

5. World Health Organization, Task Force on Methods for the Determination of the Fertile Period, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. I. Probitanalysis. Am J Obstet Gynecol 1980.

6. Bonnar J, Flynn A, Freundl G et al. Personal hormone monitoring for contraception. Br J Fam Plann 1999; 24.

7. Ellis JE et al. Hum Reprod 2011; 26: i76 (O-191).

8. Zinaman M, Johnson S, Ellis J, Ledger W. Accuracy of perception of ovulation day in women trying to conceive. Curr Med Res Opin 2012; 28 (5): 749–54.

Опыт применения препарата дидрогестерон при многоплодной беременности

И.О.Буштырева¹, Н.Б.Кузнецова¹, А.В.Ковалева¹, А.В.Буштырев¹, М.П.Дмитриева²

¹ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России;

²ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр»

Резюме

Многоплодная беременность – беременность высочайшего риска, требующая тщательного наблюдения в условиях высокоспециализированных медицинских учреждений (областных перинатальных центров), обладающих необходимым опытом, кадровым и материально-техническим потенциалом.

Цель исследования: оценка эффективности применения дидрогестерона (препарат Дюфастон) у беременных двойнями.

Материал и методы: в исследование включены 257 беременных двойнями, обследованных и родоразрешенных в перинатальном центре. С ранних сроков 99 беременных с целью поддержки первой волны инвазии трофобласта получали дидрогестерон до 20 нед гестации по 10 мг 2 раза в сутки.

Результаты исследования: назначение препарата дидрогестерон беременным двойнями позволило снизить частоту преждевременных родов. Кроме того, становится возможным перевести срок наступления родов из категории ранних (28,0–33,6 нед) в категорию преждевременных (34,0–36,6 нед), что крайне важно для состояния недоношенного новорожденного.

Ключевые слова: многоплодная беременность, ранняя беременность, преждевременные роды.

Didrogesteron use in multiple pregnancy

I.O.Bushyрева, N.B.Kuznetzova, A.V.Kovaleva, A.V.Bushyrev, M.P.Dmitrieva

Summary

Multiple pregnancy is a pregnancy of high risk, as it demands careful observation in highly specialized medical centers (regional perinatal centres), that possess required experience, material and technical potential and human resources.

Aim of the study: to evaluate the effectiveness of didrogesteron (Dufaston) use in pregnant women with twins.

Materials and methods: we studied 257 pregnant women with twins, that were observed and delivered in perinatal center. 99 pregnant women received didrogesteron 10 mg twice a day till 20 weeks of pregnancy to provide first wave of trophoblast invasion.

Results: administration of didrogesteron to pregnant women with twins decreased the pregnancy of preterm birth. Besides, it became possible to transfer the time of delivery from early preterm birth (28,0–33,6 weeks) to preterm birth (34,0–36,6 weeks). That is very important for the condition of premature infants.

Key words: multiple pregnancy, early pregnancy, premature birth.

Сведения об авторах

Буштырева Ирина Олеговна – д-р.мед. наук, проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО РостГМУ

Кузнецова Наталья Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицины №4 ГБОУ ВПО РостГМУ. E-mail: laigranb@inbox.ru

Ковалева Анна Владимировна – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицины №4 ГБОУ ВПО РостГМУ

Буштырев Александр Валерьевич – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицины №4 ГБОУ ВПО РостГМУ

Дмитриева Мария Петровна – врач акушер-гинеколог ГБУ РО «Перинатальный центр»

Многоплодная беременность (МПБ) относится к беременности высокой группы риска, для которой характерно многократное увеличение разных акушерских и перинатальных осложнений [1]. Частота МПБ составляет 1,5–2,5% от всех беременностей [2], и в последние годы отмечается ее значительный прирост за счет широкого внедрения вспомогательных репродуктивных технологий. Течение МПБ осложняется в 3–7 раз чаще, чем одноплодной [3, 4]. К наиболее часто встречающимся осложнениям беременности при многоплодии относятся преждевременные роды, задержка внутриутробного роста, многоводие, предлежание плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), анемия беременных [2, 5, 6].

