

УДК 615.2/.3.03:618.3]015.4

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ НАЗНАЧАЕМЫХ БЕРЕМЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В. В. Скрябина

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF UNFAVORABLE PERINATAL OUTCOMES AND EFFECT OF DRUGS ADMINISTERED TO PREGNANT WOMEN

V. V. Skryabina

Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Выявить наиболее значимые факторы, влияющие на развитие неблагоприятных исходов гестации для плода, и оценить эффективность назначаемых беременным лекарственных средств для их профилактики.

Материалы и методы. На основании ретроспективного анализа медицинских документов 34 женщин с физиологическим и 255 пациенток с осложненным течением гестации проанализированы факторы риска развития неблагоприятных исходов беременности для плода и новорожденного (перинатальной смертности, формирования ВПР и гипоксии при рождении) и влияние на их развитие назначаемых обследованным лекарственных средств.

Результаты. Среди факторов, увеличивающих риск развития неблагоприятных исходов гестации для плода и новорожденного, наиболее значимыми и рано выявляемыми оказались хронические соматические, гинекологические и выявленные при беременности инфекционно-воспалительные заболевания. Из традиционно назначаемых беременным лекарственных средств наиболее заметное положительное влияние на перинатальные исходы было связано с использованием препаратов для санации влагалища, иммуномодуляторов, дезагрегантов и актовегина (парацетамом). Раннее назначение любых разрешенных при беременности лекарственных средств заметно снижало риск перинатальной смертности и гипоксии у новорожденного.

Выводы. У обследованных наиболее значимыми и рано выявляемыми факторами риска развития неблагоприятных исходов беременности для плода и новорожденного являются хронические инфекционно-воспалительные заболевания, диагностированные до и при беременности. Снижение риска неблагоприятных перинатальных исходов связано с назначением препаратов для санации влагалища, иммуномодуляторов, дезагрегантов и актовегина (парацетама), а также с ранним началом проведения лечебных и профилактических мероприятий.

Ключевые слова. Факторы риска развития неблагоприятных исходов беременности для плода и новорожденного, перинатальная смертность, врожденные пороки развития у плода, гипоксия новорожденного, фармакотерапия при беременности.

© Скрябина В. В., 2014

e-mail: skryabina-vv@mail.ru

тел. 8 (912) 986 37 93

[Скрябина В. В. (контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС].

Aim. To reveal the most significant factors influencing development of unfavorable perinatal outcomes and to assess the efficiency of drugs administered to pregnant women for their prevention.

Materials and methods. On the basis of retrospective analysis of medical documents belonging to 34 women with physiological and 255 patients with complicated course of gestation, risk factors for development of unfavorable fetal and newborn outcomes (perinatal mortality, congenital malformation and hypoxia at birth) and effect of drugs administered to pregnant women were analyzed.

Results. Among the factors increasing the risk for development of unfavorable fetal and newborn gestation outcomes, the most significant and early detected ones were chronic somatic, gynecological as well infectious and inflammatory diseases revealed during pregnancy. Out of traditionally administered to pregnant women drugs, the most evident positive effect on perinatal outcomes was connected with use of drugs for vaginal sanitation, immunomodulators, disaggregants and actovegin (pyracetam). Early administration of any drugs permitted in pregnancy notably decreased the risk for newborn perinatal mortality and hypoxia.

Conclusions. Among the examined patients, the most significant and early detected risk factors for development of unfavorable fetal and newborn outcomes are chronic infectious-inflammatory diseases diagnosed before and during pregnancy. Decrease in risk for unfavorable perinatal outcomes is connected with administration of drugs for vaginal sanitation, immunomodulators, disaggregants and activegin (pyracetam) as well as early onset of therapeutic and preventive measures.

