

Возможности прогестинов в профилактике тяжелых форм преэклампсии

А.В. Сторчак, О.В. Грищенко, Буй Сон Тоан

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина
Харьковская медицинская академия последиplomного образования

Статья посвящена анализу современных возможностей прогнозирования и профилактики преэклампсии. Учитывая ключевую роль в развитии преэклампсии нарушений гестационной трансформации спиральных сосудов и доказанное регуляторное участие в этом процессе децидуальной ткани, акцентируется внимание на необходимости проведения профилактики преэклампсии в I триместре беременности путем создания максимально благоприятных условий для децидуализации эндометрия и формирования маточно-плацентарного кровотока. В качестве средства профилактики предлагаются прогестины. В статье представлен анализ зарубежного опыта применения прогестинов с целью профилактики преэклампсии. Собственный опыт применения дидрогестерона на децидуальную ткань в качестве прегравидарной подготовки у беременных с недостаточностью лютеиновой фазы и в период первой и второй волн инвазии трофобласта способствует не только сохранению беременности, но и профилактике гестоза, прежде всего его тяжелых форм.

Ключевые слова: преэклампсия, децидуальная ткань, дидрогестерон.

Преэклампсия занимает лидирующие позиции в структуре патологии беременности, являясь одной из ведущих причин материнской смертности, перинатальных потерь, заболеваемости и инвалидизации как новорожденных, так и родильниц.

Несмотря на пристальный интерес к проблеме со стороны исследователей, гестоз продолжает во многих аспектах оставаться загадкой. Это осложнение гестации присуще только человеку и единственным этиотропным методом лечения остается родоразрешение с удалением одного из первоисточников патологического процесса – децидуальной ткани.

На фоне многих нерешенных вопросов этиологии преэклампсии основные звенья ее патогенеза хорошо изучены. Иницирующая и поддерживающая роль принадлежит плоду, его провизорным органам и аномальной децидуальной ткани. Не случайно достоверным признаком перенесенной преэклампсии патоморфологи считают присутствие в децидуальной ткани плацентарного ложа признаков нарушения первой (в тяжелых случаях) и второй волн инвазии цитотрофобласта. Сохраняющаяся способность спиральных артерий реагировать на вазопрессорные факторы ведет к возрастающим со сроком гестации гемодинамическим нарушениям в зоне плацентарного ложа. По сути преэклампсия всегда сопровождается первичной плацентарной недостаточностью. Недостаточность маточно-плацентарного кровотока организм беременной пытается компенсировать системным повышением артериального давления для преодоления высокого сосудистого сопротивления в спиральных артериях, которое влечет за собой эндотелиальную дисфункцию, нарушения гемостаза, ухудшение микроциркуляции в жизненно важных органах беременной вплоть до их функциональной недостаточности. Однако компенсаторная гипертензия не может в полной мере обеспечить потребности растущего

плода, поэтому для преэклампсии характерны прогрессирующая плацентарная дисфункция, задержка роста плода, а при полной гемодинамической декомпенсации – дистресс плода и антенатальная гибель [1, 5, 7].

Присутствие клеток трофобласта в стенках артерий эндометрия впервые описал G. Friedlander в 1870 году, обнаружив их при микроскопии. Лишь спустя 100 лет на основе классических исследований эмбриологов-морфологов J.M. Harris, E. Ramsey (1966), J.D. Boyd, W.J. Hamilton (1970) это явление было описано как физиологическая перестройка спиральных артерий в ходе общей децидуальной реакции матки. Внедрение в практику методики биопсии плацентарного ложа позволило I. Brosens (1967) установить существование двух последовательных волн инвазии цитотрофобласта: первой – в эндометриальные, а затем второй – в миометриальные сегменты спиральных артерий. Дальнейшие исследования R. Pijnenborg, G. Dixon, W.B. Robertson (1980) позволили рассматривать гестационную перестройку спиральных сосудов как форму адаптации сосудистого русла с целью обеспечения непрерывного во всевозрастающем объеме кровоснабжения фетоплацентарного комплекса. Инвазия цитотрофобласта начинается с момента имплантации, однако пик первой волны внутрисосудистой инвазии приходится на 5–6-ю неделю. Цитотрофобласт, разрушая мышечный слой дистальных отделов спиральных артерий, расширяет их, увеличивая объем маточно-плацентарного кровотока в интересах эмбриона. К 11-й неделе гестации завершается перестройка стенок спиральных сосудов во всех эндометриальных сегментах. На 16–18-й неделе начинается вторая волна инвазии цитотрофобласта в миометриальные сегменты стенок спиральных сосудов. Гестационные перестройки в спиральных артериях миометрия при физиологической беременности снижают сосудистое сопротивление току крови в маточных артериях, что подтверждается доплерометрией кровотока прогрессирующим с 8 нед снижением систолического соотношения [1, 3, 4, 9].