Установлено, что для благоприятного течения и завершения как одноплодной беременности, так и МПБ необходимо достаточное содержание в организме прогестерона – протектора беременности. Он является ключевым гормоном для создания подходящей внутриматочной среды для

имплантации плодного яйца и дальнейшего благополучного течения беременности [7–9].

Динамика прогестерона в сыворотке крови при одноплодной беременности и МПБ значительно отличается. При двойне уровень прогестерона в 2–3 раза превышает этот показатель с 7 до 24 нед гестации по сравнению с одноплодными беременностями. К 28-й неделе беременности содержание прогестерона приближается к показателям гестации одним плодом [5, 10, 11].

В связи с этим понятно, почему наиболее часто используемым методом профилактики и лечения невынашивания беременности являются прогестагены – производные прогестерона [7, 8, 10], но вопрос эффективности применения прогестагенов при многоплодии активно дискутируется. Результаты Кохрановского систематического обзора показали, что применение прогестерона при двойне не снижает частоту преждевременных родов или внутриутробной гибели плода до 34 нед беременности [12].

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование		
	1-я группа (Дюфастон)	2-я группа
	n=99	n=158
Возраст, лет	28,5±0,5	31,5±0,5
Индекс массы тела	21,3	21,9
Паритет		
Нерожавшие	38 (38%)	62 (39%)
Рожавшие	61 (61%)	96 (61%)
Аборты в анамнезе	7 (7%)	4 (2,5%)
Самопроизвольные аборты в анамнезе	5 (5%)	8 (5%)
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	10 (10%)	11 (7%)
Кесарево сечение в анамнезе	22 (22%)	23 (15%)
Вагинальные роды в анамнезе	39 (39%)	73 (46%)
Монохориальная двойня	28 (28%)	48 (30%)
Дихориальная двойня	71 (72%)	110 (70%)

Однако, учитывая высокий процент невынашивания при многоплодии (частота спонтанных абортов при МПБ составляет от 18 до 44,4%, а частота преждевременных родов – 19,5–37,6% [10]), ограниченные возможности сохраняющей терапии, вопрос применения прогестагенов при МПБ не может быть решен окончательно, и научные исследования по этой теме должны быть продолжены.

Все перечисленное и определило дизайн нашего исследования, целью которого было оценить течение беременности и исходы при МПБ у пациенток, принимавших дидрогестерон.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности применения дидрогестерона (Дюфастон) у беременных двойнями.

Материалы и методы

Исследование проводилось в перинатальном центре (Ростов-на-Дону) в 2013–2014 гг. Оно носило ретроспективный характер. В исследование были включены 257 беременных двойнями, обследованных и родоразрешенных в перинатальном центре. В 1-ю группу вошли 99 беременных, которым с ранних сроков с целью поддержки первой волны инвазии трофобласта была назначена поддержка гестагенами. Во 2-ю группу вошли 158 беременных двойнями, которые получали поливитамины для беременных, фолиевую кислоту (400 мкг/сут) в течение I триместра беременности, им гестагены не назначались. В качестве препарата гестагеной поддержки в 1-й группе был использован дидрогестерон (Дюфастон) по 10 мг 2 раза в день с момента установления диагноза МПБ до 20 нед гестации. Выбор препарата был обусловлен его фармакологическими свойствами. Дидрогестерон среди всех прогестагенов обладает самой высокой селективностью в отношении прогестероновых рецепторов, что повышает эффективность препарата и определяет хороший профиль безопасности [13, 14]. Кроме того, во время беременности гормон способствует росту и развитию миометрия, его васкуляризации и релаксации путем нивелирования влияния оксито-

цина и снижения синтеза простагландинов [15]. Биодоступность дидрогестерона наивысшая среди всех препаратов прогестерона и составляет 28%, что дает возможность использовать более низкие дозы. В процессе метаболизма дидрогестерон не подвергается ароматизации, в связи с чем у него отсутствуют эстрогенные свойства, и не подвергается гидроксигированию, что обуславливает отсутствие андрогенных свойств, ограничивающих применение других препаратов прогестерона у женщин [14]. Кроме того, обладая иммуномодулирующим эффектом, дидрогестерон способствует нормализации иммунных взаимоотношений эндометрий–эмбрион и выделению большого количества факторов роста и ангиогенеза, необходимых для физиологического развития беременности [13].

