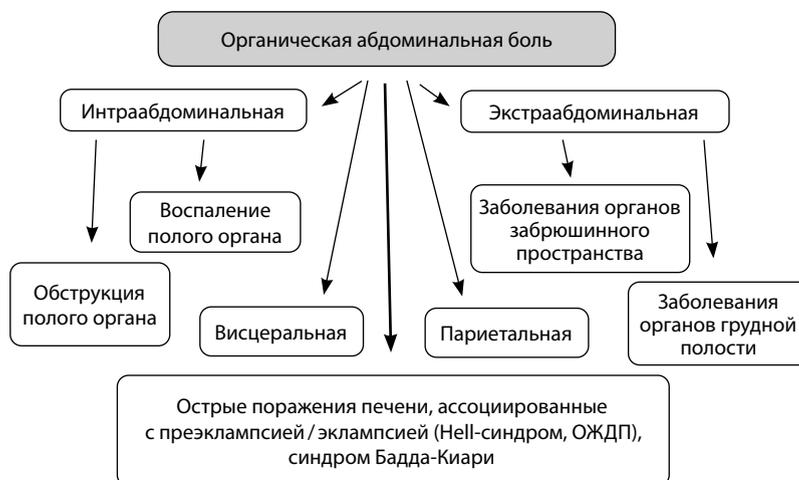


Рисунок 2. Виды и причины органической абдоминальной боли при беременности (по данным [2, 4, 5, 6] с дополнениями).

Примечание: ОЖДП – острая жировая дистрофия печени. Утолщенная стрелка указывает на специфические причины органической абдоминальной боли при беременности.

Figure 2. Types and causes of organic abdominal pain during pregnancy (according to [2, 4, 5, 6] with additions)

Note: OZhDP – acute fatty liver disease. The thickened arrow indicates the specific causes of organic abdominal pain during pregnancy.



с тяжелой печеночно-клеточной и почечной недостаточностью [2, 18, 20, 22]. Синдром Бадда-Киари (острая окклюзия печеночных вен) не относится к чисто гестационным поражениям, но это один из типичных вариантов тромбоза у беременных. Он манифестирует острой АБ в эпигастрии и правом подреберье в конце III триместра или сразу после родов и характеризуется развитием портальной гипертензии и неблагоприятным прогнозом [20, 23]. При появлении АБ необходимо помнить об острых хирургических заболеваниях брюшной полости. Наш опыт показывает, что у беременных они наиболее сложны для дифференциальной диагностики. Частота острой патологии органов брюшной полости у женщин несколько увеличивается при гестации [18]. Наиболее типичными хирургическими заболеваниями у беременных, сопровождающимися упорной интраабдоминальной болью, являются острый аппендицит (ОА), острый калькулезный холецистит, острая кишечная непроходимость, острый панкреатит. Хирургическая патология дает сходные с функциональной КК, но многократно усиленные симптомы: упорную боль определенной локализации, которая усиливается при смещении матки, прогрессирующий диспепсический синдром, повышение температуры, озноб, тахикардию, гипотонию, иногда жидкий стул. Тошнота, многократная рвота и анорексия

диагностически значимы только со II триместра при исчезновении раннего токсикоза [2]. В I триместре должен приниматься во внимание лишь диспепсический синдром, развившийся одновременно с АБ. Диагностические трудности при органической АБ на фоне беременности вызваны смещением органов брюшной полости, релаксацией мышц передней брюшной стенки и уменьшением тонуса гладких мышц вследствие гормональной перестройки, нарушением венозного оттока по нижней полой вене, снижением реактивности организма [3, 24]. Сочетание хирургических и акушерских причин ведет к сложности диагностики, несвоевременности операции, ухудшению прогноза для матери и плода. Операции по поводу «острого живота» проводятся у 0,2% беременных. Острая хирургическая патология способствует преждевременному прерыванию беременности, гибели плода и новорожденного. При перитоните акушерские потери достигают 50–90%. Их причинами являются инфицирование плода, плаценты и матки, интоксикация, гипертермия, нарушение гомеостаза. Летальность беременных женщин при заболеваниях группы «острого живота» значительно выше, чем небеременных: при ОА в 3–10 раз, при кишечной непроходимости в 2–4 раза [17, 18, 24, 25].

ОА – наиболее частая патология, требующая оперативного вмешательства при гестации.

Функциональная КК имитирует ОА у 27% беременных, поступающих в хирургическое отделение [26]. Второй по частоте диагностических ошибок является акушерско-гинекологическая патология, в том числе угрожающий выкидыш и преждевременные роды. Симулировать ОА могут правосторонняя почечная и билиарная колика, а также кишечная непроходимость [4, 16, 25, 26]. До середины беременности он протекает типично [2, 25]. Во второй половине гестации характерна стертая клиническая картина за счет изменений топографии: илеоцекальный отдел кишечника оттесняется маткой латерально и вверх, париетальная брюшина отодвигается от покрывающей аппендикс висцеральной. Аппендикулярная колика носит постоянный ноющий характер, смещена в правое подреберье или правый бок, может сопровождаться умеренной температурной реакцией, тошнотой, неоднократной рвотой, диареей [2, 4, 26, 27]. Боль у беременных часто усиливается при повороте с левого бока на правый (положительный симптом Тараненко) [24, 26]. Могут выявляться также типичные аппендикулярные симптомы. Обязательна оценка перитонеальных симптомов (УД 1), однако мышечное напряжение с середины гестации не выражено [2, 25, 26, 27]. Необходимо также произвести пальцевое исследование прямой кишки и вагинальное исследование. О вовлечении в процесс тазовой брюшины и наличии экссудата в малом тазу свидетельствуют болезненность и нависание передней стенки прямой кишки при ректальном исследовании. При вагинальном исследовании обнаруживается появление и болезненность заднего свода влагалища, болезненность при смещении шейки матки (УД 5) [24, 27].

Женщины с подозрением на острую хирургическую или обострение хронической абдоминальной патологии должны госпитализироваться для наблюдения. Наш опыт показывает, что для определения оптимальной диагностической и лечебной тактики необходимо проведение консилиума с участием хирурга, акушера-гинеколога, терапевта и других специалистов по показаниям. Рекомендуются рутинные лабораторные тесты: общий анализ крови (ОАК) и мочи (УД 5), СРБ, кал на скрытую кровь и яйца гельминтов. В биохимическом анализе крови (БАК) необходимо определить билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГТП, ЛДГ, креатинин, α -амилазу, липазу, прокальцитонин [2, 6, 12, 17, 24, 27, 28]. При водянистой диарее по эпидемиологическим показаниям проводится ПЦР-тестирование мазков из носо- и ротоглотки, исследование на антигены и антитела к SARS-CoV-2 [14, 29]. При АБ, ассоциированной с тенезмами и кровавистой диареей, исследуется фекальный кальпротектин (УД 1) [2, 15]. По показаниям объем лабораторных исследований может быть расширен. Для исключения абдоминального варианта острой коронарной патологии, изредка осложняющей тяжелую преэклампсию, гипертонический криз, антифосфолипидный синдром, тромбофилию, нужно провести ЭКГ [6, 24].

При оценке ОАК (УД 1) следует учитывать его физиологическую трансформацию при

беременности [17, 30]. Умеренный лейкоцитоз нейтрофильного характера и рост СОЭ являются типичными гестационными особенностями. Во второй половине беременности по разным данным лейкоциты составляют в среднем $12 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме до $16,9 \cdot 10^9/\text{л}$ в III триместре, но у отдельных женщин лейкоцитоз может без видимой причины достигать $22,8 \cdot 10^9/\text{л}$ по нашим наблюдениям, а по данным литературы $25,8 \cdot 10^9/\text{л}$ [31, 32]. У некоторых женщин в отсутствии воспалительных и гематологических заболеваний развивается выраженный левый сдвиг до единичных метамелоцитов (юные), миелоцитов, промиелоцитов, что интерпретируется как доброкачественная лейкомоидная реакция нейтрофильного типа (синонимы – миелоидная, миелоцитарная) [30, 33]. СОЭ в период гестации также постепенно возрастает, что связано с увеличением объема циркулирующей крови, тенденцией к анемизации и сдвигом белковых фракций крови. Во II триместре СОЭ достигает в среднем 25 мм/час, в III – 40 и по некоторым данным может повышаться до 50–69 мм/час у здоровых женщин [30, 31, 33]. При подозрении на острую хирургическую патологию необходимо анализировать не столько значения маркеров воспаления, сколько их отрицательную динамику в течение суток. Быстрый рост нейтрофильного лейкоцитоза и СРБ, появление или усугубление сдвига влево, увеличение СОЭ требуют динамического наблюдения акушера-гинеколога за больной совместно с хирургом и терапевтом.