В настоящее время получены убедительные доказательства участия децидуальных клеток в имплантации и гестационной трансформации спиральных сосудов плацентарного ложа. Именно в децидуальной ткани синтезируются ростовые факторы и цитокины, регулирующие ангиогенез и инвазию цитотрофобласта. Децидуальные клетки продуцируют соединительно-тканый матрикс, регулирующий инвазию цитотрофобласта. Децидуальная трансформация эндометрия осуществляется благодаря прогестерону и продолжается до 20-й недели беременности. Учитывая, что децидуализация эндометрия является хорошо изученным прогестерон-зависимым процессом, идея использовать прогестерон для оптимизации инвазии трофобласта, гестационной трансформации спиральных сосудов и тем самым профилактики преэклампсии является логичной [1, 3, 4].

Существующие на сегодняшний день протоколы ведения пациенток с преэклампсией ориентированы на раннее выявление первых признаков гемодинамических и функциональных нарушений, применение средств, компромиссно поддерживающих гемодинамику и функциональную активность

жизненно важных органов беременной и при этом поддерживающих достаточный для развития плода маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровотоки. При невозможности достигнуть с помощью лекарственных средств указанных целей, при прогрессировании преэклампсии, ухудшении состоянии плода единственный путь – родоразрешение.

Согласно современной стратегии антенатального наблюдения, рекомендуется ставить на учет беременную до 12 нед гестации с оценкой факторов риска преэклампсии уже при первом визите (Приказ МЗ Украины № 417 от 15.07.2011). Оценка риска базируется на анализе семейного и личного анамнеза по преэклампсии, выявлении у беременной соматической патологии, которая может потенцировать патогенез преэклампсии (гипертензия, ожирение, сахарный диабет, хроническая патология почек, антифосфолипидный синдром). Однако более чем в половине случаев преэклампсия возникает у первобеременных без отягощенного соматического анамнеза, что заставляет искать более эффективные маркеры риска преэклампсии [10].

Заслуживает внимания комплексная методика оценки индивидуального риска преэклампсии в сроке гестации 11–13 нед (R. Akolekar, 2011), включающая в себя, наряду с анамнестическими данными, доплерометрическое определение показателей кровотока в маточных артериях, показатели артериального давления, биохимическое определение в крови маркеров, отражающих плацентацию. Методика одобрена Fetal Medicine Foundation, ее данные легли в основу автоматизированной программы (Astraia Software GmbH), позволяющей еще в I триместре беременности с 90% достоверностью выявить риск раннего развития преэклампсии. Столь раннее прогнозирование риска преэклампсии позволяет от стандартизированного ведения беременной перейти к персонализированному, включающего в себя методики ранней диагностики и профилактики [14, 18].

Основной проблемой профилактики преэклампсии является ее до конца не изученная полиэтиологичность. Среди эффективных средств профилактики в последние годы упоминались препараты кальция, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, донаторы оксида азота, антиоксиданты, антиагреганты (аспирин). Однако только аспирин в дозе 60–100 мг в сутки отмечен Кокрановской библиотекой, библиотекой ВОЗ как достоверно эффективное средство. Это позволило ему войти в национальные клинические протоколы (в том числе и в Приказ МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 и в приказ № 417 от 15.07.2011) как препарату, снижающему риск развития преэклампсии у беременных группы риска. **В большинстве случаев профилактика преэклампсии начинается поздно (после 16 нед гестации), когда ключевые этапы плацентации уже позади, это и определяет ее недостаточный эффект** [6, 10, 11].

