

Диференційований підхід до лікування загрозливого викидня ранніх термінів гестації

І.Б. Вовк¹, Н.Г. Горovenko², О.В. Трохимович¹, З.І. Россоха³

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

³ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

У роботі представлені результати вивчення ефективності диференційованого підходу до лікування жінок із загрозливим викиднем ранніх термінів із урахуванням гормональних, доплерометричних та генетичних досліджень. Проведено комплексне обстеження та лікування 101 жінки із загрозою переривання вагітності, які були розподілені на групи залежно від отриманої терапії. Результати дослідження засвідчили високу ефективність запропонованого підходу до лікування, що дало змогу зменшити частоту ранніх репродуктивних втрат в 2,4 разу.

Ключові слова: загрозливий викидень, прогестеронова недостатність, ген рецептора прогестерону PGR, ген рецептора естрогенів ESR1, ген множинної лікарської стійкості MDR1, доплерометричне дослідження, лікування.

Ураховуючи високу частоту ранніх втрат вагітності, яка в умовах сьогодення сягає 10–20% від загальної кількості вагітностей із відсутністю тенденції до її зниження, а також їх негативний вплив на репродуктивне здоров'я жінки, питання раціонального ведення ранніх термінів вагітності з метою запобігання репродуктивним втратам є вкрай важливим [1, 2].

Саме в ранні терміни вагітності закладаються основи плацентарної недостатності та затримки розвитку плода, реалізуються дефекти прегравідарної підготовки, втрачаються великі профілактичні можливості, які при невеликих затратах можуть сприяти зниженню перинатальної та материнської смертності. Основним резервом зниження ранніх репродуктивних втрат є створення належного рівня моніторингу та створення ефективної системи профілактики, лікування загрозливого викидня [3, 4].

В умовах сьогодення патогенетична обґрунтованість застосування гестагенів з метою лікування загрозливого викидня не викликає будь-яких сумнівів. Оскільки абсолютний або відносний дефіцит прогестерону є однією з основних ланок патогенезу ранніх репродуктивних втрат, призначення препаратів прогестерону вважається цілком доцільним незалежно від генезу невиношування вагітності [5, 6]. При цьому, привертає увагу і насторожує той факт, що в низці випадків гормональна терапія не дає належного ефекту, це стимулює пошук нових підходів до корекції гормональних порушень. Отже, розроблення диференційованих схем лікування загрозливого викидня як предиктора ранніх репродуктивних втрат із урахуванням патогенетичних аспектів є надзвичайно актуальним завданням.

Мета дослідження: розробити заходи та вивчити ефективність диференційованого підходу до лікування загрозливого викидня ранніх термінів гестації з метою запобігання репродуктивним втратам.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено комплексне обстеження та лікування 101 жінки із загрозливим викиднем ранніх термінів, які були розподілені на групи залежно від отриманого лікування. В основну групу увійшла 51 жінка, яким було проведено молекулярно-генетичне дослідження із визначенням поліморфних варіантів гена рецептора прогестерону PGR, гена рецептора естрогенів ESR1, гена множинної лікарської стійкості MDR1 з метою підбору препарату гормонотерапії та методу застосування в комплексі розробленої нами схеми диференційованого лікування. Групу порівняння склали 50 жінок із загрозливим викиднем, які отримували лікування згідно з протоколом МОЗ України (наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008). В контрольну групу увійшли 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

З метою оцінювання ефективності розробленого диференційованого лікування загрозливого викидня враховували суб'єктивні скарги жінок, результати комплексного обстеження пацієнток в динаміці лікування.

Дослідження гормонального гомеостазу передбачало вивчення концентрації статевих гормонів в сироватці крові (естрадіолу та прогестерону) за допомогою імуноферментного методу з використанням тест-системи ХЕМА (Росія). Вимірювання оптичної щільності проведено на фотометрі MSR-1000. Паралельно проводили дослідження гормональної кількоцитології. Забарвлення піхвових мазків проведено за поліхромним методом Шорра.