Key words. Risk factors for development of unfavorable fetal and newborn gestation outcomes, perinatal mortality, congenital fetal malformation, newborn hypoxia, pharmacotherapy in pregnancy.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных задач современного акушерства является снижение показателей перинатальной и младенческой смертности. Анализ случаев неблагоприятных исходов беременности для плода показывает, что в 39,7–50,0 % их причинами являются осложнения и состояния, возникающие во время беременности и родов, – асфиксия (412,5 на 100 тыс. родившихся живыми и мертвыми), дыхательные нарушения (107,8) и врожденные аномалии (71,4) [4]. С другой стороны, отечественные авторы отмечают неуклонный рост и широкую распространенность (до 67 %) у россиянок инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний, с которыми связано увеличение числа самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек, хориоамнионитов и случаев перинатальных потерь, а также формирование ВПР у детей [1, 2, 5, 10].

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют общепринятые подходы к профилактике неблагоприятных исходов беремен-

ности для плода и новорожденного. Достаточно распространенным является мнение об опасности назначения лекарственных средств этой категории пациенток, особенно в первом триместре, из-за возможно неблагоприятного действия их на плод. С другой стороны, для отдельных категорий пациенток доказана польза именно от раннего начала профилактических и лечебных мероприятий. Так, для пациенток с привычной потерей беременности (ППБ) показана эффективность раннего назначения гестагенов, которые снижают риск невынашивания и рождения маловесного ребёнка [9, 11]. Однако отмечено, что использование этих препаратов достоверно не уменьшает перинатальную смертность и неонатальную заболеваемость и даже незначительно увеличивает «нежелательные явления – аномалии развития у плода и смерть новорожденного» [11]. Поэтому подчеркнута необходимость «более основательного изучения потенциальных отрицательных эффектов пролонгирования беременности с помощью прогестерона», особенно в случаях, когда преждевременные роды спровоцированы инфекцией.

Кроме этого, доказана эффективность профилактического назначения фолиевой кислоты, которая позволяет уменьшить риски не только нарушения формирования нервной трубки, но и врожденных пороков сердца у ребенка; антибиотиков во втором, третьем триместрах беременности – они уменьшают риск дородового излития вод, рождения ребенка с низкой массой тела и послеродового эндометрита и иммуномодуляторов в ранние сроки (иммуноглобулина при острой ЦМВ) [7, 10, 15]. Отмечено положительное влияние использования поливитаминных мультиминеральных комплексов, что способствует снижению плодовых потерь и ранней младенческой смертности и особенно выражено у женщин с дефицитом питания [16]. Показано протективное действие сернокислой магнезии (она уменьшает риск развития ДЦП, двигательных нарушений у детей и перинатальной смертности) и таблетированного назначения препаратов магния «Магне В6» (снижает число случаев невынашивания беременности) [9, 13, 14]. Некоторыми авторами высказано мнение о том, что в странах с «ограниченными ресурсами» основное негативное влияние на течение беременности оказывают «инфекции нижних отделов полового тракта и иммунодефициты», поэтому в таких странах наибольший профилактический эффект может быть получен от назначения антибиотиков и иммуномодуляторов. Поэтому интересным, на наш взгляд, представлялось проанализировать, какие (доступные для анализа) факторы в большей степени увеличивают риск развития неблагоприятных исходов беременности для плода у россиянок и как меняют риски их развития назначаемые пациенткам лекарственные средства.

Цель работы – выявить наиболее значимые факторы, влияющие на развитие неблагоприятных исходов гестации для плода, и оценить эффективность назначаемых беременным лекарственных средств для их профилактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании ретроспективного анализа историй родов и амбулаторных карт, отобранных методом случайной выборки (отбирали каждую вторую историю), у обследованных с физиологическим течением гестации (34 случая), больных с угрожающим выкидышем в первом триместре, получивших в качестве лечения препараты магния и спазмолитики (36 случаев), с угрозой прерывания во втором, третьем триместрах (51), с диагностированной фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) (51), у родивших детей с различными фетопатиями и врожденными пороками развития (ВПР) (33), с клиническими проявлениями преэклампсии (51) и перинатальными потерями (33) проведена оценка относительных рисков (ОР) развития неблагоприятных исходов беременности для плода и новорожденного (перинатальной смертности, формирования ВПР и гипоксии при рождении) и рассчитано изменение рисков их развития с учетом назначаемых при беременности лекарственных средств.

Обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерных программ Exell 2003, Statistika 6 и StatSoft Inc. (США). ОР развития анализируемых осложнений вычисляли по методу В. Woolf, в случаях нулевых значений одного из показателей использовали поправку Haldane для малых чисел. Статистическую достоверность отличия ОР от 1 (p) определяли по точному двустороннему критерию Фишера для четырехполосных таблиц. Для оценки эффективности медикаментозного воздействия вычисляли абсолютный риск в основной и контрольной группах, ОР развития анализируемых осложнений, стандартную ошибку ОР и 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вначале для получения «нормативных показателей» по результатам обследования здоровых беременных (I группа) был вычислен 95%-ный ДИ для анализируемых факторов риска. В дальнейшем при оценке ОР развития основных осложнений беременности принимали во внимание для качественных показателей верхнюю границу 95%-ного ДИ анализируемого фактора риска обследованных I группы (табл. 1), а для количественных – отклонения в обе стороны от показателей 95%-ного ДИ I группы. Для отдельных

факторов риска, кроме того, учитывали только повышение или только снижение количественных показателей, если при проведении такого анализа выявляли другое влияние анализируемого фактора риска на течение беременности.

При проведении балльной оценки факторов пренатального риска в первом триместре у пациенток из групп с осложненным течением гестации оценок выше 25 баллов, характеризующих высокий риск неблагоприятных исходов беременности, получено не было [4]. Попытка прогнозирования неблагоприятных исходов гестации для плода на основании

Таблица 1

Сравнительные показатели здоровых беременных, использовавшиеся для оценки ОР

Анализируемый показатель	95%-ный ДИ
<i>Данные анамнеза</i>	
Число соматических инфекционно-воспалительных заболеваний	1,86–2,45
Число гинекологических инфекционно-воспалительных заболеваний	0,64–1,29
Число диагностированных в анамнезе вульвовагинитов	0,02–0,44
Число диагностированных в анамнезе цервицитов	0,31–0,67
Число диагностированных в анамнезе эндометритов	0,14–0,47
Количество медицинских аборт	0,22–0,75
Количество самопроизвольных выкидышей	0,03–0,09
Количество неразвивающихся беременностей	0,02–0,35
Показатель балльной оценки факторов пренатального риска	5,13–6,93
<i>Данные клинических и лабораторных методов обследования</i>	
ИМТ, кг/м ²	19,60–21,89
АД систолическое, мм рт. ст.	102,97–109,16
АД диастолическое, мм рт. ст.	64,91–69,94
Число случаев диагностированного при беременности вульвовагинита	0,12–0,56
ЛИИ, усл. ед.	0,69–0,98
Фибриноген, г/л	3,57–4,40
АФП, Мом	1,12–1,52
ХГЧ, Мом	0,42–2,37
Титры антител к ЦМВ, МЕ д/мл	0,77–4,49
Титры антител к ВПГ	1:100,65–1:189,19
Титры антител к краснухе, МЕ д/мл	36,93–135,29
ИА антител к ЦМВ, %	60,64–79,36
ИА антител к ВПГ, %	83,44–96,05
ИА антител к краснухе, %	69,39–88,78
<i>Показатели ДМ (СДО)</i>	
МА правая	1,70–1,97
МА левая	1,66–1,90
Артерия пуповины № 1	2,46–2,88
Артерия пуповины № 2	2,46–2,83
Среднемозговая артерия плода	4,31–5,25
Аорта плода	4,87–5,93

сравнения баллов, полученных у здоровых беременных, с результатами в группах наблюдений показала, что превышение показателя I группы в ранние сроки беременности не уве-

личивает ОР развития неблагоприятных перинатальных исходов (табл. 2).