Учитывая то что процессы децидуализации эндометрия, гестационной трансформации спиральных сосудов наиболее активно происходят с 5-й по 18-ю неделю гестации, профилактику гестоза следует начинать в I триместре.

Впервые о дефиците прогестерона как причине преэклампсии упоминается в работах Robson (1937). Неоднократно высказывал в своих работах идею использования прогестерона для профилактики преэклампсии Dalton (1954, 1957, 1962), однако практического применения она не получила ввиду отсутствия широкой возможности применения препаратов прогестерона. Современный этап развития перинатологии породил новую гипотезу о роли прогестерона в развитии преэклампсии. Установлено, что внутрисосудистый цитотрофобласт экспрессирует на поверхности клеток белок HLA-G, играющий ключевую роль в обеспечении иммунологической толерантности. У беременных с преэклампсией синтез HLA-G снижен, но установлено, что именно прогестерон

может повысить его синтез и тем самым способствовать благополучной плацентации, снижая шанс на развитие преэклампсии (Kovats, 1990; Yie, 2006). Замечено, что у пациенток с угрозой прерывания беременности в I триместре значительно чаще развивается преэклампсия. Учитывая убедительную доказательную базу о роли прогестерона как гравидопротектора, современные исследователи вновь возвращаются к идее использования прогестерона для оптимизации гестационной трансформации спиральных артерий и профилактики преэклампсии [4, 15–17].

Кокрановский обзор включает в себя анализ нескольких исследований, посвященных использованию прогестина для профилактики преэклампсии: два в Великобритании (Dalton, 1962; STOPPIT, 2009), два в США (Hauth, 1983; Rouse, 2007). Результаты этих исследований не позволили сделать убедительные выводы относительно влияния прогестина на частоту развития преэклампсии. Однако дизайн перенесенных в обзор исследований не отвечает современным гипотезам о механизмах профилактического воздействия прогестерона. Обращает внимание, что во всех исследованиях на момент начала применения прогестина срок гестации находился в диапазоне 16–28 нед, а также использовались различные прогестины (внутримышечные инъекции прогестерона, вагинальный гель с прогестероном, 17 α -дигидроксипрогестерон) с широким диапазоном дозировок [6, 15, 17].

В то же время ряд исследователей, применявших прогестин в ранних сроках гестации (в I триместре), отмечают их профилактический эффект в отношении преэклампсии. Опубликован патент (Гребенкин Б.Е., Садыкова Г.К., 2010) способа профилактики тяжелого гестоза для пациенток, перенесших ранее тяжелый гестоз. Он основан на применении с 3-й недели гестации 0,05 мг эстрадиола до 10-й недели и дидрогестерона 30 мг до 14-й недели. Позитивный эффект предложенной профилактики авторы связывают с улучшением условий плацентации. Применение дидрогестерона у пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы на прекоцепционном этапе и в ходе гестации до 20 нед позволило улучшить условия плацентации, повысив продукцию ангиогенных факторов роста (трансформирующего фактора роста и эпидермального фактора роста), снизить заболеваемость гестозом и предотвратить его тяжелые формы (Маланина Е.Н. и соавт., 2010). На 16-м Всемирном конгрессе по гинекологической эндокринологии (Флоренция, 2014) M.R. Zainul Rashid представил результаты ретроспективного исследования влияния применения прогестина в I триместре на последующую заболеваемость преэклампсией. Показанием к гормональной терапии явилась недостаточность лютеиновой фазы, угрожающий аборт. Для коррекции использовали дидрогестерон как селективный гестаген в дозе 10 мг 3 раза в сутки до 14-й недели гестации. **Данный анализ продемонстрировал достоверные различия в заболеваемости преэклампсией среди пациенток, получавших дидрогестерон (1,7%) и не получавших (13%) ($p < 0,001$); достоверно меньше случаев дистресса плода отмечено у пациенток, получавших дидрогестерон (4,3%), чем у не получавших (18%) ($p < 0,001$)** [2, 8, 12, 13, 19].