Средний возраст пациенток в 1-й группе составил 28,5±0,5 года, во 2-й – 31,5±0,5 года. Паритет, особенности акушерского анамнеза представлены в табл. 1.

При анализе анамнестических данных было выявлено, что у пациенток в 1-й группе внутриматочные вмешательства были у 22 (22%) женщин, из них самопроизвольное прерывание беременности – 5 (5%), неразвивающаяся беременность – 10 (10%), искусственный аборт – 7 (7%), что в свою очередь могло привести к формированию хронического эндометрита, нарушению имплантации, а в виду неполноценной пенетрации ворсин хориона, возможно, и

Таблица 2. Течение беременности у пациенток, включенных в исследование

Течение беременности	1-я группа (Дюфастон)	2-я группа
	n=99	n=158
Угроза самопроизвольного аборта	10 (10%)*	74 (47%)*
Угроза преждевременных родов	62 (62%)*	158 (100%)*
Гипотоническое кровотечение	13 (13%)	28 (18%)
Маловодие	7 (7%)	28 (18%)
Многоводие	17 (17%)	24 (15%)
ПОНРП	2 (2%)	8 (5%)
ПРПО	–	35 (22%)*
ИЦН	24 (24%)	46 (29%)
ЗРП	35 (35%)*	88 (56%)*
Анемия	60 (60%)	122 (77%)

*Здесь и далее в табл. 3: статистически значимые различия при $p\text{-value}<0,05$.

Таблица 3. Исходы беременности у пациенток, включенных в исследование

Исходы беременности	1-я группа (Дюфастон)	2-я группа
	n=99	n=158
Преждевременные роды в сроке до 34 нед	12 (12%)*	44 (28%)*
Преждевременные роды в сроке до 37 нед	62 (63%)*	114 (72%)*
Задержка развития одного из плодов	25 (25%)*	46 (29%)*
Задержка развития обоих плодов	10 (10%)*	42 (27%)*
Дистресс плода	2 (2%)	54 (34%)
ППЦНС	4 (4%)	46 (29%)
Преждевременная отслойка плаценты	2 (2%)	8 (5%)

Примечание. ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы.

к формированию отслойки при последующем развитии беременности.

Число монохориальных двоен в 1-й группе составило 28 (28%), во 2-й – 48 (30%).

Соматический статус у пациенток в 1 и 2-й группе не различался, хронический пиелонефрит, хронический гастрит, хронический панкреатит, соматоформная дисфункция, хронический тонзиллит отмечены в сопоставимом проценте случаев.

Всем пациенткам было выполнено стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее общеклинические лабораторные тесты, гемостазиологическое и ультразвуковое исследование (УЗИ).

УЗИ выполнено на аппарате Philips HD 11. При УЗИ в I триместре оценивали копчико-теменной размер, частоту сердечбиений, желточный мешок, его средневнутренний диаметр, локализацию хориона, его расположение, структуру, особенности строения стенок и придатков матки. Важнейшим параметром УЗИ в I триместре являлось определение хориальности (выявление λ -признака). При УЗИ во II и III триместрах определяли основные фетометрические показатели (бипариетальный размер головки плодов и окружность головки, окружность живота, длину бедра, длину плеча), локализацию плаценты/плацент, ее/их особенности строения и степень зрелости, количество околоплодных вод, длину шейки матки. На основании проведенной ультразвуковой фетометрии устанавливали соответствие ультразвуковых фетометрических параметров исследуемых плодов предполагаемому сроку беременности.

Гемостазиологическое исследование включало определение активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса, тромбинового времени, уровня фибриногена, уровня антитромбина III, D-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.1, при этом для выявления количественных различий между не-

зависимыми группами использовали параметрический метод – t -критерий Стьюдента, для определения качественных различий – точный критерий Фишера и метод расчета границ доверительного интервала (ДИ) относительных частот. Для всех статистических расчетов при $p\text{-value}<0,05$ результат считался статистически значимым (О.Ю.Рубова, 2002).

Результаты исследования

МПБ принято считать беременностью высокой группы риска, из-за того что по сравнению с одноплодной беременностью увеличивается частота развития осложнений.