В развитии гипоксии у новорожденного (табл. 2) наиболее значимыми оказались

Таблица 2

Факторы риска развития неблагоприятных исходов беременности для плода

Параметр	χ^2	<i>p</i>	95%-ный ДИ
<i>Гипоксия у новорожденного</i>			
Данные ДМ (СДО): артерия пуповины № 1 > 2,88	17,46	0,00001	13,32–21,60
Данные ДМ (СДО): маточная артерия левая > 1,90	15,48	0,0001	6,32–24,64
Бактериурия	15,18	0,0001	8,74–21,62
Уровень фибриногена в крови > 4,40 г/л	10,62	0,001	5,68–15,56
Два инфекционно-воспалительных соматических заболевания и более	10,18	0,01	1,48–18,88
69,38 < ИА антител к краснухе, % > 88,77	10,13	0,001	4,58–15,68
Неспецифический вульвовагинит в анамнезе	9,89	0,01	1,62–18,16
Диагностированная угроза прерывания в 1-м триместре	9,33	0,01	1,78–16,88
0,77 < титры антител к ЦМВ, МЕд/мл > 4,49	7,73	0,01	1,62–16,84
Данные ДМ (СДО): МА левая > 1,90	5,85	0,01	2,06–9,64
83,44 < ИА антител к ВПГ, % > 96,05	5,02	0,02	1,88–8,16
0,5 < ХГЧ > 2,5 Мом	4,91	0,02	2,89–6,93
Диагностированная при беременности ФПН	4,43	0,03	1,19–3,24
Одно инфекционно-воспалительное гинекологическое заболевание и более	4,09	0,04	1,19–2,90
Эндометрит в анамнезе	4,09	0,04	1,19–2,90
Данные ДМ (СДО): маточная артерия правая > 1,97	3,52	0,06	0,99–2,53
Диагностированный при беременности вульвовагинит	3,20	0,03	1,19–2,01
Данные ДМ (СДО): артерия пуповины № 2 > 2,83	2,45	0,11	0,93–3,93
<i>Перинатальная смертность</i>			
Бактериурия	5,54	0,01	1,06–8,92
60,64 < ИА антител к ЦМВ, % > 79,36	5,19	0,02	2,06–8,32
Диагностированный при беременности вульвовагинит	4,95	0,02	1,63–8,23
Данные ДМ (СДО): артерия пуповины № 2 > 2,83	4,39	0,03	2,01–6,77
Одно инфекционно-воспалительное гинекологическое заболевание и более	3,86	0,04	1,35–6,37
Цервицит в анамнезе	3,86	0,04	1,35–6,37
Данные ДМ (СДО): артерия пуповины № 1 > 2,88	3,80	0,05	1,55–5,35
Диагностированная угроза прерывания во 2, 3-м триместрах	3,02	0,08	0,98–2,06
0,5 < ХГЧ > 2,5 Мом	1,01	0,31	0,67–1,35
Бальная оценка пренатальных факторов риска	0,58	0,44	0,25–0,91
<i>ВПП у плода</i>			
Высев мика-, уреоплазмы в концентрации более 10 ⁴ КОЕ/мл	22,46	0,0001	7,99–36,94
Бактериурия	8,94	0,01	1,78–16,10
0,77 < титры антител к ЦМВ, МЕд/мл > 4,49	5,84	0,001	2,06–9,62
1:100,65 < титры антител к ВПГ > 1:189,19	6,49	0,01	1,62–11,36
19,60 < ИМТ, кг/м ² > 21,88	6,43	0,01	1,52–11,34
Любые неудачные исходы беременности в анамнезе	4,64	0,03	1,19–8,09
Фибриноген > 4,40 г/л	4,39	0,03	2,01–6,77
Диагностированная угроза прерывания в 1-м триместре	3,28	0,07	1,55–5,01
Цервицит в анамнезе	3,21	0,07	0,89–5,53
АФП > 2,5 Мом	0,80	0,37	0,41–1,19
Бальная оценка пренатальных факторов риска	0,22	0,64	0,03–0,41