Ряд исследований, проводимых нами в последние годы по изучению особенностей строения и функционирования децидуальной ткани у пациенток с преэклампсией, позволил установить доминирование дистрофических процессов, степень тяжести которых четко коррелирует со степенью тяжести гестоза [3]. Децидуальные клетки при гестозе содержали достоверно меньшее количество гликогена. Дефицит сосудистого компонента в децидуальной оболочке сочетается с повышенной экспрессией рецепторов к эндотелину-1, что, вероятно, является первопричиной расстройств гемодинамики. Выявлены особенности иммунных реакций: дефицит

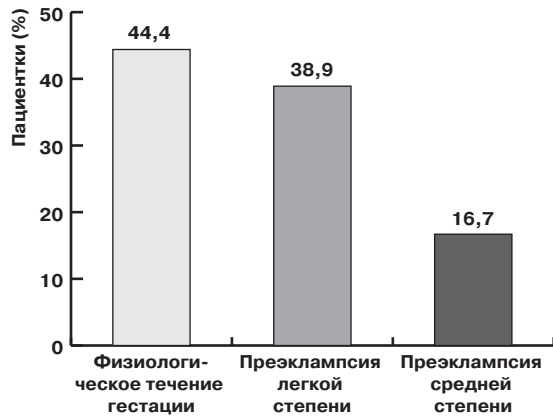


Рис. 1. Влияние прекоцепционной терапии дидрогестероном на формирование и степень тяжести преэклампсии (%)

Т-супрессорной активности, пропорциональной степени тяжести гестоза, дефицит децидуальных CD56 (NK-клеток), что представляется интересной находкой, так как известно, что CD56 при физиологической беременности в ранних сроках составляют 70% от всех иммунных клеток децидуальной оболочки и участвуют в модификации изменений в спиральных артериях, увеличение содержания ИЛ-1β-продуцентов. При преэклампсии средней и тяжелой степени в соединительно-тканном матриксе децидуальной ткани доминируют деструктивные процессы: определяются продукты деградации коллагена, протеогликанов и гликопротеидов на фоне дефицита тирозина и дисбаланса во фракционном составе гликозаминогликанов (преобладание несulfатированных гликозаминогликанов при дефиците sulfатированных).

В рамках исследований нами проведен ретроспективный анализ влияния приема гестагенов на метаболизм соединительно-тканного матрикса децидуальной ткани и заболеваемость гестозом. Для этой цели были отобраны 18 беременных группы риска по развитию преэклампсии (в предыдущей беременности перенесли преэклампсию тяжелой степени), они получали прекоцепционную профилактику гестагенами на протяжении 3–6 мес и во время беременности на протяжении становления маточно-плацентарного кровообращения (до 20-й недели гестации).

Отдельно проводили ретроспективный анализ влияния приема гестагенов во время беременности на децидуальную ткань и степень тяжести гестоза у женщин с преэклампсией. Среди обследованных 22 беременных: 15 (68%) женщин получили гестагены в I триместре и 7 (32%) женщин – до 20-й недели гестации. Группу сравнения составили 78 беременных с преэклампсией, не получавших гестагенов и родоразрешенных в Харьковском городском перинатальном центре. Контрольную группу составили 30 беременных с физиологическим течением беременности и родов.

В качестве гестагена для прекоцепционной подготовки к беременности и во время гестации применяли препарат, разрешенный к применению во время гестации Приказом № 624 МЗ Украины: Дуфастон® (дидрогестерон). Показаниями к применению дидрогестерона прекоцепционно являлись недостаточность лютеиновой фазы, невынашивание беременности малых сроков в анамнезе, во время беременности – угрожающий аборт. Выбор дидрогестерона в качестве препарата, нормализующего метаболизм соединительно-тканного матрикса децидуальной ткани, обусловлен его положительными свойствами – доказанным иммуномодулирующим эффектом (способностью повышать уровень прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF), влиять на интерлейкиновый каскад в децидуальной ткани), ва-