Среди показателей острого воспаления наиболее доступен в клинической практике СРБ (УД 1), уровень которого при беременности имеет тенденцию к постепенному росту. Его верхний предел нормы в III триместре составляет менее 20 мг/л. Увеличение СРБ в течении 1–2 суток до 100 мг/л и выше свидетельствует о развитии у беременной острых хирургических заболеваний, пневмонии, осложненной бактериальной инфекции, сепсиса, инфаркта миокарда. Значения СРБ в диапазоне 20–100 мг/л говорят в пользу обострения хронической патологии, например, пиелонефрита, холецистита, воспалительных заболеваний кишечника. Быстрое снижение СРБ на фоне консервативной терапии подтверждает правильность ее выбора [34, 35]. Прокальцитонин, пресепсин, лактат, которые исследуются преимущественно в условиях многопрофильного стационара и перинатального центра, являются маркерами синдрома «острого живота» и его осложнений, сепсиса [28]. Отрицательная клинико-лабораторная динамика при консервативной терапии в течение суток – показание для перевода женщины в хирургический стационар (УД 5) [27].

«Тревожные признаки» при АБ у беременных женщин (по данным [2, 5, 6, 12, 17, 25, 27]):

- Беременная лежит неподвижно или корчится от боли, принимает вынужденную позу: на боку с приведенными к животу ногами (УД 5), из-за боли нарушен сон.
- Подъем температуры более $37,5^\circ$.
- Нарастающая дисфагия.
- Рвота более 5 раз в сутки, или рвота с кровью.
- Кровавая диарея, мелена.

- Кровянистые или гнойные выделения из половых путей.
- Болезненность при перкуссии, непроизвольное напряжение живота, симптомы раздражения брюшины, доскообразный живот.
- Бурная или вялая перистальтика кишечника, ее отсутствие.
- Гепатомегалия, спленомегалия, лимфоаденопатия.
- Быстрая потеря массы тела: более 3 кг за 1–1,5 недели, обезвоживание.
- Систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.
- Быстрая отрицательная лабораторная динамика.

Наличие «тревожных признаков» – показание для осмотра хирурга в течение часа (УД 1). Обязательно срочное проведение УЗИ, при его неинформативности – высокотехнологичных методов визуализации (УД 2) [27]. Оперативное лечение создает меньший риск, нежели выжидательная тактика, ведущая к высокой смертности матери и плода [2, 4, 25, 26, 27].

Значение методов визуализации в дифференциальной диагностике при абдоминальной боли у беременных

Ультрасонография является методом скрининга при абдоминальных жалобах у беременных, назначаемым параллельно лабораторным тестам [2, 4, 19, 36]. Ее информативность нередко снижает субъективный фактор, так как специалисты УЗИ-диагностики могут принимать физиологические изменения внутренних органов при гестации за патологические. При ОА чувствительность УЗИ недостаточна [17], она зависит от качества аппаратуры и квалификации оператора, которому надо владеть специальными приемами выявления прямых и косвенных признаков ОА [6, 24, 36, 37]. Во второй половине беременности особенно затруднен осмотр аппендикса и поджелудочной железы. Лечащему врачу, ведущему беременную, необходимо понимать, что УЗИ-заключение не является диагнозом. В российской практике на основании рутинной формулировки «УЗ-признаки ДЖВП» часто устанавливается такой же клинический диагноз. Увеличение размеров желчного пузыря и появление временного желчного сладжа у беременных в отсутствии билиарной боли следует интерпретировать, как физиологическую норму [38].

В дифференциальной диагностике интраабдоминальной боли с почечной коликой необходимо учитывать, что методы визуализации часто выявляют у беременных расширение чашечно-лоханочной системы вплоть до гидронефроза, более выраженное справа. Этот физиологический феномен гестации вызван постепенным сужением мочеточника из-за нарастающего сдавления между маткой и поясничной мышцей [39, 40]. При односторонней боли в подреберье или мезогастрии, а также в надлобковой области диагноз почечной колики делает достоверным нахождение конкрементов мочеточника/мочевого пузыря при визуализации в сочетании с дизурическими явлениями, эритроцит- или лейкоцитурией [24]. При подозрении на обструкцию или инфекцию мочевыводящих путей рекомендована консультация уролога [27]. Рентгенография органов грудной клетки выполняется со II триместра при упорной боли в верхних отделах живота, если по данным УЗИ органов грудной полости нельзя исключить пневмонию, плеврит, пневмоторакс [4, 16]. Показаниями для назначения ЭГДС являются кровь в рвотных массах и стойкие нарушения глотания.

При неинформативности УЗИ женщине с некурируемой АБ показано проведение МРТ органов

брюшной полости (УД 2) со II триместра для уточнения диагноза [17, 24, 27, 41, 42]. Российская акушерская помощь отстает в освоении высокотехнологичных методов визуальной диагностики при экстрагенитальной патологии. Перинатальные центры оснащены магнитно-резонансными томографами, но врачи не всегда назначают это исследование по соматическим показаниям, так как опасаются нанести вред плоду. МРТ во всех триместрах беременности считается безопасной. В ургентных ситуациях МРТ органов брюшной полости может быть проведена на любом сроке [43, 44, 45]. Результаты первого контролируемого исследования по изучению воздействия МРТ в I триместре беременности у человека в Канаде, в котором прослежена судьба почти половины детей до достижения 4-летнего возраста, опубликованы в 2016 г. Каких-либо неблагоприятных последствий у детей не выявлено [46]. При боли, ассоциированной с тенезмами в сочетании с кровавой диареей, методом выбора является МР-энтерография (УД 1) [15], при билиарной колике – МР-холцистография [2]. При АБ органического генеза у беременных находками визуализации могут быть: отек пораженного органа и клетчатки вокруг него, двойной контур и утолщение стенки желчного пузыря, расширение холедоха, билиарные и мочевые конкременты, субкапсулярная гематома и геморрагический инфаркт печени, симптом «мишени» в поперечном разрезе аппендикса, экссудат и аппендикулит в его просвете, спайки в брюшной полости и малом тазу, слоистая стенка с жировыми включениями и растянутые газом петли кишечника, абсцесс, свободная жидкость или кровь в брюшной полости и другие патологические признаки [19, 22, 24, 25, 36, 37, 45, 47].

Аппендикс трудно идентифицировать при МРТ из-за изменения положения и сдавления петлями кишечника, особенно к концу гестации. Хотя МРТ в несколько раз информативнее УЗИ, обладает высокой чувствительностью и специфичностью, но она полностью не исключает диагноз ОА [17]. Тем не менее, МРТ позволяет дифференцировать акушерско-гинекологические и хирургические причины АБ, распознать патологию печени, кишечника, билиарного и мочевыводящего трактов, а также диагностировать другие заболевания органов брюшной полости [39, 40, 45]. В оставшейся неясной ургентной ситуации должен обсуждаться вопрос

о проведении низкодозовой абдоминальной КТ (УД 2) и видеолaparоскопии (УД 4), позволяющих избежать более травматичного, напрасного оперативного вмешательства [17, 27, 47]. Российские общества хирургов и эндоскопических хирургов не рекомендуют назначать беременным абдоминальную КТ [27]. Однако, в клинических рекомендациях РОАГ указано: «в отсутствии убедительных данных при УЗИ и МРТ рекомендовано проведение низкодозовой КТ со II триместра с учетом превышения пользы для матери над риском для плода» [41]. Контрастные исследования с гадолинием при гестации противопоказаны: он проникает через плаценту и повышает относительный риск мертворождения или смерти новорожденного [46]. МРТ и КТ с контрастированием должны быть сделаны в послеродовом периоде при неуточненном диагнозе. При наличии показаний к МРТ и КТ следует представить женщину на

консилиум или врачебную комиссию и убедительно обосновать их необходимость. Больная должна подписать «Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство» согласно Приказу Минздрава от 12.11.2021 № 1051н [48], так как еще не установлены долгосрочные эффекты МРТ и КТ на плод.