Ультразвукове та доплерометричне дослідження гемодинаміки матки проводили на апараті VOLUSON 730 EXPERT трансвагінальним доступом з використанням датчика 8 МГц.

Молекулярно-генетичні дослідження проводили стандартними методами. Для визначення поліморфізму гена PGR (Progrins Alu) застосовували альельспецифічну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). При дослідженні поліморфних варіантів генів ESR1 (A-351G, T-397C), MDR1 (C3435T) проводили аналіз поліморфізму довгими рестрикційними фрагментами (ПДРФ) після ПЛР. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів ESR1, MDR1 підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції XbaI, PvuII і MboI відповідно. Результати ПДРФ-аналізу враховували, проводячи електрофорез отриманих фрагментів в 2% агарозному гелі.

Отримані цифрові дані обробляли з використанням статистичних програм Excel Microsoft Office 2003 із застосуванням методів варіаційної статистики. Для порівняння показників з нормальним характером розподілу використовували t-критерій Стюдента. Результати молекулярно-генетичних досліджень підлягали статистичному обробленню з використанням програми STATISTICA 8.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження гормонального гомеостазу жінок із загрозовим викиднем ранніх термінів передбачало дослідження сироваткових концентрацій статевих гормонів (прогестерону та естрадіолу), а також проведення гормональної кольпоцитології з метою визначення ступеня прогестеронової насиченості.

Середній показник концентрації прогестерону у жінок із загрозовим викиднем в термінах 4–8 тиж вагітності склав $112,1 \pm 17,5$ нмоль/л, а в гестаційному терміні 9–12 тиж – $128,6 \pm 19,3$ нмоль/л, що достовірно перевищувало середні показники контрольної групи згідно з терміном гестації відповідно $64,27 \pm 4,5$ нмоль/л та $78,2 \pm 3,7$ нмоль/л. Індивідуальний аналіз показників сироваткових концентрацій прогестерону встановив, що у жінок із загрозовим викиднем концентрації прогестерону знаходились в широкому діапазоні коливання, при цьому у 32% жінок показник концентрації прогестерону був низьким порівняно із показником контрольної групи (34 – 53 нмоль/мл), у 38% жінок концентрації прогестерону відповідали показнику контрольної групи, а підвищений рівень прогестерону спостерігався у 30% пацієнток із загрозовим викиднем, при цьому в кожному конкретному випадку ступінь перевищення знаходився в широких межах від 15% до 90% по відношенню до показника контрольної групи, проте вкладався в верхню межу референтного значення лабораторії – 36 – 240 нмоль/л. При детальному вивченні анамнезу у даної категорії жінок було встановлено, що всі пацієнтки з високими сироватковими концентраціями прогестерону отримували лікування препаратами прогестеронового ряду, починаючи із ранніх термінів вагітності в зв'язку із обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, що могло призвести до відповідного викривлення результатів дослідження.

Як свідчать результати дослідження, середній показник концентрації естрадіолу у жінок із загрозовим викиднем в терміні 4–8 тиж вагітності склав $3,67 \pm 0,56$ нмоль/л, що відповідало показнику контрольної групи – $4,0 \pm 1,3$ нмоль/л. У терміні 9–12 тиж вагітності за умов загрозового викидня було встановлено достовірне зниження цього показника в порівнянні із контрольною групою, що відповідно становило $6,41 \pm 0,57$ нмоль/л проти $8,91 \pm 0,74$ нмоль/л ($p < 0,05$). Аналіз індивідуальних показників концентрацій встановив, що абсолютна гіперестрогенія в даному гестаційному терміні мала місце у 16% пацієнток. Слід зауважити, що незалежно від терміну гестації високі концентрації естрадіолу урівноважувались високими концентраціями прогестерону.