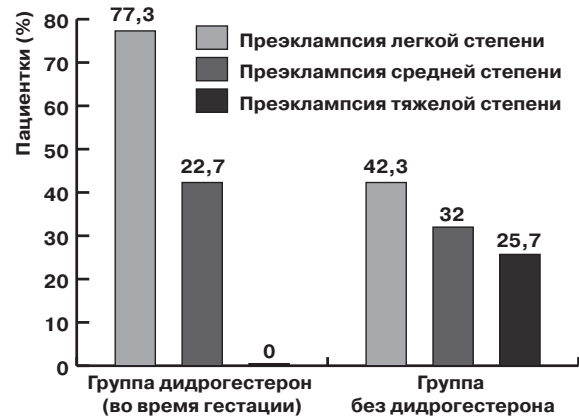


Рис. 2. Влияние терапии дидрогестероном во время гестации на степень тяжести преэклампсии (%)

зодилатирующим эффектом, предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой. Селективность дидрогестерона к рецепторам прогестерона при отсутствии антиандрогенных и антиэстрогенных свойств, доказанное отсутствие тератогенного и эмбриотоксического влияния определяют высокий профиль его безопасности. Известно, что активация прогестероновых рецепторов дидрогестероном способствует модуляции транскрипции 1800 генов, среди которых 18 определяют функционирование внеклеточного матрикса, а 4 определяют регуляцию артериального давления.

Использовали средние терапевтические дозы дидрогестерона, рекомендованные для коррекции недостаточности лютеиновой фазы и лечения угрожающего аборта. Прекоцепционно дидрогестерон применяли по 10 мг 2 раза в сутки с 16-го по 26-й день цикла. При угрожающем аборте дидрогестерон применяли в дозе 40 мг одномоментно с последующим приемом по 10 мг каждые 8 ч до ликвидации симптоматики; поддерживающая терапия осуществлялась по 10 мг 2 раза в сутки.

Среди пациенток, получавших дидрогестерон прекоцепционно, у 8 (44,4%) беременных гестация протекала физиологически и гестоз отсутствовал; у 7 (38,9%) беременных имела место преэклампсия легкой степени и только у 3 (16,7%) беременных – преэклампсия средней степени. У пациенток, получавших дидрогестерон прекоцепционно, преэклампсии тяжелой степени отмечено не было (рис. 1).

Среди пациенток, получавших дидрогестерон только во время беременности, у 17 (77,3%) беременных гестация осложнилась преэклампсией легкой степени и только у 5 (22,7%) беременных – преэклампсией средней степени. Преэклампсии тяжелой степени отмечено не было (рис. 2).

Таким образом, прекоцепционное применение дидрогестерона позволило у 44,4% беременных группы риска предотвратить развитие гестоза, а у остальных предотвратить формирование тяжелой преэклампсии и значительно снизить формирование преэклампсии средней степени тяжести. Применение дидрогестерона только во время гестации позволило предотвратить тяжелые формы преэклампсии и снизить частоту преэклампсии средней степени.

Проведенный нами сравнительный анализ морфофункционального состояния децидуальной ткани у пациенток, получавших дидрогестерон прекоцепционно и во время беременности, а также у тех, кто не получал гестагенной поддержки, показал достоверные различия в морфологии децидуальных клеток (таблица).

У пациенток с преэклампсией легкой степени, получавших дидрогестерон, количество децидуальных клеток без признаков альтерации не отличалось от аналогичного пока-

Влияние дидрогестерона на компоненты децидуальной ткани у пациенток с преэклампсией