Необходимо использовать весь диагностический потенциал для уточнения диагноза, чтобы избежать ненужных оперативных вмешательств, неблагоприятных материнских и акушерских исходов, уголовного преследования врачей. Диагноз при синдроме АБ у беременных женщин устанавливается только на основе анализа и синтеза данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований с участием акушера-гинеколога, терапевта/гастроэнтеролога, хирурга и других специалистов по показаниям.

Клиническое наблюдение

Больная Г., 39 лет, поступила в Перинатальный центр ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска 26.11.19 на сроке 37 нед. с жалобами на разлитые схваткообразные боли в верхних отделах живота на фоне запора и нарушения отхождения газов, нарастающие в течение 6 дней, многократную рвоту с желчью, не приносящую облегчение, отсутствие аппетита. Женщина имела осложненный акушерский анамнез: 10 беременностей, 6 родов, 3 медицинских аборта, 1 замершую беременность. Соматический анамнез: перфоративный аппендицит с перитонитом (2004 г.), мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, хронический вирусный гепатит С, варикозная болезнь вен нижних конечностей, хроническая никотиновая интоксикация. *При физикальном исследовании выявлены следующие особенности:* язык влажный, густо обложен желтовато-серым налетом. В правой подвздошной области грубый послеоперационный рубец длиной около 11 см. При пальпации живота умеренная болезненность по ходу толстого кишечника во фланках живота. При аускультации брюшной полости перистальтика вялая. Симптомов раздражения брюшины нет.

В день поступления проведено максимально возможное обследование. *Лабораторные тесты* ОАК, общий анализ мочи, α -амилаза крови и СРБ (дважды за сутки), развернутый БАК, коагулограмма – без отклонений.

Осмотр инфекциониста. Диагноз: обострение хронического пиелонефрита? Острый цистит? *Осмотр терапевта.* Диагноз: острый холецистопанкреатит? *Осмотр хирурга.* Заключение традиционно: данных за острые хирургические заболевания нет.

Абдоминальное УЗИ: петли кишечника расширены до 40–50 мм. Выраженный метеоризм. Перистальтика отсутствует. Спайки в малом тазу. Заключение: УЗ–признаки пареза кишечника.

Консультация доцента. Диагноз: спаечная болезнь брюшной полости. Паралитическая кишечная непроходимость. Рекомендованы: очистительная клизма, коленно-локтевое положение 6–8 р/сут,

инфузионная терапия, дротаверина гидрохлорид 3 р/сут внутримышечно, при отсутствии эффекта – тримеперидин внутримышечно. ОАК, анализ мочи, α -амилаза крови, СРБ, осмотр хирурга в динамике. В послеродовом периоде – КТ органов брюшной полости для исключения других причин кишечной непроходимости.

Назавтра после стимуляции родовой деятельности произошли самостоятельные роды. Родился мальчик с весом 3130 г, ростом 51 см, оценкой 8–9 баллов по шкале Апгар. Роженице была сделана *обзорная рентгенограмма органов брюшной полости:* слепая кишка смещена медиально, перерастянута. Петли толстого кишечника расширены за счет большого объема газа. Признаков обструкции не выявлено.

На 2–3 сутки после родов на фоне консервативной терапии у женщины наступило клиническое улучшение: купировались болевой и диспепсический синдром, появились аппетит и стул. От перевода в гастроэнтерологическое отделение для дальнейшего обследования и лечения отказалась. *При выписке рекомендовано:* наблюдение врача общей практики, диета – послабляющие продукты, при КК – дротаверина гидрохлорид *per os*, суппозитории с глицеролом ректально при запоре в течение 2-х дней, КТ органов брюшной полости при рецидиве АБ.

Обсуждение. Из анамнеза женщины ясно, что она относилась к проблемному контингенту и отличалась рискованным поведением. В первый раз при ОА она дождалась развития перитонита прежде, чем обратиться за медицинской помощью. В описанной ситуации она также в течение 6 дней подвергала себя опасности тяжелых осложнений и неблагоприятного исхода беременности. У пациентки присутствовали факторы риска развития острой кишечной непроходимости при беременности: возраст старше 30 лет, III триместр, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, абдоминальное хирургическое вмешательство и хронические заболевания органов брюшной полости [2, 18, 47, 49]. Наиболее частая при беременности

паралитическая толстокишечная непроходимость у нее развивалась типично – в конце срока и сопровождалась органической АБ с классической клинической картиной [2, 24]. Она была спровоцирована опущением головки плода к выходу из малого таза со сдавлением атоничного на фоне гиперпродукции гестагена дистального отдела толстой кишки [18]. В данном случае заподозрить кишечную непроходимость позволил осложненный ОА в анамнезе, который привел к развитию спаечного процесса в брюшной полости. Запор появился на позднем гестационном сроке, когда толстый кишечник максимально отодвинут во фланки и сдавлен маткой, что усугубило механическое препятствие пассажу кишечного содержимого, вызванное спаечной болезнью, до того компенсированной. В пользу этого диагноза также свидетельствовали постепенное нарастание АБ и диспепсического синдрома, физикальный статус, данные визуализации. До развития хирургических

и акушерских осложнений, по-видимому, осталось считанное количество времени: исчезновение перистальтики предвещало надвигающийся некроз участка кишечника, трансформацию висцеральной АБ в париетальную и дистресс-синдром плода [2, 3]. Против обострения хронического пиелонефрита свидетельствовали нетипичный для него болевой синдром, отсутствие лихорадки, интоксикации и изменений в моче. Предполагать у женщины причиной АБ острый цистит было абсурдом, так как он диагностируется при сочетании дизурической боли с лейкоцит- и бактериурией. На отсутствие острого холецистопанкреатита и осложнений на момент госпитализации указывали нормальные показатели ОАК, БАК, α -амилазы, СРБ. После родов дополнительный блок, созданный маткой, ликвидировался, и проходимость толстого кишечника восстановилась, что подтвердили отсутствие чаш Клойбера на обзорной рентгенограмме и положительная клиническая динамика [24].

Современные возможности купирования абдоминальной боли у беременных

Фармакотерапия женщин в гестационном периоде со времени «талидомидовой трагедии» отличается консерватизмом. Лечение беременных в РФ длительно базировалось на отечественном эмпирическом, клиническом опыте с учетом классификации Food and Drug Administration (FDA), США по категориям безопасности применения лекарственных средств (ЛС) у беременных, которая прекратила пополняться в 2006 г. [50, 51, 52].