Наиболее часто в I триместре течение беременности у беременных двойнями, включенных в исследование, осложнялось угрозой прерывания. У пациенток в 1-й группе стационарное лечение по поводу угрожающего выкидыша проведено у 10 (10%) женщин, во 2-й группе – 74 (47%). Вопрос хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), профилактического наложения швов на шейку матки при многоплодии в настоящее время не имеет однозначного решения. Так, по данным S.Aziz, N.Soomro (2012 г.), при беременности двойней наложение швов на укороченную шейку матки повышало риск преждевременных родов.

Коррекция ИЦН, выявленная до 22 нед беременности, проводилась наложением циркулярного подслизистого шва на шейку матки или установкой акушерского разгружающего пессария (при сроке гестации более 22 нед).

Течение второй половины беременности сопровождалось угрозой преждевременных родов у 62 (62%) беременных 1-й группы и 158 (100%) – 2-й, анемией беременных – у 60 (60%) пациенток 1-й группы и 122 (77%) – 2-й. Задержка роста плода (ЗРП) отмечена у 35 (35%) пациенток 1-й группы и 88 (56%) – 2-й. Маловодие отмечалось у 7 (7%) пациенток 1-й группы и 28 (18%) – 2-й, многоводие – у 17 (17%) и 24 (15%) беременных соответственно. Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) отмечен у 35 (22%) пациенток 2-й группы, при этом пролонгирование беременности до 2 дней отмечено у 9, до 10 дней – у 26 пациенток. Интересным является тот факт, что у всех беременных с ПРПО I триместр беременности протекал с угрозой самопроизвольного прерывания беременности, сопровождавшейся отслойкой хориона. В 1-й группе ПРПО не отмечено.

ПОНРП отмечена у 2 (2%) пациенток 1-й группы и 8 (5%) – 2-й, во всех случаях родоразрешение проведено успешно.

Все пациентки 2-й группы были родоразрешены преждевременно, тогда как в 1-й группе в срок родоразрешились 25 (25%) беременных. При этом в сроке до 34 нед во 2-й группе были родоразрешены 44 (28%) пациентки, в то время как в 1-й – только 12 (12%). В результате статистического анализа сроков наступления родов в обеих группах было получено среднее значение данного признака: для 1-й группы – $36,4\pm 2,0$ нед, для 2-й – $32,2\pm 4,6$ нед. Полученные данные свидетельствуют о достоверно значимых различиях между этими показателями. Также установлено, что срок наступления родов во 2-й группе достоверно ниже ($p<0,05$) по отношению к данной величине 1-й группы.

ЗРП отмечена у 35 (35%) и 88 (56%) беременных соответственно, при этом в 1-й группе задержка роста обоих плодов отмечена лишь у 10 (10%) беременных, а во 2-й – 42 (27%). При расчете ДИ относительных частот ЗРП в обеих группах были получены следующие результаты: ДИ 1-й группы – $0,35\pm 0,19$, 2-й – $0,56\pm 0,094$. Таким образом, различия частот ЗРП можно считать статистически значимыми с $p<0,05$, поскольку границы ДИ для каждой из сравниваемых относительных частот не перекрываются.

Учитывая полученные нами данные, можно сделать вывод, что назначение препарата дидрогестерон беременным двойнями позволяет снизить частоту преждевременных родов. Кроме того, становится возможным перевести срок наступления родов из категории ранних (28,0–33,6 нед) в категорию преждевременных в сроке 34,0–36,6 нед, что крайне важно для состояния недоношенного новорожденного. При этом значительно снижается частота ЗРП, что в совокупности дает шанс на благоприятный исход преждевременно начавшихся родов.

Заключение

Наши результаты еще раз продемонстрировали и позволяют утверждать, что МПБ – беременность высочайшего риска, требующая тщательного наблюдения в условиях высокоспециализированных медицинских учреждений (областные перинатальные центры), обладающих необходимым опытом, кадровым и материально-техническим потенциалом. Важно не только представлять себе весь спектр осложнений гестации, но и иметь опыт и возможность своевременного и квалифицированного решения вопроса о терапии, сроках, способах родоразрешения и возможности для выхаживания новорожденных. Первой ступенью в предикции и профилактике столь грозных и отдаленных последствий может служить назначение беременным двойными препаратами дидрогестерон с ранних сроков беременности, что позволит успешно выносить беременность и родить здоровых детей.