Визначення прогестеронової насиченості за даними гормональної кольпоцитології у жінок із загрозовим викиднем дозволило виявити патологічний естрогенний тип мазка у всіх обстежених жінок. При цьому, мали місце ознаки прогестеронової недостатності різного ступеня вираженості. У ході порівняльного дослідження показників сироваткових концентрацій статевих гормонів та результатів гормональної кольпоцитології було встановлено, що у 68% жінок із загрозовим викиднем мала місце невідповідність між результатами наведених вище методів оцінювання ендокринного статусу. Це свідчило, що, незважаючи на високі концентрації імунореактивного прогестерону в сироватці крові, орган-мішень не одержував прогестеронової стимуляції, яка б відповідала потребам фізіологічного перебігу вагітності. На нашу думку, виявлена невідповідність концентрацій прогестерону в сироватці крові та даних гормональної кольпоцитології у цієї категорії жінок свідчила про зменшення кількості або чутливості прогестеронових рецепторів ендометрія до впливу даного гормону, або могло бути відображенням порушення утилізації прогестерону, яке потенціювало розвиток та

підтримку загрозового викидня, що спонукало нас до проведення подальших досліджень в даному напрямку.

З метою визначення можливого впливу генетичного чинника на особливості гормонального гомеостазу та визначення тактики лікування всім жінкам основної групи було проведено молекулярно-генетичне дослідження із визначенням поліморфних варіантів гена рецептора прогестерону *PGR*, гена рецептора естрогенів *ESR1*, гена множинної лікарської стійкості *MDR1*, задіяного у транспорт та перетворення гормональних сполук ендокринного походження та ліків.

Проведені дослідження встановили, що частота поширення генотипу *T1/T1* за геном рецептора прогестерону *PGR* склала 70,59%, який, як свідчать результати проведених нами попередніх досліджень, знижував ризик ранніх втрат. Частота генотипу *T1/T2* та *T2/T2* за геном *PGR* становила відповідно 27,45% та 1,96%.

Частота генотипу *-397TT* за геном *ESR1* (*T-397C*) становила 29,41%, а відповідно у 50,98% та 19,61% жінок основної групи відзначався генотип *-397TC* та *-397CC*. При визначенні поліморфізму за геном рецептора естрогенів *ESR1* (*A-351G*) у жінок основної групи було встановлено, що генотип *-351AA* мав місце у 41,18% жінок, а генотипи *-351AG* та *-351GG* – у 47,06% та 11,76% пацієнток відповідно.

Аналіз розподілу поліморфних варіантів гена множинної стійкості до ліків у жінок основної групи показав, що частота генотипу *3435CC* за геном *MDR1* склала 41,18%, а частота несприятливого генотипу *3435TT* за геном *MDR1* становила 11,76%.

При співставленні результатів гормонального та генетичного дослідження було виявлено певні особливості, які засвідчили про взаємозв'язок генетичного поліморфізму обстежених пацієнток з особливостями гормонального гомеостазу (таблиця).

Як зазначено у таблиці, за наявності у пацієнтів генотипів *T1/T2* та *T2/T2* за геном рецептора прогестерону *PGR* відзначались достовірно вищі стартові концентрації прогестерону в сироватці крові в порівнянні із жінками з генотипом *T1/T1* ($p < 0,05$).

Поряд із цим, генотип *T1/T2* та *T2/T2* за геном рецептора прогестерону *PGR* асоціювався із достовірно вищими показниками каріопікнотичного індексу (КПІ) за даними гормональної кольпоцитології, що відображало зростання ступеня прогестеронової недостатності порівняно із генотипом *T1/T1* ($p < 0,05$).

При визначенні особливостей гормональної насиченості за результатами співставлення генотипів за геном *ESR1* (*T-397C*) було встановлено, що за умов генотипу *-397CC* відзначались достовірно вищі концентрації естрадіолу в сироватці крові в порівнянні із жінками, які мали генотип *-397TT* та *-397TC* ($p < 0,05$) (див. таблицю).

Привертало на увагу те, що за умов генотипу *3435TT* за геном *MDR1* у жінок із загрозовим викиднем відзначались достовірно зростання середнього показника концентрації прогестерону та КПІ в порівнянні із жінками, що мали генотип *3435CC*.