данные ДМ – увеличивало риск развития этого осложнения родов повышение систолического отношения (СДО) в артериях пуповины (ОР 17,46; 95%-ный ДИ 13,32–21,60) и в маточной артерии (ОР 15,48; 95%-ный ДИ 6,32–24,64); бактериурия (ОР 15,18; 95%-ный ДИ 8,74–21,62); повышение уровня фибриногена в крови (ОР 10,62; 95%-ный ДИ 5,68–15,56). Увеличивали ОР гипоксии при рождении, особенности анамнеза – наличие трех и более любых соматических заболеваний (ОР 10,18; 95%-ный ДИ 1,48–18,88), двух и более любых инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний (ОР 4,09; 95%-ный ДИ 1,19–5,88), диагностированные до беременности неспецифический вульвовагинит (ОР 9,89; 95%-ный ДИ 1,62–18,16) и эндометрит (ОР 4,09; 95%-ный ДИ 1,19–2,90). Кроме того, риск развития этого осложнения увеличивали изменения в показателях, характеризующих состояние противовирусного иммунитета, – отклонения в титрах антител к ЦМВ (ОР 7,73; 95%-ный ДИ 1,62–16,84) и ИА антител к краснухе (ОР 10,13; 95%-ный ДИ 4,58–15,68) и к ВПГ (ОР 5,02; 95%-ный ДИ 1,88–8,16), а также осложнения анализируемой беременности, диагностированные по совокупности клинических и аппаратных методов обследования, угроза прерывания в 1-м триместре (ОР 9,33; 95%-ный ДИ 1,78–16,88) и ФПН (ОР 4,43; 95%-ный ДИ 1,19–3,24). Значимыми оказались и отклонения в уровнях ХГЧ (ОР 4,91; 95%-ный ДИ 2,89–6,93).

Риск перинатальной смертности увеличивали выявленные при беременности вульвовагинит (ОР 4,95; 95%-ный ДИ 1,63–8,23), угроза прерывания во 2, 3-м триместрах (ОР 3,02; 95%-ный ДИ 0,98–2,06), бактериурия (ОР 5,54; 95%-ный ДИ 1,06–8,92), изменения в ИА антител к ЦМВ (ОР 5,19; 95%-ный ДИ 2,06–8,32) и данных ДМ – увеличение СДО в артериях пуповины (ОР 4,39; 95%-ный ДИ 2,01–6,77 и ОР 3,80; 95%-ный ДИ 1,55–5,35).

Риск формирования ВПР у плода повышался у беременных с диагностирован-

ной угрозой прерывания в ранние сроки (ОР 3,28; 95%-ный ДИ 1,55–5,01), с отклонениями ИМТ от нормативных показателей (ОР 6,43; 95%-ный ДИ 1,52–11,34), с высеянными мика- и уреаплазмами в диагностически значимых титрах (ОР 22,46; 95%-ный ДИ 7,99–36,94), бактериурией (ОР 8,94; 95%-ный ДИ 1,78–16,10), отклонениями в титрах антител к ЦМВ (ОР 4,49; 95%-ный ДИ 2,06–9,62) и ВПГ (ОР 6,49; 95%-ный ДИ 1,62–11,36), увеличением уровня фибриногена в крови (ОР 4,39; 95%-ный ДИ 2,01–6,77). Кроме того – с любыми неудачными исходами предыдущих беременностей (ОР 4,64; 95%-ный ДИ 1,19–8,09) и цервицитом в анамнезе (ОР 3,21; 95%-ный ДИ 0,89–5,53).