Литература

1. Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Чернова Г.В. и др. Отслойка хориона у пациенток при многоплодной беременности. *Мать и дитя*. М., 2014; с. 32–4.
2. *Акушерство: национальное руководство*. Под ред. Э.К.Айламазяна, В.И.Кулакова, В.Е.Радзинского, Г.М.Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
3. Енькова Е.В., Вазинский С.И. Осложнения многоплодной беременности. *Гинекология. Эндокринология*. 2014; 1 (89): 52–3.
4. Aziz S, Soomro N. Twin births and their complications in women of low socioeconomic profile. *J Pak Med Assoc* 2012; 62 (11): 1204–8.
5. Жарова А.А. Состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы при многоплодной беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
6. James DK. *High risk pregnancy*. Elsevier Science 2011.

7. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. *Методическое пособие и клинические протоколы*. Изд. 3-е. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
8. Fuchs F, Audibert F, Senat MV. Progesterone and preterm delivery: Back to the future? *Gynecol Obstet Fertil* 2014; 24: S1297-9589(13)00382-2.
9. Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Iss. 10. CD003511; <http://DOI:10.1002/14651858.CD003511.pub3>
10. Аржанова О.Н., Пайкачева Ю.М. Гормональная поддержка многоплодной беременности. *Новые технологии в перинатальном акушерстве. Журн. акушерства и женских болезней*. 2009; 58 (5): 96–7.
11. Сидельникова В.М., Гнитова В.В. Особенности ведения беременности, наступившей после ЭКО и осложнившейся кровотечением в I триместре. *Проблемы репродукции*. 2008; 4: 39–43.
12. Dodd JM, Jones L, Flenady V et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Iss. 7. CD004947; <http://DOI:10.1002/14651858.CD004947.pub3>
13. Торишин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т. и др. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов. *Гинекология*. 2009; 11 (5): 9–15.
14. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010; 4 (2): 6–9.
15. Николаева М.Г. Влияние дидрогестерона на течение и исходы беременности у пациенток с привычным невынашиванием беременности. *Гинекология*. 2013; 15 (6): 68–70.

Источники финансирования: работа проведена на личные средства авторов. **Конфликт интересов отсутствует.**

Витаминно-минеральные комплексы в профилактике акушерских и перинатальных осложнений

Т.Н.Сокур, Н.В.Дубровина

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

Резюме

В статье отражены современные взгляды на проблему применения витаминно-минеральных комплексов у беременных женщин и кормящих матерей. Приведены нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для женщин в период беременности и кормления ребенка, а также количественный и качественный состав основных витаминно-минеральных комплексов, применяемых в нашей стране.

Ключевые слова: витамины, макро- и микроэлементы, полиненасыщенные жирные кислоты.

Vitamins and minerals in the prevention of obstetric and perinatal complications

T.N.Sokur, N.V.Dubrovina

Summary

The article reflects the modern views on the problem of the use of vitamin and mineral supplements for pregnant women and nursing mothers. Given are the norms of physiological needs for energy and nutrients for women during pregnancy and nursing, as well as qualitative and quantitative composition of essential vitamins and mineral complexes used in our country.

Key words: vitamins, macro- and microelements, polyunsaturated fatty acids.

Сведения об авторах

Сокур Татьяна Николаевна – д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. 1-го акушерского отд-ния патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова
 Дубровина Наталья Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. акушерского наблюдательного отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова

Состояние здоровья населения в значительной степени определяется питанием. Здоровым следует считать питание, обеспечивающее нормальный рост и развитие ребенка, профилактику заболеваний и устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов среды [1]. Полноценное питание определяется не только энергетической ценностью пищи, сбалансированностью рациона по белкам, жирам и углеводам, но и обеспеченностью микроэлементами и витаминами. Поступающие в организм

женщины пищевые вещества (белки, жиры, углеводы, макро- и микроэлементы, витамины) используются для питания материнского организма и жизнеобеспечения плода. Поэтому питание беременной женщины определяет как ее собственное здоровье, так и здоровье будущего ребенка. В организме будущей матери «строится» новое «клеточное государство», и одним из гарантов безукоризненности этой «стройки» является оптимальное поступление витаминов и микроэлементов в организм беременной женщины.