Це свідчило про порушення рецепції статевих гормонів із накопиченням останніх у сироватці крові за умов несприятливих поліморфних варіантів генів рецепторів прогестерону, естрогенів та гену множинної резистентності до ліків. Враховуючи виявлені особливості, жінкам основної групи із генотипом *T1/T2* та *T2/T2* за геном рецептора прогестерону *PGR* та генотипом *3435TT* за геном *MDR1* з метою гормональної корекції в комплексі зберігаючої терапії призначали мікронізований прогестерон із вагінальним застосуванням в дозі 200 мг, решта жінок отримували ін'єкційну форму прогестерону. Беручи до уваги те, що вагінальне застосування

Визначення зв'язку генетичного поліморфізму обстежених пацієнток з особливостями гормонального гомеостазу

Ген / Показник	Генотип за дослідженням геном	M ± m	Генотип за дослідженням геном	M ± m	p
Ген PGR/ Рівень прогестерону	T1/T1	68,81±7,01	T1/T2	85,67±10,27	<0,05
	T1/T1	68,81±7,01	T2/T2	112,00±0,01	<0,05
	T1/T2	85,67±10,27	T2/T2	112,00±0,01	<0,05
Ген PGR/ Показник КПІ	T1/T1	33,29±6,73	T1/T2	46,18±3,86	<0,05
	T1/T1	33,29±6,73	T2/T2	61,00±0,01	<0,05
	T1/T2	46,18±3,86	T2/T2	61,00±0,01	<0,05
Ген ESR1 (T-397C)/Рівень естрадіолу	TT	3,65±1,21	TC	4,04±0,46	>0,05
	TT	3,65±1,21	CC	11,56±3,2	<0,05
	TC	4,04±0,46	CC	11,56±3,2	<0,05
Ген ESR1 (T-397C)/ Показник КПІ	TT	42,83±3,79	TC	46,2±8,7	>0,05
	TT	42,83±3,79	CC	49,8±6,93	>0,05
	TC	46,2±8,7	CC	49,8±6,93	>0,05
Ген ESR1 (A-351G)/ Рівень естрадіолу	AA	3,93±0,91	AG	5,93±1,88	>0,05
	AA	3,93±0,91	GG	7,94±3,28	>0,05
	AG	5,93±1,88	GG	7,94±3,28	>0,05
Ген ESR1 (A-351G)/ Показник КПІ	AA	48,48±4,53	AG	45,3±5,56	>0,05
	AA	48,48±4,53	GG	36,00±8,98	>0,05
	AG	48,48±4,53	GG	36,00±8,98	>0,05
Ген MDR1 (C3435T)/ Рівень прогестерону	CC	56,18±8,37	CT	80,7±8,83	<0,05
	CC	56,18±8,37	TT	84,97±9,06	<0,05
	CT	80,7±8,83	TT	84,97±9,06	>0,05
Ген MDR1 (C3435T)/ Рівень естрадіолу	CC	5,83±1,15	CT	5,11±1,98	>0,05
	CC	5,83±1,15	TT	3,76±0,94	>0,05
	CT	5,11±1,98	TT	3,76±0,94	>0,05
Ген MDR1 (C3435T)/ Рівень КПІ	CC	40,0±6,99	CT	42,48±4,76	>0,05
	CC	40,0±6,99	TT	59,79±4,99	<0,05
	CT	42,48±4,76	TT	59,79±4,99	>0,05