Положительную роль в обосновании объема исследований и медикаментозной терапии женщин с экстрагенитальной патологией сыграл Приказ Минздрава России от 1.11.2012 № 572н, который в определенной степени обеспечивал врачам юридическую защиту. Он утратил силу с 1.01.2021, и согласно пришедшему ему на смену Приказу Минздрава № 1130н, в ведении беременных женщин с 1.01.2022 необходимо руководствоваться клиническими рекомендациями [53]. Однако в настоящее время имеются лишь единичные специализированные рекомендации, утвержденные Минздравом, по соматической патологии при беременности [29, 41, 54]. Только в отдельных из них не акушерского профиля несколько строк посвящаются особенностям ведения беременных женщин [27]. До формирования полного пакета гайдлайнов еще очень далеко, а национальные руководства не находятся в свободном доступе. Таким образом, Минздрав России «поставил телегу впереди лошади», что создает в родовспоможении большие проблемы этического и юридического характера. Даже стандартная медикаментозная терапия при беременности на проверку оказывается лечением вне инструкции (*off-label*) – в рубрике «использование для другой категории пациентов» [55, 56]. Врачи лечат женщин на свой страх и риск, руководствуясь противоречивыми инструкциями производителей дженериков. По международным критериям применение медикаментозных препаратов, не предусмотренное официальной инструкцией, допускается как

исключительное, оправданное индивидуальными клиническими обстоятельствами – развитием тяжелого заболевания, угрожающего жизни пациента, а также отсутствием разрешенного к применению ЛС [55, 56]. В связи с этим, в каждом отдельном случае предполагается сложный алгоритм действий врача: изучить раздел по ведению беременных в соответствующих клинических рекомендациях и инструкцию на конкретный препарат с сайта «Государственного реестра ЛС» (ГРЛС), зарегистрированную Минздравом РФ, сопоставить его потенциальную пользу для матери с возможным риском для плода и оформить назначение *off-label* согласно Приказу Минздрава № 1051н с получением у беременной «Информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство» [48, 57]. При этом отсутствуют нормативные документы, регламентирующие терапию у беременных вне инструкции, которая неизбежна при нынешнем положении вещей. Исходя из субъективного мнения при оценке соотношения польза ЛС для матери / риск для плода, врач «ставит на карту» свою репутацию, а с некоторых пор, и свободу с невозможностью заниматься профессиональной деятельностью.

Экстренная помощь и плановая терапия проводится при беременности преимущественно рутинными препаратами, показавшими свою безопасность еще в советский период [18]. Современный спектр гладкомышечных миорелаксантов, рекомендованных Римскими критериями IV для купирования АБ, достаточен [12, 13, 58]. Однако использование ЛС последних генераций у беременных ограничено в связи с отсутствием доказательной базы по безопасности для плода. Мы провели анализ возможностей купирования АБ, обратившись к официальным инструкциям препаратов, и сопоставили указания ГРЛС об их эмбриотоксичности и тератогенности с категориями риска применения ЛС для плода по FDA (табл. 2) [51, 52, 57].

Таблица 1.

Характеристика миотропных спазмолитиков для плановой терапии абдоминальной боли (по данным [51, 52, 57]).

Примечания:
FDA – классификации Food and Drug Administration (США) по категориям безопасности применения ЛС у беременных;
ГРЛС – Государственный реестр ЛС;
*утверждены Минздравом России;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Table 1.

Characteristics of myotropic antispasmodics for routine therapy of abdominal pain (according to [51, 52, 57]).

Notes:

FDA – classification of the Food and Drug Administration (USA) according to the safety categories of drug use in pregnant women;
GRLS – State Register of Medicines;
*approved by the Ministry of Health of the Russia;
ZhKT – gastrointestinal tract.

Лекарственное средство	Категория безопасности по FDA (риск для плода)	Показания для применения	Инструкция ГРЛС* о применении при беременности	Указания в инструкции ГРЛС* на тератогенность и эмбриотоксичность у животных и человека
Тримебутина малеат	–	Спазм гладкой мускулатуры желчевыводящих путей, кишечника	Не рекомендуется. Разрешен к применению детям с 3 лет	В экспериментальных исследованиях у лабораторных животных не выявлено тератогенности и эмбриотоксичности. Доказательных исследований о влиянии на плод у человека нет
Мебеверин	–	Спазм гладкой мускулатуры ЖКТ	Не рекомендуется	Недостаточно данных исследований о влиянии на плод у человека
Гиосцина бутилбромид	–	Спазм гладкой мускулатуры ЖКТ	Не рекомендуется	Доказательных исследований о влиянии на плод у человека нет. Имеются доказательные исследования по сокращению продолжительности родов
Пинаверия бромид	–	Функциональные расстройства кишечника, желчевыводящих путей	Только при преобладании пользы для матери над риском для плода	В экспериментальных исследованиях у лабораторных животных не выявлено тератогенности и эмбриотоксичности. Доказательных исследований о влиянии на плод у человека нет
Гимекромон	–	Функциональные расстройства желчевыводящих путей	Только при преобладании пользы для матери над риском для плода. Разрешен детям с 7 лет	Доказательных исследований о влиянии на плод у человека нет
Метопролол гидрохлорид	В	Спазм гладкой мускулатуры внутренних органов, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гастрит, желчная, почечная колики, профилактика самопроизвольного аборта или преждевременных родов	Не назначать в период беременности (кроме профилактики самопроизвольного аборта или преждевременных родов)	Нет данных

Комментарий к таблице 1.

Тримебутина малеат предлагается Римскими критериями IV для купирования АБ при нарушениях моторики кишечника и желчевыводящих путей (табл. 1) [12, 13]. В «Инструкции по медицинскому применению препарата Тримедат» от 2007 г. ЛСР-005534/07-281207, было указано, что «в экспериментальных исследованиях не выявлено данных о тератогенности и эмбриотоксичности», и он может назначаться беременным за исключением I триместра [59]. В более поздних инструкциях оговорено уже иное: «противопоказан в связи с отсутствием доказательных исследований у беременных», то есть терапия тримебутином может проводиться лишь *off-label* [57].

Мебеверин и гиосцина бутилбромид рекомендованы как универсальные спазмолитики, при всех видах АБ, но лечение ими беременных вне закона. При этом в 2011 г. проведено двойное, слепое, рандомизированное, контролируемое, клиническое исследование по влиянию гиосцина бутилбромида на сокращение первого периода родов, показавшее отсутствие каких-либо очевидных неблагоприятных исходов для матери или новорожденного [60].

Для терапии АБ в гестационном периоде еще М. М. Шехтманом предлагалось использовать нелегитимный М-холиноблокатор метацин, который в настоящее время незаслуженно забыт, но выпускается как метопролол для приема *per os* [18].

В его утвержденной инструкции имеется нелепое противоречие: с одной стороны, он обладает широкими показаниями для купирования разных видов АБ (таблица 1), с другой – «назначать в период беременности (кроме профилактики самопроизвольного аборта или преждевременных родов) не рекомендуется» [57]. Акушеры-гинекологи действительно иногда применяют метопролол при невынашивании [61]. Возникает вопрос к ГРЛС и Минздраву: почему у определенной категории больных по одним показаниям можно применять метопролол, а по другим нет?

Римские критерии IV указывают на способность нифедипина (кат. С по FDA) и нитратов (нитроглицерин – кат. В, изосорбит динитрат кат. С – по FDA) снижать базальное давление сфинктера Одди и в ряде случаев уменьшать интенсивность билиарной боли при его дискинезии [12, 58]. Эти препараты разрешены для терапии сердечно-сосудистых заболеваний в период беременности, и их миотропный спазмолитический эффект может быть использован [54].

Таким образом, обзор возможностей фармакотерапии миотропными спазмолитиками при различных видах АБ у беременных (табл. 1), показывает, что с точки зрения закона, представленного Минздравом России и ГРЛС, могут назначаться лишь нифедипин и нитраты, имеющие ограниченные

показания и кратковременный эффект, которые рекомендованы отечественными гайдлайнами [54]. Терапия остальными ЛС (табл. 1) возможна только *off-label*, то есть риск лечащий врач должен брать на себя. Нам представляются перспективными для применения во второй половине гестации тримебутин и гимекромон, учитывая их разрешение к применению у детей, а также гиосцина бутилбромид, в свете результатов рандомизированного исследования [60], что косвенно свидетельствует в пользу их безопасности для плода. ГРЛС следует обратить внимание на абсурдное противоречие в инструкции на метоциния йодид и ликвидировать его, чтобы было возможно назначение препарата по соматическим, а не только по акушерским показаниям.

В ургентной ситуации для купирования любых видов АБ спазмолитики с разным механизмом действия могут комбинироваться при недостаточной эффективности монотерапии. При экстренной помощи они вводятся парентерально, а затем назначаются *per os* или ректально для терапии остаточного

болевого синдрома [18, 57]. Висцеральная боль хорошо купируется спазмо- и холинолитиками. При париетальной боли, протекающей с вовлечением брюшины в патологический процесс, их эффект кратковременный или отсутствует. Анальгетики вводятся при париетальной АБ только тогда, когда диагноз уточнен [2, 4, 27].