При анализе влияния назначаемых беременным лекарственных средств на риски развития неблагоприятных исходов беременности для плода оказалось (табл. 3), что одними из наиболее эффективных были различные препараты для санации влагалища – они уменьшали риск формирования ВПР у плода (ОР 0,36; 95%-ный ДИ 0,18–0,71), перинатальной смертности (ОР 0,47; 95%-ный ДИ 0,20–1,12) и гипоксии у новорожденного (ОР 0,67; 95%-ный ДИ 0,41–1,10), и иммуномодуляторы (иммунал, деринат, виферон) – снижали риск гипоксии у ребенка (ОР 0,56; 95%-ный ДИ 0,27–1,17), а у некоторых больных – и перинатальной смертности (ОР 0,68; 95%-ный ДИ 0,25–1,87).

У ряда препаратов, судя по показателю ОР, отмечался протективный эффект, но были достаточно широкие ДИ, что могло отражать неоднозначность их клинической эффективности. Такие особенности обнаружены у ацетилсалициловой кислоты (пирасетама) – его назначение некоторым пациенткам уменьшало риск перинатальной смертности (ОР 0,86; 95%-ный ДИ 0,27–2,69), гипоксии при рождении (ОР 0,75; 95%-ный ДИ 0,34–1,57) и ВПР у плода (ОР 0,89; 95%-ный ДИ 0,41–1,93); у проведенной в первом триместре инфузионной терапии – она снижала относительный риск перинаталь-

Таблица 3

**Влияние времени начала и назначаемых беременным лекарственных средств на ОР
развития неблагоприятных исходов беременности для плода**

Параметр	Абсолютный риск		Относительный риск	Стандартная ошибка относительного риска	95%-ный ДИ
	в основной группе	в контрольной группе			
<i>Перинатальная гипоксия</i>					
Инфузионная терапия в первом триместре	0,05	0,26	0,18	0,98	0,02–1,28
Иммуномодуляторы	0,13	0,24	0,56	0,37	0,27–1,17
Препараты для санации влагалища	0,18	0,27	0,67	0,25	0,41–1,10
Актовегин, пирацетам	0,17	0,23	0,75	0,39	0,34–1,57
Дезагреганты	0,20	0,23	0,87	0,26	0,51–1,48
Магне В ₆	0,24	0,21	1,15	0,22	0,74–1,78
Антибиотики	0,31	0,20	1,55	0,22	0,99–2,42
Спазмолитики	0,29	0,17	1,65	0,22	1,06–2,58
Гестагены	0,44	0,19	2,29	0,22	1,47–3,56
Витамины, фолиевая кислота	0,33	0,09	3,44	0,29	1,92–6,18
<i>Перинатальная смертность</i>					
Инфузионная терапия в первом триместре	0,05	0,14	0,37	0,98	0,05–2,57
Препараты для санации влагалища	0,06	0,13	0,47	0,44	0,20–1,12
Иммуномодуляторы	0,07	0,11	0,68	0,51	0,25–1,87
Дезагреганты	0,11	0,16	0,71	0,38	0,33–1,52
Актовегин, пирацетам	0,09	0,10	0,86	0,58	0,27–2,69
Спазмолитики	0,11	0,10	1,11	0,35	0,56–2,22
Антибиотики	0,17	0,10	1,69	0,33	0,88–3,23
Магне В ₆	0,19	0,11	1,71	0,28	0,97–3,02
Витамины, фолиевая кислота	0,14	0,06	2,32	0,39	1,07–5,03
Гестагены	0,23	0,09	2,60	0,35	1,29–5,25
<i>ВПР у плода</i>					
Препараты для санации влагалища	0,09	0,26	0,36	0,34	0,18–0,71
Актовегин, пирацетам	0,17	0,19	0,89	0,39	0,41–1,93
Спазмолитики	0,19	0,19	0,99	0,24	0,61–1,60
Магне В ₆	0,21	0,18	1,12	0,24	0,69–1,83
Иммуномодуляторы	0,21	0,19	1,13	0,30	0,63–2,05
Дезагреганты	0,23	0,21	1,18	0,35	0,63–1,65
Антибиотики	0,26	0,17	1,55	0,25	0,94–2,54
Инфузионная терапия в первом триместре	0,31	0,19	1,58	0,36	0,77–3,23
Гестагены	0,28	0,17	1,63	0,29	0,92–2,88
Витамины, фолиевая кислота	0,23	0,14	1,64	0,26	0,98–2,75
<i>Начало лечения в первом триместре</i>					
Перинатальная смертность	0,03	0,16	0,18	0,52	0,06–0,52
Перинатальная гипоксия	0,11	0,32	0,36	0,27	0,21–0,62
ВПР у плода	0,15	0,24	0,61	0,25	0,37–1,02
<i>Начало лечения со второго, третьего триместров</i>					
ВПР у плода	0,18	0,22	0,80	0,24	0,49–1,30
Перинатальная смертность	0,11	0,10	1,06	0,35	0,52–2,14
Перинатальная гипоксия	0,26	0,16	1,63	0,25	0,99–2,66