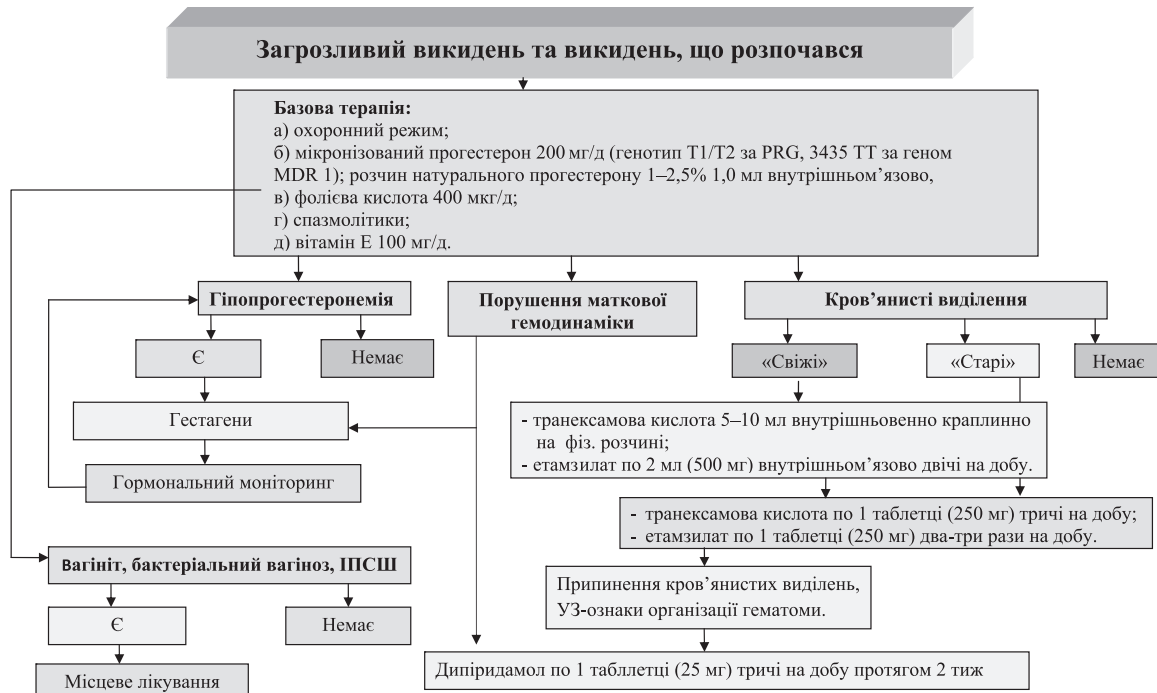
препарату забезпечує швидку адресну доставку діючої речовини до органів-мішеней та виключає необхідність його довгого шляху транспортування по великому колу кровообігу, це добре поєднується та узгоджується з отриманими результатами проведеного молекулярно-генетичного дослідження обстежених жінок, які засвідчили високу частоту несприятливих комбінацій поліморфізму гена рецептора прогестерону *PGR* та гена множинної резистентності до ліків (*MDR1*), що є відповідальним за транспорт прогестерону в клітину. Таким чином, було зроблено припущення, що завдяки виключенню необхідності взаємодії транспортних білків та прогестерону буде отримано вища концентрація прогестерону в кінцевому місці призначення (в ендометрії), що зумовить підвищення ефективності лікування у даної категорії жінок.

Запропонована схема лікування передбачала проведення гормональної терапії, корекції виявлених гемодинамічних порушень, вітамінотерапію, а також використання за необхідності гемостатичних та спазмолітичних препаратів, а за наявності інфекцій статевих шляхів проведення місцевої санації (малюнок). З урахуванням результатів генетичного дослідження 23 (45,09%) пацієнтки основної групи отримували ін'єкційну форму прогестерону, а 28 (54,91%) жінок – мікронізований прогестерон вагінально (200 мг/д).

Як встановили дослідження, призначення зберігаючої терапії сприяло регресії клінічних проявів загрозливого викидня, що проявлялось зменшенням або відсутністю скарг на наявність больових відчуттів та кров'янистих виділень зі статевих шляхів, вже через 6,4±0,5 дня від початку лікування у жінок, що застосовували мікронізований прогестерон.

З метою оцінювання змін гормонального гомеостазу в динаміці лікування пацієнткам проводили визначення сироваткових концентрацій прогестерону та естрадіолу, а також кількоцитологічне дослідження.