На фармацевтическом рынке продолжают существовать ЛС, созданные до господства доказательной медицины. Многие из них не имеют и уже не приобретут формальной доказательной базы, хотя по ним накоплен многолетний эмпирический опыт. Они длительно применяются у беременных для купирования острой АБ, что косвенно свидетельствует о безопасности для плода большей части из них. Тем не менее, в инструкциях по медицинскому применению этих ЛС также присутствуют настораживающие или запретительные ремарки. Мы изучили их характеристики с точки зрения доказательной медицины по данным ГРЛС, FDA и AGA (табл. 2).

Таблица 2.

Характеристика лекарственных средств, применяемых в экстренной помощи для купирования абдоминальной боли (по данным [51, 52, 57]).

Примечания:

FDA – классификации Food and Drug Administration (США) по категориям безопасности применения ЛС у беременных; АБ – абдоминальная боль; ГРЛС – Государственный реестр ЛС; *утверждены Минздравом России. Table 2.

Characteristics of drugs used in emergency care to relieve abdominal pain (according to [51, 52, 57]).

Notes:

FDA is classification of the Food and Drug Administration (USA) according to the safety categories of drug use in pregnant women;

AB is abdominal pain; GRLS is State Register of Medicines;

*approved by the Ministry of Health of the Russia;

AGA is American Gastroenterological Association.

Лекарственное средство	Категория безопасности по FDA (риск для плода)	Показания для применения	Инструкция ГРЛС* о применении при беременности	Указания в инструкции ГРЛС* на тератогенность и эмбриотоксичность у животных и человека	Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA)
Дротаверина гидрохлорид	–	Все виды АБ со спазмом гладкой мускулатуры, желчная, кишечная, почечная колики	Применять с осторожностью	Нет	–
Папаверина гидрохлорид	С	Те же	Безопасность не установлена, применять только при преобладании пользы для матери над риском для плода	Нет	–
Платифиллина гидротартрат	–	Те же	Применение противопоказано	Нет	–
Атропина сульфат	С	Те же	Применять с осторожностью	Нет	Тератогенный эффект у животных, потенциальная токсичность у человека, данные о человеке ограничены
Метамизол натрия	–	Не купирующаяся АБ при уточненном диагнозе	Не применять	Нет	Запрещен для применения при беременности в США
Кеторолак	С	Те же	Применение противопоказано	Безопасность не установлена. При применении в III триместре может вызвать преждевременное закрытие артериального протока у плода	–
Трамадол	С	Те же	Не применять	Убедительных данных нет	–
Тримеперидин	–	Не купирующаяся АБ со спазмом гладкой мускулатуры, желчная, кишечная, почечная колики	Применять с осторожностью	Адекватные и хорошо контролируемые исследования у человека не проводились. Не оказывает нежелательного действия на плод в обычных дозах	–

таблица 2,
продолжение
table 2,
continuation

Лекарственное средство	Категория безопасности по FDA (риск для плода)	Показания для применения	Инструкция ГРЛС* о применении при беременности	Указания в инструкции ГРЛС* на тератогенность и эмбриотоксичность у животных и человека	Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA)
Морфин	C	Те же	Не применять, допустимо только по жизненным показаниям	Возможно развитие лекарственной зависимости у плода и новорожденного	Морфин пролонгированного действия может назначаться беременным. 6 отчетов об использовании морфина для обезболивания во время беременности не продемонстрировали каких-либо врожденных аномалий или неонатального опиоидного абстинентного синдрома

Комментарий к таблице 2.

При купировании сильной АБ дротаверина гидрохлорид эффективней папаверина гидрохлорида, как более селективный по отношению к ЖКТ. При уточненном диагнозе могут законно применяться лишь дротаверина гидрохлорид, атропина сульфат и тримеперидин «с осторожностью», папаверин «при преобладании пользы для матери над риском для плода», морфин «только по жизненным показаниям» (табл. 2). Остальные анальгетики и опиоиды не рекомендованы Минздравом в период гестации. При этом, метамизол натрия рутинно назначается беременным еще с советских времен как самостоятельно, так и в комбинации со спазмолитиками [18]. Метамизол относится к НПВС, имеются указания на его множественные побочные эффекты у взрослых [50, 62]. Однако дешевизна и наибольшая доступность метамизола в стационаре, при оказании экстренной помощи и безрецептурный отпуск в аптеках сделали его главным анальгетиком России. Утвержденные инструкции на метамизол натрия российских производителей (анальгин) запрещают применять его при беременности [52, 57]. Производитель препарата Баралгин^М (метамизол натрия) допускает его использование во II триместре беременности по строгим медицинским показаниям, «если

ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода». Наиболее безопасными НПВС считаются диклофенак и кетопрофен. Они достаточно хорошо изучены в медицинской практике, относятся к категории В по классификации FDA в I–II триместрах [50, 52]. Исходя из этого, они должны быть в приоритете при обезболивании беременных. Но в инструкциях по медицинскому применению нет прямых показаний использовать кетопрофен или диклофенак при АБ, поэтому их назначение для ее купирования тоже является категорией *off-label* – использование лекарства по показаниям, не упомянутым в утвержденной инструкции. Оба разрешены к применению в I–II триместрах, но с ремаркой об учете превышения «потенциальной пользы для матери над потенциальным риском для плода». Опиоидом выбора при гестации является в РФ тримеперидин, обладающий универсальным анальгетическим действием, его ГРЛС разрешает применять с осторожностью [18, 52, 57].

Мы суммировали данные об эмбриотоксичности, тератогенности и риске применения для плода антисекреторных ЛС, которые используются для терапии кислотозависимых заболеваний (табл. 3) по [51, 52, 57].

Комментарий к таблице 3.

AGA указывает, что при гестации могут использоваться антациды с минимальной абсорбцией, как наиболее безопасные для плода (табл. 3). В отечественной клинической практике предпочтение отдается антацидам на основе альгината натрия, карбонатов кальция и магния, которые чаще всего рекомендуются при изжоге беременных [9, 11]. При ежедневной и ночной изжоге, сопровождающейся болью под мечевидным отростком и в загрудинной области, внепищеводными симптомами, более эффективны, не прижившиеся в отечественной практике H₂-блокаторы рецепторов гистамина ранитидин и фамотидин [8]. Ранитидин имеет достаточную европейскую доказательную базу по безопасности для плода [10, 63].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются препаратами резерва при АБ у беременных, страдающих кислотозависимыми заболеваниями. Они обладают ограниченной доказательной базой по безопасности для плода, но считаются ЛС с низким риском [51]. В РФ чаще всего вопреки инструкции назначается омепразол, что, по-видимому, связано с его низкой ценовой категорией [52, 57]. Ежедневный прием ИПП обеспечивает мощный антисекреторный эффект и рекомендуется при недостаточном действии H₂-блокаторов, но в отличие от последних, ИПП менее результативны при приеме по требованию [8]. В ургентных ситуациях (желудочно-кишечное кровотечение, острый панкреатит) H₂-блокаторы и ИПП вводятся инфузионно.

Таблица 3.

Характеристика антисекреторных лекарственных средств для купирования боли (жжения) в верхнем этаже живота (по данным [51, 52, 57]).

Примечания:
FDA – классификации Food and Drug Administration (США) по категориям безопасности применения ЛС у беременных; АБ – абдоминальная боль; ГРЛС – Государственный реестр ЛС;

*утверждены Минздравом России; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты. Table 3.

Characteristics of antisecretory drugs to relieve the pain (burning) in the upper abdomen (according to [51, 52, 57]).

Notes:

FDA is classification of the Food and Drug Administration (USA) according to the safety categories of drug use in pregnant women; AB is abdominal pain; GRLS is State Register of Medicines;

*approved by the Ministry of Health of the Russia; AGA is American Gastroenterological Association; NPVP are Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs.