ной гипоксии (ОР 0,98; 95%-ный ДИ 0,02–1,28) и перинатальной смертности (ОР 0,37; 95%-ный ДИ 0,05–2,57); дезагреганов – они уменьшали риск перинатальной смертности (ОР 0,71; 95%-ный ДИ 0,33–1,52) и гипоксии у новорожденного (ОР 0,87; 95%-ный ДИ 0,51–1,48).

Малоэффективным на анализируемой выборке оказалось назначение спазмолитиков и препаратов магния (Магне В₆), кроме того, использование препаратов магния сопутствовало увеличению ОР перинатальной смертности (ОР 1,71; 95%-ный ДИ 0,97–3,02). Назначение антибиотиков ассоциировалось с увеличением ОР гипоксии у новорожденного (ОР 1,55; 95%-ный ДИ 0,99–2,42), формированием ВПР у плода (ОР 1,55; 95%-ный ДИ 0,94–2,54) и перинатальной смертностью (ОР 1,69; 95%-ный ДИ 0,88–3,23); гестагенов – с увеличением рисков формирования ВПР у плода (ОР 1,63; 95%-ный ДИ 0,92–2,88), развитием гипоксии у новорожденного (ОР 2,29; 95%-ный ДИ 1,47–3,56) и перинатальной смертностью (ОР 2,60; 95%-ный ДИ 1,29–5,25); назначение витаминов и фолиевой кислоты – с ростом ОР формирования ВПР у плода (ОР 1,64; 95%-ный ДИ 0,98–2,75), перинатальной смертности (ОР 2,32; 95%-ный ДИ 1,07–5,03) и гипоксии (ОР 3,44; 95%-ный ДИ 1,92–6,18).

Анализ эффективности проводимого лечения в зависимости от срока беременности показал, что раннее назначение лекарственных средств – с первого триместра (табл. 3) – снижает риск перинатальной смертности (ОР 0,18; 95%-ный ДИ 0,06–0,52) и гипоксии у новорожденного (ОР 0,36; 95%-ный ДИ 0,21–0,62). Позднее начало терапии – со второго, третьего триместров увеличивает ОР развития гипоксии (ОР 1,63; 95%-ный ДИ 0,99–2,66), а у некоторых беременных – и перинатальной смертности (ОР 1,06; 95%-ный ДИ 0,52–2,14).

Таким образом, оценка факторов риска развития неблагоприятных исходов беременности для плода и новорожденного по-

казала, что у обследованных наиболее значимыми и рано выявляемыми факторами являются хронические соматические, гинекологические и выявленные при беременности инфекционно-воспалительные заболевания, а также отклонения от нормативных показателей титров антител и индексов avidности антител к вирусным инфекциям. Оценка эффективности традиционно назначаемых беременным лекарственных средств обнаружила положительное влияние на перинатальные исходы от назначения препаратов для санации влагалища, иммуномодуляторов, дезагрегантов и актовегина (парацетама) и установила, что назначение любых разрешенных при беременности лекарственных средств с первого триместра снижает риск перинатальной смертности и гипоксии у новорожденного. Отмеченное на фоне использования витаминов, гестагенов и антибиотиков увеличение ОР неблагоприятных исходов беременности для плода и новорожденного свидетельствует, вероятно, о недостаточной эффективности их назначения для профилактики именно этих осложнений у пациенток с часто выявляемыми инфекционно-воспалительными заболеваниями. Этот факт заслуживает уточнения показаний для назначения витаминов, гестагенов и антибиотиков у данной категории пациенток и, вероятно, обсуждения вопросов о возможности проведения комплексной терапии для повышения эффективности при их использовании.

Выводы

1. У обследованных беременных наиболее значимыми и рано выявляемыми факторами риска развития неблагоприятных исходов для плода и новорожденного являются хронические инфекционно-воспалительные соматические и гинекологические заболевания, обнаруженные до и при беременности урогенитальные инфекционно-воспалитель-

ные процессы и отклонения титров антител и индексов avidности антител к вирусным инфекциям от нормативных показателей.

2. Из назначаемых беременным лекарственных средств наиболее выраженное положительное влияние на перинатальные исходы оказывают препараты для санации влагалища, иммуномодуляторы, дезагреганты и актовегин (парацетам).

3. Раннее назначение (с первого триместра) любых разрешенных при беременности лекарственных средств снижает риски перинатальной смертности и гипоксии у новорожденного.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акушерство: справочник Калифорнийского университета: пер. с англ. / под ред. К. Нисвандера и А. Эванса. М.: Практика 1999; 468.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии / под редакцией О. В. Макарова, В. А. Алешкина, Т. Н. Савченко. М.: МЕДпресс-информ 2009; 464.
3. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. Врачебное дело 1941; 1: 31–35.
4. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца. М.: Эксмо 2009; 288.
5. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство 2010; 536.
6. Фролова О.Г., Шувалова М.П., Гребенник Т.К., Долгушина Н.В. Перинатальная смертность в Российской Федерации. Возможные пути ее снижения. Акушерство и гинекология 2012; 6: 47–51.
7. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. J. Epidemiol. 2010; 39: 110–121.
8. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 200: 595–609.
9. Dodd J.M., Jones L., Flenady V., Cincotta R., Crowther C.A. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane. Database. Syst. Rev. 2013; Jul: 31; 7: CD004947. DOI: 10.1002 / 14651858.CD004947. pub3. 2013.
10. Feldkamp M.L. Case-control study of self reported genitourinary infections and risk of gastroschisis: findings from the national birth defects prevention study. BMJ 2008; 336; 1420–1423.
11. Fonseca E.B. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N. Engl. J. Med. 2007; 357: 462–469.
12. Ionescu-Ittu R., Marelli A.J., Mackie A.S. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. BMJ 2009; 338; b1673.
13. Lumbiganon P. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy: RHL commentary (last revised: 23 August 2007). The WHO Reproductive Health Library. Geneva: World Health Organization 2007.
14. Spatling L., Spatling G. Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1988; 2: 120–125.
15. Swadpanich U., Lumbiganon P., Prasertcharoensook W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; 2 (CD006178). DOI: 10.1002/14651858.CD006178.pub2).
16. The Supplementation with Multiple Micronutrients Intervention Trial (SUMMIT) Study Group, Shankar A. H. et al. Effect of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal loss and infant death in Indonesia: a double-blind cluster-randomised trial. Lancet 2008; 371: 215–227.

Материал поступил в редакцию 01.10.2014