

# Возможные осложнения беременности и причины снижения эффективности назначения гестагенов у больных с угрожающим выкидышем в первом триместре

Скрябина В. В.

Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера» Минздравсоцразвития России, г. Пермь

Невынашивание беременности — это одна из актуальных проблем современного акушерства. Частота этой патологии достигает 25% и не имеет тенденции к снижению [5]. Женщины с угрожающим выкидышем (УВ) формируют группы риска по развитию фето-палацентарной недостаточности (ФПН), гестозов, кровотечений в родах [5]. Для лечения этой категории пациенток чаще всего используют гестагены, в частности дидрогестерон (Дюфастон, Эббот, США). Однако не у всех беременных терапия гестагенами оказывается эффективной. По данным литературы частота неблагоприятных исходов беременности при назначении гестагенов может составлять от 8 до 24% [1,5]. Поэтому интересным, на наш взгляд, было проанализировать особенности течения и исходы беременности у пациенток с УВ, лечившихся дидрогестероном, и выявить факторы, увеличивающие риск развития осложнений беременности при его назначении.

**Цель исследования** — выявить факторы, увеличивающие риск развития осложнений беременности, при назначении дидрогестерона.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских документов (амбулаторных карт наблюдения беременных и историй родов) 86 пациенток с крайне отягощенным анамнезом, находившихся на лечении в отделении патологии беременных и получавших дидрогестерон в ранние сроки гестации.

В зависимости от течения беременности, родов и состояния плода на момент рождения все обследованные были разделены на две группы. В первую

(группа сравнения) вошли 19 пациенток, имевших при беременности только клинические симптомы угрозы прерывания. Во вторую (основная группа) — 67 женщин, у которых кроме угрозы прерывания были выявлены любые другие осложнения гестации у матери и у новорожденного. Среди выявленных осложнений в основной группе были диагностированы ФПН (41 случай — 67,21%,  $p < 0,001$  относительно группы сравнения), врожденные пороки развития (ВПР) у плода (28 наблюдений — 44,44%,  $p < 0,005$ ), гестозы (27–42,85%,  $p < 0,02$ ), угрожающая асфиксия плода в родах (23–36,51%,  $p < 0,01$ ), гипоксия у новорожденных (11–19,29%,  $p < 0,04$ ), антенатальная гибель плода (3–4,48%,  $p < 0,001$ ), ЗВУР (2–3,51%,  $p < 0,4$ ).

Анализировали особенности анамнеза и результаты стандартного для беременных обследования. Учитывая, что одной из частых причин развития угрозы прерывания являются инфекционно-воспалительные процессы, на основании общего анализа крови, сданного в первом триместре, по методике Кальф–Калифа [2] рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (в условных единицах — усл. ед.):

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4 \text{ миелоциты}^* + 3 \text{ юные} + 2 \text{ палочкоядерные} + \text{ сегментоядерные}) \times (\text{пл.кл.}^{**} + 1)}{(\text{лимфоциты} + \text{моноциты}) \times (\text{эозинофилы} + 1)}$$

**Примечания.** \* — все показатели приводятся в процентах;  
\*\* — плазматические клетки.

По данным литературы нормативные показатели ЛИИ у здоровых мужчин и небеременных женщин — от  $0,62 \pm 0,09$  до  $1,6 \pm 0,5$  условных единиц. Увеличение данного показателя свидетельствует о повышении

уровня эндогенной интоксикации и активации процессов распада [3].

При обработке полученных данных использовали параметрические и непараметрические методы статистической оценки. Вычисляли среднюю арифметическую вариационного ряда ( $M$ ) и ошибку средней ( $m$ ); достоверность различий между двумя независимыми группами оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента. Взаимосвязь признаков определяли по коэффициенту линейной корреляции ( $r$ ) Пирсона. Обработка результатов проводилась с помощью компьютерных программ «MS Excel 2003» и «STATISTIKA 6».

### Полученные результаты

Обследованные обеих групп были сопоставимы по возрасту — средний возраст пациенток основной группы составил  $28,21 \pm 4,57$ , группы сравнения —  $29,42 \pm 5,61$  лет ( $p > 0,5$ ).

Обследованные обеих групп болели ранее инфекционно-воспалительными заболеваниями. Указания на перенесенные инфекционно-воспалительные заболевания экстрагенитальных локализаций в анамнезе имели все обследованные. На одну женщину основной группы приходилось по 2,16 «нозологические единицы», в группе сравнения — по 2,00 ( $p > 0,5$ ). Гинекологические инфекционно-воспалительные заболевания ранее диагностировали у 41–61,19% обследованной основной группы и у 15–78,94% в группе сравнения ( $p > 0,5$ ). Указания на выявленные эндокринные гинекологические нарушения (гиперпластический процесс эндометрия и недостаточность второй фазы) были только у 2–10,52% обследованных в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Медицинские абортыв делали женщины обеих групп (в основной группе — 38–56,71% женщин, в группе сравнения — 11–57,89%,  $p > 0,5$ ). У обследованных обеих групп были в анамнезе замершие беременности (у 16–23,88% и 6–31,57% соответственно,  $p > 0,5$ ) и самопроизвольные выкидыши (8–42,11% и 22–32,83%,  $p > 0,5$ ).