Структурные компоненты децидуальной ткани		Физиологическая беременность n=30	Пациентки с преэклампсией, получавшие дидрогестерон		Пациентки с преэклампсией, не получавшие дидрогестерон		
			Легкая степень n=17	Средняя степень n=5	Легкая степень n=33	Средняя степень n=25	Тяжелая степень n=20
Децидуальные клетки	Без признаков альтерации	24,4±1,52	23,5±1,55	17,4±1,34*	19,0±2,11*	11,5±1,44**	10,0±0,98*
	Дистрофически измененные	15,0±0,90	15,4±0,82	17,8±0,55*	17,4±0,44**	19,2±0,32**	22,0±0,99*
Сосуды		10,0±0,78	8,9±0,50	6,4±0,35*	7,5±0,54**	5,0±0,21**	4,1±0,36*
CD4/CD8		0,374±0,02	0,483±0,02*	0,560±0,03*	0,552±0,01**	0,610±0,03**	0,624±0,01*
CD56		12,1±0,64	10,8±0,22*	9,32±0,16*	9,7±0,22**	9,17±0,14*	9,14±0,43*
ИЛ-1β		2,0±0,05	2,1±0,02*	2,6±0,03	2,7±0,02**	2,8±0,03**	3,1±0,07*

Примечания: * – различие с показателями при физиологической беременности статистически достоверно (p<0,05); # – различие с показателями у пациенток с преэклампсией легкой степени, получавших дидрогестерон, статистически достоверно (p<0,05); ** – различие с показателями у пациенток с преэклампсией средней степени, получавших дидрогестерон, статистически достоверно (p<0,05).

зателя при физиологической беременности, количество дистрофически измененных клеток было невысоким – 15,4±0,82% и не превышало показатель при физиологической беременности – 15,0±0,90% (p>0,05). У пациенток с преэклампсией легкой степени, получавших дидрогестерон, сохранялось достаточное количество сосудов в децидуальной ткани, не отличавшееся от количества при физиологической беременности. У пациенток с преэклампсией средней степени, получавших дидрогестерон, морфологические показатели достоверно отличались от показателей при физиологической беременности, однако свидетельствовали об отсутствии столь значимых дистрофических и некробиотических процессов, которые наблюдались у пациенток с преэклампсией средней степени, не получавших дидрогестерон.

Подтверждением децидуопротекторного влияния дидрогестерона служило и соотношение клонов иммунных клеток в децидуальной ткани у обследованных пациенток. У пациенток с преэклампсией легкой степени, получавших дидрогестерон, регистрировали достоверно более низкий показатель соотношения CD4/CD8 – 0,483±0,02, чем у пациенток с преэклампсией легкой степени, не получавших дидрогестерон (0,552 ±0,01, (p<0,05). Это свидетельствовало о запуске с помощью дидрогестерона механизма иммуносупрессии, через синтез PIBF, который опосредован CD8+ клетками, и в настоящее время рассматривается как основной гравидопротекторный механизм. У пациенток с преэклампсией легкой степени, получавших дидрогестерон, количество CD56-клеток достоверно превышало (10,8±0,22%) их количество у пациенток, не получавших дидрогестерон – 9,7±0,22% (p<0,05). Это отражает благоприятное влияние дидрогестерона на децидуализацию эндометрия. Известно, что именно НК-клетки в эндометрии способствуют децидуализации, обеспечивают иммуносупрессию в месте имплантации, уча-

ствуют в росте и развитии трофобласта. У пациенток с преэклампсией легкой степени, получавших дидрогестерон, отмечалось достоверно более низкое присутствие клеток-продуцентов ИЛ-1β – 2,1±0,02%, в сравнении с пациентками, не получавшими дидрогестерон, – 2,7±0,02% (p<0,05). Известно, что **провоспалительные цитокины обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но и ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование, поэтому дидрогестерон целесообразно назначать не с целью восполнения дефицита прогестерона, а с целью подавления интерлейкинового каскада.** Даже у пациенток с преэклампсией средней степени, получавших дидрогестерон, показатели соотношения CD4/CD8 и клеток продуцентов ИЛ-1β достоверно отличались от показателей пациенток, не получавших дидрогестерон.

Сравнительный биохимический анализ фракционного состава гликозаминогликанов в децидуальной ткани пациенток с преэклампсией, получавших дидрогестерон, показал, что улучшение условий децидуализации эндометрия способствовало сохранению присутствия в децидуальной ткани таких компонентов матрикса, как хондроитин сульфаты и труднорастворимых гликозаминогликанов (гепаран сульфата, гепарина, дерматан сульфата).