Як свідчать результати дослідження, призначення гормональної терапії приводило до нормалізації показників сироваткових концентрацій естрадіолу, прогестерону вже через 7–10 днів. При аналізі кількоцитологічних індексів в динаміці лікування було встановлено, що наявність позитивної динаміки була відзначена вже через 10–14 днів від початку лікування, яка полягала у зменшенні ступеня прогестеронової недостатності. Нормалізація показників гормональної кількоцитології відбулась у середньому, в



Алгоритм диференційованого комплексного лікування загрозливого викидня ранніх термінів

I підгрупі протягом $3,71 \pm 0,22$ тиж, в II підгрупі – протягом $3,49 \pm 0,24$ тиж, а в групі порівняння – протягом $3,96 \pm 0,23$ тиж, що не мало статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Поряд із цим у 3 (10,0%) жінок I підгрупи, у 3 (6,0%) жінок II підгрупи та у 7 (14,0%) жінок групи порівняння протягом зазначеного періоду не вдалось отримати повної нормалізації індексів гормональної кількоцитології, що потребувало продовження гормональної корекції.

У динаміці лікування після зникнення клінічних симптомів загрози переривання вагітності проводили ехографічне та доплерометричне дослідження. При УЗД встановлено наявність позитивної динаміки через $9,6 \pm 1,2$ дня, що полягало у зникненні гіпертонусу матки та наявності інволютивних змін з боку субхоріальної гематомі відповідно у 33 (64,7%) вагітних основної групи та у 31 (62,0%) жінки групи порівняння.

При вивченні доплерометричних показників маткового кровотоку в динаміці лікування також відзначали позитивні гемодинамічні зміни у більшості пацієнток. Покращення гемодинаміки в маткових артеріях проявлялось зменшенням показників систоло-діастолічного співвідношення (С/Д) та пульсового індексу (ПІ) в обох маткових артеріях, при цьому відновлювалась притаманна фізіологічному перебігу вагітності асиметрія показників між домінантною та субдомінантною матковими артеріями. Відтак, середній показник ПІ в домінантній та субдомінантній артерії в динаміці лікування у обстежених жінок по групах склав відповідно в основній групі – $1,93 \pm 0,11$ та $2,33 \pm 0,12$, в групі порівняння – $1,98 \pm 0,11$ та $2,42 \pm 0,18$, що відповідало показникам контрольної групи – $1,94 \pm 0,08$ та $2,29 \pm 0,07$.

Аналіз змін С/Д в домінантній та субдомінантній артерії в динаміці лікування у обстежених жінок виявив, що його середні показники становили в основній групі – $4,43 \pm 0,38$ та $6,49 \pm 0,33$, в групі порівняння – $5,21 \pm 0,43$ та $6,82 \pm 0,41$, що також відповідало показникам контрольної групи – $3,97 \pm 0,31$ та $5,95 \pm 0,28$.

Вивчення кровотоку в спіральних артеріях в динаміці лікування жінок із загрозливим викиднем встановило змен-

шення судинного опору та покращання гемодинаміки, що проявлялось зменшенням С/Д, що відповідно склало в основній групі – $1,86 \pm 0,07$, в групі порівняння – $1,96 \pm 0,09$ та відповідало показнику контрольної групи – $1,85 \pm 0,06$ ($p < 0,05$).

Проведене комплексне лікування виявилось ефективним у більшості пацієнток, проте незважаючи на проведену терапію у 3 (5,9%) жінок основної групи та у 7 (14,0%) пацієнток групи порівняння констатоване завмирання вагітності в терміні до 12 тиж.

Отже, за умов отримання запропонованого лікування у жінок основної групи показник ефективності лікування склав – 94,1% проти 86,0% в групі порівняння. Це свідчить, що розроблений та впроваджений диференційований комплексний підхід сприяв підвищенню ефективності лікування та зменшенню репродуктивних втрат в 2,4 разу.

Таким чином, ефективність та успіх лікувально-профілактичних заходів у жінок із загрозливим викиднем ранніх термінів залежить від диференційованого комплексного підходу до кожної жінки, а також повноти обстеження та якості етіопатогенетичного підходу у виборі лікування. На нашу думку, досить важливим є врахування поліморфізму генів та їх комбінацій з метою підбору оптимальної мінімальної дози та методу введення препарату для отримання достатнього ефекту та безпечного пролонгування вагітності. Виконане дослідження певною мірою довело обґрунтованість запропонованої теорії. Отже, запропонований диференційований підхід показав свою високу ефективність на нашій вибірці пацієнток, проте це не виключає необхідності проведення масштабних рандомізованих досліджень.