Лекарственное средство	Категория безопасности по FDA (риск для плода)	Показания для применения	Инструкция ГРЛС* о применении при беременности	Указания в инструкции ГРЛС*, на тератогенность и эмбриотоксичность у животных и человека	Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA)
Алюминий-, Кальций-, Магний-содержащие антациды	–	Изжога, функциональная диспепсия, эрозивный гастродуоденит, язвенная болезнь панкреатит	Только при преобладании потенциальной пользы для матери над потенциальным риском для плода	У животных не получено четких указаний на наличие тератогенного эффекта гидроксидов алюминия и магния. Длительное лечение гидроксидом алюминия и использование чрезмерно высоких доз могут привести к усилению резорбции костной ткани с риском развития остеопении	Нет тератогенности, очень низкий риск: минимальное всасывание.
Магния трисилкат-содержащие антациды	–	Те же	Только при преобладании потенциальной пользы для матери над потенциальным риском для плода	–	Нет тератогенности. Избегать длительного приема и высоких доз: это может привести к нефролитиазу, гипотонии и респираторному дистресс-синдрому у новорожденного
Ранитидин	B	Те же	Применение при беременности возможно только в случае, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода	Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения у беременных женщин не проведено	Низкий риск
Фамотидин	B	Те же	Следует применять во время беременности с осторожностью, только по абсолютным показаниям	Прямых фетотоксических эффектов у животных не выявлено. Адекватных и хорошо контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводилось	Недостаточно данных по безопасности
Омепразол	C	Те же + НП-ВП-гастропатия, стрессовые язвы	Не применять	У животных не выявлено неблагоприятного действия на плод	Сообщалось о токсичности для эмбрионов и плода, но большие базы данных предполагают низкий риск
Эзомеразол	B	Те же	Только при преобладании пользы для матери над риском для плода	У животных не выявлено отрицательного воздействия на развитие эмбриона или плода, результаты эпидемиологических исследований показали отсутствие фетотоксического действия и нарушения развития плода	В ограниченных данных низкий риск
Лансопрозол	B	Те же	Противопоказан, особенно в I триместре. Во II–III триместрах возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода	Опыт применения у беременных женщин ограничен.	В ограниченных данных низкий риск

таблица 3,
продолжение
table 3,
continuation

Лекарственное средство	Категория безопасности по FDA (риск для плода)	Показания для применения	Инструкция ГРЛС* о применении при беременности	Указания в инструкции ГРЛС*, на тератогенность и эмбриотоксичность у животных и человека	Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA)
Пантопрозол	B	Те же	Применять с осторожностью, только по строгим показаниям, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода	У животных не выявлено отрицательного воздействия на развитие эмбриона или плода. Адекватные и хорошо контролируемые исследования у беременных женщин отсутствуют	В ограниченных данных низкий риск
Рабепразол	B	Те же	Не следует применять при беременности за исключением случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода	У животных не выявлено отрицательного дефектов развития плода. Данных по безопасности при беременности у человека нет	В ограниченных данных низкий риск

Беременным женщинам, страдающим хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, для профилактики рецидива, сопровождающегося АБ, проекция которой зависит от локализации поражения, важно продолжать поддерживающую терапию. Тем не менее, мы неоднократно встречали рекомендации терапевтов и гастроэнтерологов – прекратить ее с наступлением беременности из-за опасности ЛС для плода. При гестации базисная терапия препаратами 5-ацетилсалициловой кислоты – месалазином или сульфасалазином (кат. В по FDA) должна сохраняться. AGA рекомендует эти ЛС, как имеющие низкий риск для плода [51]. Показано анальгезирующее действие месалазина, который снижает интенсивность и длительность болевого синдрома за счет купирования воспаления в кишечнике [58]. Он является препаратом выбора у беременных, особенно в ректальных формах,

и разрешен инструкцией к использованию даже в I триместре «с осторожностью», но его необходимо отменить за 2–4 нед. до родов [52, 57, 64, 65]. Применение топического стероида будесонида (кат. С по FDA) показано в гестационном периоде только при активном воспалительном процессе [15, 51, 64, 65, 66].

В ведении беременных с функциональной КК, сопряженной с физиологическими запорами и метеоризмом, необходима также их профилактика. Назначаются прежде всего рутинные немедикаментозные мероприятия [5, 18]. В отсутствии результата используются рекомендованные при беременности слабительные. В комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся АБ, по показаниям применяются разрешенные при гестации противорвотные и антидиарейные средства, энтеросорбенты, регидранты.

Заключение

Синдром АБ у беременных – это междисциплинарная проблема, требующая взаимодействия терапевта / гастроэнтеролога с акушером-гинекологом и хирургом. Для уточнения диагноза при острой АБ и ее купирования нужно следовать указаниям по ведению беременных, имеющимся в клинических рекомендациях и национальных руководствах. Необходимо применять весь арсенал современных лабораторных исследований и методов визуализации, разрешенных при гестации. МРТ повышает точность дифференциальной диагностики заболеваний группы «острого живота», хронической патологии пищеварительной, мочевыводящей и репродуктивной систем. КТ должна назначаться женщинам с острой АБ только в послеродовом периоде или при неуточненном диагнозе после УЗИ и МРТ комиссионно.

В настоящее время купирование АБ опирается на консервативные подходы из-за отсутствия

национальных протоколов по ведению беременных с заболеваниями органов брюшной полости и недостаточности доказательных исследований о влиянии ЛС на плод человека. Проведенный нами анализ безопасности ЛС для плода, используемых для купирования АБ показал, что в РФ ее терапия у беременных в значительной степени проводится вне инструкции. При назначении ЛС врачу необходимо ознакомиться с «Инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения», которая утверждена Минздравом и находится на сайте ГРЛС [57]. Решение о назначении МРТ, КТ и ЛС *off-label*, не регламентированных к применению при беременности российскими клиническими рекомендациями и официальными инструкциями, следует одобрить на консилиуме или врачебной комиссии, обосновав преобладание их предполагаемой поль-

зы для женщины над потенциальным риском для плода. Пациентка должна получить исчерпывающие объяснения об имеющихся рисках и подписать «Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство». В отсутствии российских клинических рекомендаций по абдоминальной патологии при гестации и в связи с несовершенством законодательной базы по ведению беременных необходимо внести дополнения в приказ Минздрава № 1130н, упорядочивающие назначение МРТ, КТ и лечение вне инструкции.

МРТ должна стать рутинным исследованием при неуточненной, рецидивирующей АБ и подозрении на «острый живот», что будет способствовать снижению частоты необоснованных оперативных вмешательств, неблагоприятных хирургических и акушерских исходов. Расширение спектра ЛС для купирования АБ позволит улучшить качество жизни женщин, обеспечив им полноценное питание и комфортные условия вынашивания беременности при сохранении безопасности для плода.