Таким образом, **применение дидрогестерона в качестве прегравидарной подготовки у беременных с недостаточностью лютеиновой фазы и в период первой и второй волн инвазии трофобласта способствует не только сохранению беременности, но и профилактике гестоза, прежде всего его тяжелых форм.** Эффект реализуется за счет создания оптимальных условий для децидуализации эндометрия, что в свою очередь ведет к нормализации синтеза основных компонентов соединительно-тканного матрикса децидуальной ткани.

Сведения об авторах

Сторчак Анна Вадимовна – кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина; доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 711-35-56

Грищенко Ольга Валентиновна – кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина; кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 711-35-56

Буй Сон Тоан – кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 711-35-56

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волощук І.Н. Патологія спіральних артерій матки і її значення в патогенезі порушень маточно-плацентарного кровоотоку /І.Н. Волощук //Вестн. АМН СССР. – 1991. – № 5. – С. 22–26.
2. Гребенкин Б.Е., Садыкова Г.К. Способ профилактики тяжелого гестоза. – Патент RU 2440815 С1. – Пермь, 2012. – 4 с.
3. Грищенко О.В., Сторчак А.В., Ли Вей, Сорокина И.В., Шевченко О.И. Анатомо-функциональные особенности децидуальной оболочки при беременности, осложненной гестозом //Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 78–83.
4. Децидуализация эндометрия как фактор, регулирующий цитотрофобластическую инвазию в течение I триместра беременности. /А.П. Милованов, Н.А. Старосветская, С.В. Назимова и др. // Арх. пат. – 2007. – Т. 69, № 5. – С. 31–34.
5. Іванюта Л.І. Сучасне трактування патогенезу гестозів //Л.І. Іванюта //Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Абрис, 2000. – С. 119–122.
6. Кокрановское руководство: Беременность и роды /Д.Ю. Хофмейр, Д.П. Нейлсон, З. Алфирович и др./ Под общ. ред. Г.Т. Сухих. – М.: Логосфера, 2010. – 440 с.
7. Колос Е.В. Возможности в решении вопросов гестоза: профилактические мероприятия //Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. – № 3 (26).
8. Маланина Е.Н. Клиническое значение ангиогенных факторов роста в оценке риска развития гестоза у женщин с угрозой прерывания беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Казань, 2010. – 20 с.
9. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод: Руководство для врачей / А.П. Милованов – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
10. Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».
11. Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 «Клінічні протоколи з акушерської та гінекологічної допомоги».
12. Садыкова Г.К., Гребенкин Б.Е., Семягина Л.М. и др. Гормональная поддержка ранних сроков гестации – неожиданный барьер для презк-ламписи? //Медицинский альманах. – 2011. – № 6 (19). – С. 50–53.
13. Шалина Р.И. Возможности прогнозирования и профилактики гестоза в I триместре беременности //Материалы II международной конференции «Ранние сроки беременности», Москва, 2009.
14. Akolekar R., Syngelaki I A., Sarquis R., Zvanca M., Nicolaidis K.H. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks //Prenatal diagnosis. – 2011. – № 31 – P. 66–74.
15. Meher S., Duley L. Progesterone for preventing pre-eclampsia and its complication (Review). – The Cochrane Library (CD006175), 2006, Issue 4. – 39 с.
16. Sammour M.B., El-Kabarity H., Fawzy M.M., Schindler A.E. Prevention and treatment of pregnancy-induced hypertension (preeclampsia) with progestogens //The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2005. – V. 97 (5). – P. 439–440.
17. Web-сайт Cochrane Collaboration - <http://www.cochrane.org/index.htm>
18. Web-сайт The Fetal Medicine Foundation – <http://www.fetalmedicine.org/>
19. Zainul Rashid M. R., Jing Fen Lim, Noorfaizatul Hanim M. Nawawi et al. A pilot study to determine whether progesterone supplementation using hydroprogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae //Gynecological Endocrinology. – 2014. – № 30 (3). – P. 217–220.

Стаття поступила в редакцію 17.11.2014