ВИСНОВКИ

Запропонований новий підхід до лікувально-діагностичних заходів, спрямованих на попередження ранніх втрат вагітності, передбачає проведення комплексного обстеження із включенням доплерометричного оцінювання маткового кровотоку, дослідження поліморфних варіантів генів, що відповідають за гормональний гомео-

стаз *PGR* та *ESR1*, а також гена *MDR1*, задіяного в транспорті і метаболізмі гормонів, з метою визначення лікувальної тактики.

Установлено, що у жінок із загрозою переривання вагітності та генотипом *T1/T2*, *T2/T2* за геном *PGR* та *3435TT* за геном *MDR1* оптимальним препаратом вибору є

мікронізований прогестерон із вагінальним застосуванням, що повинно бути враховано при виборі гормонального препарату та методу введення. Застосування зазначених підходів показало високу ефективність, оскільки дало змогу пролонгувати вагітність у 94,1% жінок та в 2,4 рази зменшити частоту ранніх репродуктивних втрат.

Дифференцированный подход к лечению угрожающего выкидыша ранних сроков гестации
И.Б. Вовк, Н.Г. Горовенко, О.В. Трохимович, З.И. Россоха

В работе представлены результаты изучения эффективности дифференцированного подхода к лечению женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков с учетом гормональных, доплерометрических и генетических исследований. Проведено комплексное обследование и лечение 101 женщины с угрозой прерывания беременности, которые были распределены на группы в зависимости от полученной терапии. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности предложенного подхода к лечению, что позволяет уменьшить частоту ранних репродуктивных потерь в 2,4 раза.

Ключевые слова: угрожающий выкидыш, доплерометрическое исследование, прогестероновая недостаточность, ген рецептора прогестерона *PGR*, ген рецептора эстрогенов *ESR1*, ген множественной лекарственной устойчивости *MDR1*, лечение.

The differential approach to the treatment of threatening miscarriage of early gestation
I.B. Vovk, N.G. Gorovenko, O.V. Trohimovych, Z.I. Rossokha

The results of study of the efficacy of a differentiated approach to the treatment of women with threatening miscarriage of early, considering hormonal, Doppler and genetic research. A comprehensive examination and treatment of 101 women with threatened miscarriage, which were divided into groups according to therapy received. Research results showed high efficacy of the proposed approach to treatment that helps reduce the incidence of early reproductive losses in 2,4 times.

Key words: threatening miscarriage, doppler study, progesterone deficiency, progesterone receptor gene *PGR*, estrogen receptor gene *ESR1*, multidrug resistance gene *MDR1*, treatment.

Сведения об авторах

Вовк Ирина Борисовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-84-23

Горовенко Наталья Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 205-42-12

Трохимович Ольга Витальевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61

Россоха Зоя Ивановна – ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины», 04050, г. Киев, ул. Н. Пимоненко, 10-А; тел.: (044) 205-48-13

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И. Жук, Я.Н. Калинка, В.М. Сидельникова // Здоровье Украины. – 2007. – № 5/1. – С. 35.
2. Посисеева Л.В. Ранние репродуктивные потери: проблемы и решения

- / Л.В. Посисеева // Гинекология. – 2012. – № 6. – С. 38–40.
3. Макаров О.В. Роль угрозы прерывания беременности в генезе развития фетоплацентарной недостаточности / О.В. Макаров, Е.И. Боровкина, Н.А. Шешукова // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 34–36.

4. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова – М.: Медпрессинформ, 2007. – 352 с.
5. Галич С.Р. Эффект прогестерона в обеспечении центральных механизмов гестационной адаптации / Галич С.Р. // 3 турботою про жінку. – 2012. – № 8 (38). – С. 60–61.

6. Писарева С.П. Дифференцированный подход к применению препаратов гестагенного действия при невынашивании беременности / С.П. Писарева // Здоровье женщины. – 2012. – № 1 (67). – С. 123–126.

Статья поступила в редакцию 17.02.2015