Литература | References

- Durleshter V.M., Babenko E. S., Didigov M. T., et al. Experience of treatment of pregnant women with acute abdomen. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 22–30. (In Russ.). doi: 10.25207/1608–6228–2017–24–5–22–30
Дурлештер В. М., Бабенко Е. С., Дидигов М. Т., и др. Опыт лечения беременных с «острым животом». Кубанский научный медицинский вестник. 2017; 24(5): 22–30. doi: 10.25207/1608–6228–2017–24–5–22–30
- Augustin G. *Acute Abdomen During Pregnancy*. Switzerland: Springer International Publishing, 2014. 557 p. DOI: 10.1007/978–3–319–05422–3
- Zachariah S.K., Fenn M., Jacob K., et al. Management of acute abdomen in pregnancy: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2019; 11: 119–34. doi: 10.2147/IJWH.S151501
- Abdominal pain syndrome: a textbook for students. Part 1. M.: RNIMU im. N.I. Pirogov, 2020. 68 p. (In Russ.)
Абдоминальный болевой синдром: учебное пособие для студентов. Часть 1. // М.: РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2020. – 68 с.
- Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2020. ID:288. (In Russ.)
Клинические рекомендации Нормальная беременность. Российское общество акушеров-гинекологов. 2020. ID:288.
- Tactics of a general practitioner in the syndrome "Abdominal pain". Clinical guidelines. Association of GPs. 2014. (In Russ.)
Клинические рекомендации Тактика врача общей практики при синдроме «Боль в животе». Ассоциация ВОП. 2014.
- Lazebnik L.B., Alexeenko S. A., Lyalukova E. A., et al. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 153(05): 4–18. (In Russ.)
Лазебник Л. Б., Алексеенко С. А., Лялюкова Е. А., и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 153(05): 4–18.
- Argunova I. A. Heartburn pregnant: life's little thing you have to endure, or gastroesophageal reflux disease that should be cured? *Polyclinic. Special issue 3 "Gastroenterology"*. 2015; 4(2): 14–18. ID: 25325854. (In Russ.)
Аргунова И. А. Изжога беременных: житейская мелочь, которую надо терпеть, или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, которую следует купировать? Поликлиника. Спецвыпуск № 3 «Гастроэнтерология». 2015; 4(2): 14–18. ID: 25325854.
- Dağlı Ü, Kalkan İH. Dağlı Ü, et al. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation. *Turk J Gastroenterol*. 2017. Dec; 28 (Suppl 1): S53–S56. doi: 10.5152/tjg.2017.14.
- Larson J. D., Patatanian E., Miner P. B. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1997; 90(1): 83–7. doi: 10.1016/S0029–7844(97)00126–9
- Leiman D. A., Riff B. P., Morgan S., et al. Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2017; Feb 1; 30(2): 1–8. doi: 10.1111/dote.12535.
- Ivashkin V.T., Mayev I. V., Kucheryavyu Yu.A., et al. Management of patients with abdominal pain: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015; 4: 71–80. (In Russ.)
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Кучерявый Ю. А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. РЖГГК он-лайн. 2015; 4: 71–80.
- Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterol*. 2016; 150(6): 1262–79.
- Gaus O.V., Livzan M. A. Diarrhea Syndrome: New Emphasis in Patient Management in the COVID-19 Pandemic. *Russian Medical Journal*. 2021; Medical Review N 6: 446–452. (In Russ.). doi:10.32364/2587–6821–2021–5–6–446–452.
Гаус О. В., Ливзан М. А. Синдром диареи: новые акценты курации пациентов в условиях пандемии COVID-19. РМЖ. 2021; Медицинское обозрение № 6: 446–452. doi:10.32364/2587–6821–2021–5–6–446–452.
- Lazebnik L.B., Sarsenbaeva A. S., Avalueva E. B., et al. Clinical guidelines "Chronic diarrhea in adults". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 188(4): 7–67. (In Russ.). doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–7–67.
Лазебник Л. Б., Сарсенбаева А. С., Авалуева Е. Б., и др. Клинические рекомендации. Хронические диареи у взрослых. 2020. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 188(4): 7–67. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–7–67.
- Gray J, Wardrope J, Fothergill D J. 7 Abdominal pain, abdominal pain in women, complications of pregnancy and labour. *Emerg Med J*. 2004; 21: 606–13. doi: 10.1136/emj.2004.017830
- Sazhin AV, Kirienko AI, Kurtser MA., et al. Acute appendicitis during pregnancy. *Pirogov Russian Journal*

- of Surgery*. 2019; 1: 70–77. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia201901170
- Сажин А. В., Кириенко А. И., Курцер М. А., и др. Острый аппендицит у беременных. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019; 1: 70–77.
18. Guide to extragenital pathology in pregnant women. M. M. Shekhtman; 6th edition revised and added. M.: Triada-X, 2013. – 896 p. (In Russ.)
Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных /М.М. Шехтман; изд. 6-е изд. перераб. и доп. // М.: Триада-Х, 2013. – 896 с.
 19. Idowu B M, Onigbinde S O, Ebie I U, Adeyemi M T. Gallbladder diseases in pregnancy: Sonographic findings in an indigenous African population. *J Ultrason*. 2019; 19: 269–75. doi: 10.15557/JoU.2019.0040
 20. Westbrook R H., Dusheiko G, Williamson C. Liver disease in pregnant women. *Journal of Hepatology. Russian edition*. 2016; 2(64): 993–945. (In Russ.). doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.030
 21. Khvorostukhina N.F., Salov I. A., Novichkov D. A. Acute pancreatitis of pregnant women. *Clinical medicine*. 2015; 93(2): 61–66. (In Russ.)
Хворостухина Н. Ф., Салов И. А., Новичков Д. А. Острый панкреатит беременных. *Клин. мед.* 2015; 93(2): 61–66.
 22. Guo G, Yang Z, Guo J, et al. Hepatic infarction induced by HELLP-syndrome: a case report and review of the literature. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018; 18: 191–5. doi: 10.1186/s12884-018-1799-9
 23. Khan F, Rowe I, Martin B, et al. Outcomes of pregnancy in patients with known Budd-Chiari syndrome. *World J Hepatol*. 2017; 9(21): 945–52. doi: 10.4254/wjh.v9.i21.945
 24. Alekberzade A.V., Lipnitsky E. M. Acute appendicitis. Study guide. M.: FGBOU VO 1 Moscow State University Sechenov named, 2017. (in Russ.)
Алекберзаде А. В., Липницкий Е. М. Острый аппендицит. Учебно-методическое пособие. //М.: ФГБОУ ВО 1 МГУ им. И. М. Сеченова, 2017.
 25. Di Saverio, Podda M, De Simone Bet, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES. Jerusalem guidelines. *World J of Emergency Surgery*. 2020; 15(1): 27. doi: 10.1186/s13017-020-00306-3
 26. Rychagov G P, Amelchenya O A, Peresada O A, et al. Modern issues of diagnosis and treatment of acute appendicitis in pregnant women. *Surgery news*. 2011; 19(5): 23–31. (In Russ.)
Рычагов Г. П., Амелчяня О. А., Пересада О. А., и др. Современные вопросы диагностики и лечения острого аппендицита у беременных. *Новости хирургии*. 2011; 19(5): 23–31.
 27. Clinical guidelines. Acute appendicitis in adults. Russian Society of Surgeons, Russian Society of Endoscopic Surgeons, 2020. ID: KR325. (In Russ.)
Клинические рекомендации Острый аппендицит у взрослых. Российское общество хирургов, Российское общество эндоскопических хирургов, 2020. ID: КР325.
 28. Piccioni A, Santoro MC, de Cunzio T, et al. Presepsin as Early Marker of Sepsis in Emergency Department: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021. Jul 29; 57(8): 770. doi: 10.3390/medicina57080770.
 29. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, parturient women and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Guidelines, version 5 (28.12.2021). (In Russ.)
Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации, 4 версия (05.07.2021).
 30. Argunova I. A. Myelocytic Leukemoid Reaction in a Pregnant Woman with Remission of Acute Lymphoblastic Leukemia: is it Sepsis, Relapse or Specific Feature of Gestation? *Difficult patient*. 2020; 18(8–9): 39–43. (In Russ.). doi: 10.24411/2074-1995-2020-10059
Аргунова И. А. Миелоидная реакция у беременной с ремиссией острого лимфобластного лейкоза: сепсис, рецидив или особенность гестации? Трудный пациент. *Гинекология*. 2020; 18(8–9): 39–43. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10059
 31. Lelevich S. V. Clinical and laboratory features of pregnancy: educational and methodological manual for students of medical, pediatric faculties and doctor. Grodno: GrGMU, 2010. 52 p. (In Russ.)
Лелевич С. В. Клиническо-лабораторные особенности периода беременности: учебно-методическое пособие // Гродно: ГрГМУ, 2010. – 52 с.
 32. Klajnbard A, Szecsi P B, Colov N P, et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48(2): 237–48. doi:10.1515/CCLM.2010.033.
 33. Hematology: a guide for physicians. Edited by N.N. Mamaev. – 3rd edition revised and added. SPb.: SpetsLit, 2019. 639 p. (In Russ.)
Гематология: руководство для врачей / Под ред. Н. Н. Мамаева. – 3-е изд. перераб. и доп. // СПб.: СпецЛит, 2019. – 639 с.
 34. Andreeva E. A. To cure or not to cure? Will a Rapid CRP Test Help a general practitioner? *Biochimik*. 2019; 9: 3–7. (In Russ.)
Андреева Е. А. Лечить или не лечить? Поможет ли экспресс-тест на СРБ врачу общей практики? *Биохимик*. 2019; 9: 3–7.
 35. Ershov A.V. C-reactive protein in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*. 2019; 21(3): 15–19. (In Russ.)
Ершов А. В. С-реактивный белок в диагностике внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2019; 21(3): 15–19.
 36. Reddy S.B., Kelleher M., Bokhari S. A.J., et al. A highly sensitive and specific combined clinical and sonographic score to diagnose appendicitis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017; 83: 643–9. doi: 10.1097/TA.0000000000001551.
 37. Ultrasonography in the diagnosis of acute appendicitis. Monograph. (In Russ.) Available at: <http://sonomir.files.wordpress.com/2009/09/14.pdf> (access 2008/10/23)
Ультразвуковая диагностика острого аппендицита. Монография. <http://sonomir.files.wordpress.com/2009/09/14.pdf>
 38. Argunova I. A. Drug-Induced Liver Injuries as a Complication of Therapy Gestagens for Miscarriage. *Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2021; 17(28): 24–28. (In Russ.). doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-28-24-28
Аргунова И. А. Лекарственные поражения печени как осложнение терапии гестагенами при невынашивании беременности. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2021; 17(28): 17–28. Doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-28-24-28
 39. Masselli G., Derme M., Laghi F., et al. Evaluating the Acute Abdomen in the Pregnant Patient. *Radiologic*