Клинические симптомы угрозы прерывания в первом триместре имели все 19 пациенток группы сравнения (у 10 человек — один эпизод УВ, у 8 — два, у 1 — три). У беременных основной группы клинические симптомы УВ имела 41 женщина — 61,19% (в 22 случаях — был один эпизод УВ, в 12 — два, в 7 — три). В этой группе наблюдений 27–38,81% пациенткам дидрогестерон назначали с профилактической целью ( $p < 0,1$ ). Клинические симптомы угрозы прерывания беременности во втором, третьем триместре были у 24 человек основной группы (35,82%) и у 7 (36,84%) в группе сравнения

( $p > 0,5$ ). Дидрогестерон по 20 мг в сутки беременным основной группы назначали в 28 случаях (41,79%) до 9 недель, в 39 (58,20%) — до 20–22 недель, в группе сравнения — в 7 случаях (36,84%) до 9 недель, в 12 (63,15%) — до 20–22 недель ( $p > 0,5$ ).

Возбудителей инфекционно-воспалительного процесса (хламидии, высев условнопатогенной микрофлоры в диагностически значимом титре) при беременности выявляли в 67–100% случаях у женщин основной группы и в 17–89,47% — в группе сравнения ( $p > 0,5$ ). ЛИИ в первом триместре у пациенток основной группы был  $1,36 \pm 0,88$  усл. ед, в группе сравнения —  $1,23 \pm 0,87$  усл. ед. ( $p > 0,5$ ).

Проведение корреляционного анализа (табл. 1) показало, что среди женщин группы сравнения рецидивы угрозы прерывания чаще имели беременные с отягощенным инфекционно-воспалительными экстрагенитальными ( $r = +0,32$ ) и гинекологическими ( $r = +0,34$ ) заболеваниями анамнезом, наличием эндокринных гинекологических нарушений ( $r = +0,54$ ), выявленными при беременности возбудителями инфекционно-воспалительного процесса ( $r = +0,67$ ). В этой группе на течение гестации практически не влияла выраженность воспалительных реакций и степень эндогенной интоксикации, оцениваемая по ЛИИ ( $r = +0,08$ ). Снижали риск рецидива клинических симптомов угрозы прерывания самопроизвольные выкидыши ( $r = -0,36$ ) и замершие беременности ( $r = -0,10$ ) в анамнезе — та патология, при наличии которой у молодых, планирующих беременность женщин, как правило, проводят лечение и преградившую подготовку.

У беременных основной группы выявлены другие, отличные от группы сравнения корреляции. Выраженность и длительность клинических симптомов угрозы прерывания практически не зависела от наличия в анамнезе экстрагенитальных ( $r = +0,04$ ) и гинекологических ( $r = -0,06$ ) инфекционно-воспалительных заболеваний, сделанных абортов ( $r = +0,04$ ), замерших беременностей ( $r = -0,10$ ) и самопроизвольных выкидышей ( $r = -0,07$ ). Выявляемость возбудителей воспалительного процесса в формировании клинических симптомов угрозы прерывания имела значение, но меньшее, чем у обследованных группы сравнения ( $r = +0,19$ ). У этой категории пациенток из всех анализируемых факторов наибольшая степень связи выявлена между выраженностью клинических симптомов угрозы прерывания беременности и показателями ЛИИ в первом триместре ( $r = -0,37$ ).

При оценке факторов риска у пациенток основной группы в формировании СЗРП, перинатальной

Таблица 1

**Коэффициенты корреляции ( $r < 0,05$ ) между данными анамнеза, результатами обследования и осложнениями беременности у женщин с угрожающим выкидышем, лечившихся Дюфастоном**

Анализируемый показатель	Группа сравнения	Основная группа		
		Длительность и выраженность клинических симптомов угрозы прерывания беременности	СЗРП и перинатальная гипоксия	ВПР
Экстрагенитальные инфекционно-воспалительные заболевания в анамнезе	<b>0,32</b>	0,04	-0,02	<b>-0,32</b>
Гинекологические инфекционно-воспалительные заболевания в анамнезе	<b>0,34</b>	-0,06	0,05	0,02
Эндокринные гинекологические заболевания в анамнезе	<b>0,54</b>	-	-	-
Медицинские аборт в анамнезе	0,04	-0,02	0,19	0,11
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	<b>-0,36</b>	-0,07	-0,22	0,05
Замершие беременности в анамнезе	-0,10	-0,19	-0,09	0,05
Выявленные при беременности возбудители воспалительного процесса	<b>0,67</b>	0,19	0,19	0,03
ЛИИ в 1 триместре беременности, усл. ед.	0,08	<b>-0,37</b>	<b>-0,33</b>	<b>0,37</b>
ОРВИ при беременности	<b>-0,24</b>	0,01	-0,01	0,14

гипоксии у новорождённых и асфиксии плода показана значимость количества аборт в анамнезе ( $r=+0,19$ ), низких показателей ЛИИ в первом триместре ( $r= -0,33$ ) у матери и наличия возбудителей инфекционно-воспалительного процесса при настоящей беременности ( $r=+0,19$ ). В формировании ВПР — ЛИИ в первом триместре ( $r=+0,37$ ) и перенесённых ОРВИ при беременности ( $r=+0,14$ ).

Таким образом, назначение дидрогестерона в плане купирования симптомов угрозы прерывания обеспечивает отличный результат у 54,24% беременных, у остальных 45,76% имеют место рецидивы клинических симптомов УВ. Увеличивает риск рецидива клинических симптомов угрозы прерывания беременности при назначении препарата наличие возбудителей инфекционно-воспалительного процесса, отягощённый экстрагенитальным и гинекологическими инфекционно-воспалительными и эндокринными гинекологическими заболеваниями анамнез и низкие показатели ЛИИ в первом триместре беременности.

Женщины с крайне отягощённым анамнезом, получавшие лечение дидрогестероном, помимо угрозы прерывания достаточно часто (до 77,91%) имеют другие осложнения гестации (ФПН, гестозы, угрожающую асфиксию плода в родах, редко — ЗВУР, ВПР у новорожденного и перинатальные потери). На эф-

фективность назначения дидрогестерона в плане профилактики перечисленных осложнений практически не влияет возраст пациентки и длительности назначения препарата. Увеличивают риск формирования ФПН (СЗРП, перинатальной гипоксии и асфиксии плода) — аборт в анамнезе, возбудители инфекционно-воспалительного процесса, выявленные при настоящей беременности, и низкие показатели ЛИИ в первом триместре; ВПР у плода — увеличение ЛИИ в первом триместре и перенесённые ОРВИ при беременности, т.е. острые, активно текущие воспалительные процессы в ранние сроки гестации. Выявленная значимость низких показателей ЛИИ в формировании осложнений беременности у матери может быть обусловлена типом воспалительных реакций или особенностями реагирования иммунной системы, что требует дальнейшего исследования.

Таким образом, больным с УВ, получающим терапию дидрогестероном и имеющим инфекционно-воспалительные заболевания любых локализаций, аборт в анамнезе, возбудителей инфекционно-воспалительного процесса при настоящей беременности и низкие показатели ЛИИ (менее 0,6 усл. ед.) в первом триместре оправдано проведение комплексной терапии, направленной на профилактику ФПН (назначение дезагрегантов, курсов метаболической терапии). А пациенткам, имеющим признаки активности

воспалительного процесса (клинические симптомы обострения экстрагенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний, повышение ЛИИ выше 1,5 усл. ед.), — проведение этиотропной (антибактериальной или противовирусной), дезинтоксикационной и иммуномодулирующей терапии на любом сроке гестации.

### Основные выводы

При назначении дидрогестерона у больных с УВ хорошего клинического эффекта в плане купирования клинических симптомов угрозы прерывания беременности достигают в 54,24% случаев. У 45,76% пациенток отмечают рецидивы клинических симптомов этого осложнения беременности.

Увеличивает риск рецидива клинических симптомов угрозы прерывания отягощенный экстрагенитальными и гинекологическими инфекционно-воспалительными и эндокринными гинекологическими заболеваниями анамнез, поэтому при наличии этой патологии оправдано более длительное назначение дидрогестерона — до 20–22 недель и санация очагов инфекции до и во время беременности.

Женщины с крайне отягощенным анамнезом, получающие лечение дидрогестероном, помимо угрозы прерывания достаточно часто (до 77,91%) имеют другие осложнения гестации (ФПН, ЗВУР, гестозы). Риск формирования этих осложнений увеличивают аборт в анамнезе, низкие показатели ЛИИ в первом триместре, выявленные при беременности возбудители инфекционно-воспалительного процесса. Поэтому беременным, имеющим такие факторы риска, помимо назначения дидрогестерона обосновано проведение комплексного лечения, направленного на профилактику развития перечисленных осложнений.

Наличие признаков активности инфекционно-воспалительного процесса в ранние сроки гестации (клинические симптомы ОРВИ, повышение ЛИИ более 1,5 усл. ед.) у больных с угрозой прерывания беременности, принимающих дидрогестерон, увеличивает риск формирования ВПР. Поэтому у этой категории пациенток оправдано раннее (с момента появления клинических симптомов или выявления возбудителей воспалительного процесса) проведение этиотропной, дезинтоксикационной и иммуномодулирующей терапии.

### Литература

1. *Игнатко И. В., Давыдов А. И.* Профилактика репродуктивных потерь при привычном невынашивании беременности. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. Т. 7, № 2. С. 40–46.
2. *Кальф-Калиф Я. Я.* О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. 1941. № 1. С. 31–35.
3. *Островский В. К., Мащенко А. В., Янголенко Д. В., Макаров С. В.* Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. № 6. С. 50–53.
4. *Сидельникова В. М., Сухих Г. Т.* Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 536 с.: ил.