- Clinics of North America*. 2015; Nov 53(6): 1309–25. doi: 10.1016/j.rcl.2015.06.013.
40. Spalluto LB, Woodfield CA, DeBenedictis CM., et al. MR Imaging Evaluation of Abdominal Pain during Pregnancy: Appendicitis and Other Nonobstetric Causes. *RadioGraphics*. 2002; 22: 563–82. doi: 10.1148/rg.322115057
 41. Clinical guidelines of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Intrahepatic cholestasis in pregnancy. 2020. KR289. (In Russ.)
Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. Внутривенный холестаз при беременности. 2020. КР89.
 42. Tremblay E, Therasse E, Thomassin-Naggara I., et al. Quality Initiatives. Guidelines for Use of Medical Imaging during Pregnancy and Lactation. *RadioGraphics*. 2012; 32: 897–911. doi: 10.1148/rg.323115120
 43. ACR Guidance Document on MR safe practices. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 37(3): 501–30. doi: 10.1002/jmri.24011
 44. ACR Manual on MR Safety. Version 1.0. ACR Committee on MR Safety. 2020. <http://www.acr.org/Clinical-Resources/Radiology-Safety/MR-Safety>
 45. Shah V, Murphy A. Abdominal pain in pregnancy protocol (MRI). Reference article, Radiopaedia.org. <http://radiopaedia.org/articles/88103>
 46. Pullen L. C. Gadolinium Contrast MRIs Should Be Avoided During Pregnancy. 2016. September 08. <http://www.medscape.com/viewarticle/868542>
 47. Jaffe T., Thompson W. M. Large-Bowel Obstruction in the Adult: Classic Radiographic and CT Findings, Etiology, and Mimics. *Radiology*. 2015; 275(3): 651–63. doi: 10.1148/radiol.2015140916
 48. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 12.11.2021 No. 1051n “On approval of the Procedure for giving informed voluntary consent to medical intervention and refusal of medical intervention, forms of informed voluntary consent to medical intervention and forms of refusal of medical intervention”. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111250019?index=7&rangeSize=1> (In Russ.)
Приказ Минздрава РФ от 12.11.2021 № 1051н «Об утверждении Порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства, формы информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и формы отказа от медицинского вмешательства». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111250019?index=7&rangeSize=1>
 49. Khvorostukhina N.F., Salov I. A., Rogozhina I. E., Stolyarova U. V. Risk factors of intestinal obstruction in pregnancy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012; 8(3): 723–728. (In Russ.)
Хворостухина Н. Ф., Салов И. А., Рогожина И. Е., Столярова У. В. Факторы риска кишечной непроходимости у беременных. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8(3): 723–728.
 50. Ushkalova E., Tkacheva O., Chukhareva N., Bevz A. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and non-narcotic analgesics during pregnancy and lactation. *Doctor*. 2010; 8: 10–12. (In Russ.)
Ушкалова Е., Ткачева О., Чухарева Н., Бевз А. Безопасность НПВС и ненаркотических анальгетиков в период беременности и лактации. *Врач*. 2010; 8: 10–12.
 51. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Use of Gastrointestinal Medications in Pregnancy. *Gastroenterol*. 2006; 131: 283–311. [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(06\)00865-1/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(06)00865-1/fulltext) doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.049
 52. Medicinal reference book GEOTAR on-line. <http://www.lseotar.ru/> (In Russ.)
Лекарственный справочник ГЭОТАР он-лайн. <http://www.lseotar.ru/>
 53. Order of the Ministry of Health dated of October, 20.10.2020 N 1130n “On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile of” obstetrics and gynecology “. <http://base.garant.ru/74840123/>
Приказ Минздрава от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». <http://base.garant.ru/74840123/>
 54. Stryuk R.I., Bunin Yu. A. Guryeva V. M., et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. 2018. National guidelines. *Russ J Cardiol*. 2018; 3(155): 91–134. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134
Стрюк Р. И., Бунин Ю. А. Гурьева В. М., и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 3(155): 91–134. doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134
 55. Volskaya E. Narrow boundaries of freedom: the use of drugs outside the instructions. *Remedium*. 2017; 7–8: 6–10. (In Russ.). doi: 10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10
Вольская Е. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции. *Ремедиум*. 2017; 7–8: 6–10. doi: 10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10
 56. Tsygankova O.V., Batluk T. I., Latyntseva L. D., et al. Legal and Medical Aspects of Off-Label Medication Use. Point of View. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019; 15(1): 130–134. (In Russ.). doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134.
Цыганкова О. В., Батлук Т. И., Латынцева Л. Д., и др. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019; 15(1): 130–134. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134
 57. State Register of Medicines (grls.rosminzdrav.ru) <http://grls.pharm-portal.ru/grls> (In Russ.)
Государственный реестр лекарственных средств (grls.rosminzdrav.ru) <http://grls.pharm-portal.ru/grls>
 58. Abdominal pain and visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. Roman criteria IV and clinical practice. Ardatkaya M. D., Topchiy T. B. Moscow: Prima-Print, 2017. – 63 p. ISBN 978-5-9907557-9-6. (In Russ.)
Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV и клиническая практика /Ардатская М. Д., Топчий Т. Б. //М.: Прима-Принт, 2017. – 63 с. ISBN 978-5-9907557-9-6.

59. Instructions for medical use of the drug Trimebat, LSR-005534/07-281207 (In Russ.)
Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат, ЛСП-005534/07-281207
60. Qahtani N Al, Hajeri F Al. The effect of hyoscine butylbromide in shortening the first stage of labor: A double blind, randomized, controlled, clinical trial. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2011; 7:495–500. doi:10.2147/TCRM.S16415.
61. Krasilnikova A.K., Borzova N. Yu., Panova I. A., Malyshkina D. A. Experience of using methocinium iodide in pregnant women. *Obstetrics and gynecology*. 2019; 6: 146–150. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2019.
Красильникова А. К., Борзова Н. Ю., Панова И. А., Малышкина Д. А. Опыт применения метоциния йодида у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2019; 6: 146–150. doi: 10.18565/aig.2019.
62. Tabeeva G. R. Difficult simple analgesics, or what you need to remember when choosing an analgesic. *Russian Medical Journal*. 2013; 21(10): 470–475. (In Russ.)
Табеева Г. Р. Непростые простые анальгетики, или о чем надо помнить при выборе анальгетика. *РМЖ*. 2013; 21(10): 470–475.
63. Garbis H., Elefant E., Diav-Citrin O., et al. Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H₂-blockers. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services. *Reprod. Toxicol*. 2005; 19(4): 453–8. doi: 10.1016/j.reprotox.2004.09.002
64. Mahadevan U., Robinson C., Bernasko N., et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology*. 2019; 156: 1508–24. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.022
65. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017; 769–84. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx009