

Актуальні аспекти превентивної стратегії щодо пізніх ускладнень вагітності

Л.Г. Назаренко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета дослідження: уточнення можливості ефективного застосування прогестеронової підтримки під час ведення вагітності з ознаками фетоплацентарної дисфункції та ускладненнями другої половини.

Матеріали та методи. У межах порівняльного дослідження обстежено проспективно 155 жінок (основна група) з клінічно означеною фетоплацентарною патологією – затримкою внутрішньоутробного розвитку плода І–ІІ ст., маловоддям, їхнім поєднанням, гіпоплазією плаценти, починаючи з 22–27-го тижня вагітності, і 155 спостережень (група порівняння), підібраних за принципом «копія–пара» щодо основної групи. Перед початком лікування проводили фармакологічну пробу для оцінювання потенційної користі прогестеронової підтримки шляхом дослідження впливу сублінгвальної форми прогестерону на кровообіг у структурах матково-плацентарно-плодового судинного русла. Критерії оцінювання – частота передчасних пологів (ПП), перинатальні наслідки, динаміка маркерів ендотеліальної дисфункції.

Результати. Доведено позитивний ефект від використання прогестерону стосовно частоти ПП у жінок з пізніми ускладненнями вагітності, асоційованими з фетоплацентарною дисфункцією. Відзначено позитивну тенденцію щодо показників перинатальної смертності. Дослідження маркерів ендотеліальної дисфункції дозволило встановити позитивну динаміку судинної адаптації під впливом прогестерону. Це – однозначно позитивний момент, який є побічним поясненням кращого наслідку вагітності для плода, зменшення кількості новонароджених з масою тіла <2500 г, що є аргументом на користь перспективності клінічного застосування прогестеронової підтримки у сучасних умовах для зниження частоти ускладнень другої половини вагітності і перинатальних несприятливих наслідків.

Заключення. Позитивний ефект від використання прогестерону стосовно частоти пізніх ускладнень вагітності, асоційованими з фетоплацентарною дисфункцією, проявляється достовірно нижчим відсотком передчасних пологів (ПП). Клінічно важливим є показник ПП до 34 тиж вагітності, що впливає на життєздатність і якість здоров'я народженої дитини. Запровадження фармакологічної проби з прогестероном дозволяє визначити користь і доцільність призначення у комплексній терапії курсової прогестеронової підтримки, а отже, заслуговує застосування у клінічній практиці.

Ключові слова: прогестерон, сублінгвальна форма, перинатальні результати, вагітність, Лютеїна.

Сучасне покоління українців існує в реальності, яка має велику кількість соціально-економічних, медичних, психологічних факторів з негативним впливом на загальний стан здоров'я людини в усіх вікових категоріях. Медичною спільнотою останнім часом усвідомлено наявність популяційного феномену погіршення здоров'я як відображення енергетичного дефіциту (мітохондріальної недостатності) у переважній частині населення країни, що зумовлено спосо-

бом життя й екологією. Цей факт проектується на проблеми репродуктивного здоров'я, зокрема, на частоту ускладнень і несприятливих наслідків вагітності для матері й дитини, що залишається незмінно високою, незважаючи на зусилля фахівців [1–4].

Одним із наслідків мітохондріальної недостатності у репродуктивній сфері є дисфункція метаболізму прогестерону. Класичні уявлення щодо синтезу стероїдних гормонів відводять головну роль транспорту холестерину в мітохондрії та подальшому проходженню холестерину від зовнішньої мембрани мітохондрій до внутрішньої, де розміщується ферментний комплекс, який «відповідає» за перетворення його на прегненолон. Логічним і навіть очікуваним наслідком відхилення цих процесів є формування так званої плацентарної недостатності (ПН). І хоча ПН сьогодні не вважається коректним діагностичним формулюванням, не підлягає сумніву її визначальний вплив на розвиток дитини та становлення усіх функцій організму у разі порушень стану плаценти. Останнім часом формуються нові наукові уявлення про «асоційовані з плацентою хвороби», згідно з якими підґрунтям більшості ускладнень вагітності є властива плаценті природжена гетерогенність, що зумовлена впливом генетичних (зокрема хромосомний мозаїцизм) і епігенетичних (відхилення метилювання ДНК) факторів. З несприятливими наслідками вагітності для матері й плода асоціюється так звана матково-плацентарна недостатність, що є більш «присунутою» дефініцією, ніж ПН. Її сутність полягає в тому, що, як доведено в експерименті, на тлі ендокринних і метаболічних змін під час вагітності виникає тривала нестача маткового перфузійного тиску, що зумовлює хронічну плацентарну ішемію – обмеження росту плода.

Ускладнення другої половини вагітності (пізні ускладнення) – передчасні пологи (ПП), прееклампсія, затримка внутрішньоутробного росту плода (ЗВРП), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, які зумовлюють значну частку перинатальних втрат, – перебувають у патогенетичній єдності, маючи за першооснову синдром хронічної ішемічної хвороби плаценти. Терапевтичні заходи, які проводять у другій половині вагітності у зв'язку з розвитком цих ускладнень, далеко не завжди відповідають очікуваним результатам. Пояснити це можна, зокрема, тим, що в арсеналі лікаря не існує засобів цільового впливу на фетоплацентарну систему, і лікарські препарати призначають матері в очікуванні опосередкованої дії на перебіг вагітності. Єдиним засобом майже спрямованою щодо вагітності дії є прогестерон, і це впливає навіть з його дефініції, визначеної у 1934–1935 рр., – «прогестаційний стероїдний кетон» (PROGestational STERoidal ketONE).

Ефекти прогестерону найбільш активно вивчають у межах проблеми невиношування і недоношування вагітності. На сьогодні одним із найбільш популярних аспектів цієї проблеми є «прогестерон і ризик ПП» у жінок з короткою шийкою матки. Більш ранні рандомізовані дослідження встановили, що застосування прогестерону однозначно знижує ризик ПП лише у жінок з ПП в анамнезі [6]. У наступ-

ному доведено, що частота спонтанних ПП до 34 тиж у жінок з довжиною шийки 15 мм, які не мали в анамнезі ПП, є достовірно нижчою у групі пацієнток, які протягом 24–34 тиж отримали вагінально мікронізований прогестерон (19,2% проти 34,4%) [7, 8].

Не виключено, що протективний вплив прогестерону може бути пов'язаний із судинними ефектами, адже прогестеронові рецептори знайдені у ядрах ендотеліальних клітин маткових артерій, периферійних вен [9]. У зв'язку з цим логічним стало обговорення патогенезу «асоційованих з плацентою хвороб» у контексті *дисфункції* судинного *ендотелію* – своєрідного великого нейроендокринного органу, дифузно розсіяного по всіх тканинах. Сучасне поняття дисфункції ендотелію включає дисбаланс між медіаторами, що забезпечують в нормі оптимальний перебіг ендотеліозалежних процесів. Серед етіопатогенетичних факторів ризику ПП відіграє роль ендотеліальна дисфункція як в материнському організмі, так і у фетоплацентарному комплексі та навіть в артеріях пуповини. Особливостями дисфункції ендотелію при ПП є: зниження рівнів NO у 2 рази, Е-селектину – в 1,5 разу, підвищення ендотеліну-1 – у 5 разів [5].

Третина всіх ПП відбувається у термін вагітності 28–33 тиж. До цієї категорії належать як спонтанні, так і елективні ПП за акушерськими і перинатальними показаннями. Решта випадків здебільшого припадає на ПП у 34–37 тиж, результати яких для плода практично зіванні з такими при доношеній вагітності. Отже, найвищий клінічний інтерес мають питання оптимізації результатів вагітності з ризиком ПП і пізніх акушерських ускладнень у межах другої половини вагітності. Обмін досвідом ведення таких контингентів вагітних має поповнити доказову базу раціонального обсягу терапевтичних заходів.

Мета дослідження: уточнення можливості ефективного застосування прогестеронової підтримки під час ведення вагітності з ознаками фетоплацентарної дисфункції та ускладненнями другої половини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Протягом двох років (з вересня 2014 р. до вересня 2016 р.) під спостереженням знаходилися 155 жінок (основна група), які мали пізні ускладнення вагітності з клінічно означеною фетоплацентарною патологією – ЗВРП І–ІІ ст. (47 випадків), маловоддям (60 випадків), їхнім поєднанням (25 випадків), гіпоплазією плаценти (18 випадків) та надали поінформовану згоду на дослідження, що проводилося з дотриманням принципів медичної етики.

Клінічно окресленими видами ускладнень вагітності, з якими можна асоціювати фетоплацентарну патологію, були: гіпертензивні порушення (47 спостережень); загроза переривання у І триместрі вагітності з кров'янистими виділеннями, не пов'язаними з передлежанням плаценти і з наявністю ультразвукових ознак ретроплацентарної гематоми (49 випадків); низьке розташування плаценти, встановлене у ході скринінгу ІІ триместра (25 випадків). У 27 спостереженнях виявили поєднання анемії, гіпотонії, перебіг вагітності з недостатнім збільшенням маси тіла, симптомами астенізації. У 7 випадках клінічно значущих ускладнень вагітності (ідіопатичних варіантів фетоплацентарної дисфункції) не було встановлено. Строк вагітності на початок даного дослідження був у діапазоні 22–27 тиж.

Під час оцінювання морфофенотипу жінок основної групи була виявлена характерна структура сучасної репродуктивної популяції східноукраїнського регіону: у 44 (28,4%) осіб констатовано недиференційовану дисплазію сполучної тканини, у 29 (18,7%) – надмірну масу тіла, у 26 (16,8%) – дефіцит маси тіла.

Як групу порівняння було використано спеціально відібрані 155 ретроспективних спостережень з додержанням принципу «копія–пара» щодо жінок основної групи стосовно соціодемографічних і вихідних медичних характеристик. Аналізу підлягали дані про перебіг вагітності і перинатальні наслідки. Жінки групи порівняння завершили вагітність протягом попередніх двох років, мали аналогічний спектр ускладнень, але не отримували прогестеронової підтримки.

Вік жінок основної групи був у діапазоні 17–36 років (у середньому $26 \pm 2,3$ року), у групі порівняння – 18–35 років (у середньому $26,3 \pm 2,4$ року).

Критеріями включення у дослідження були наявність одноплідної вагітності без вроджених вад розвитку плода у жінок без мимовільних абортів в анамнезі, відсутність посилань на застосування препаратів прогестерону у предгравідарній підготовці та/або у першій половині вагітності, виключення інфекційного фактора, спадкової патології системи гемостаза.

Під час оцінювання критеріїв ефективності за первинну кінцеву точку брали кількість ПП (мимовільних і елективних) у терміні до 34 тиж (238 днів постконцептуального строку). Вторинними кінцевими точками були відповідність маси тіла при народженні гестаційному терміну, перинатальні втрати, серйозні ускладнення неонатального періоду (внутрішньоплодочкові крововиливи, респіраторний дистрес-синдром, ретинопатії недоношених тощо) з необхідністю довготривалої інтенсивної терапії та спеціалізованої допомоги.

Для прогестеронової підтримки було використано сублінгвальну і вагінальну форми препарату мікронізованого прогестерону (Лютеїна, ADAMED Група).

Ультразвукове дослідження проводили на сканерах «Sonoace-8000» («Medison», Корея); Philips HD 11XE (Австрія), Mindray DC-T6 разом зі стандартною методикою, цервікометрією і доплерівською флуометрією з визначенням цереброплацентарного відношення.

Для з'ясування стану судинної адаптації у 25 жінок основної групи в динаміці спостереження (через 4 тиж) визначали в крові концентрації субстанцій, що синтезуються ендотелієм, з альтернативною дією на судинний тонус: ендотеліну-1 і оксид азоту (NO). NO визначали флуориметричним методом за М. Marzington на спектрофлуориметрі Hitachi-M (Hitachi, Japan); ендотеліну – імуноферментним методом (набори «ELISA», Канада) на аналізаторі «ChemWell 2900» (Awareness Technology Inc., USA).

Під час опрацювання матеріалу застосовано математичні методи статистичного оброблення даних клінічних досліджень: варіаційний, t-критерій Стьюдента, відносний ризик (ВР) при 95% довірчому інтервалі (ДІ), достовірність яких визначали при $p \leq 0,05$. Використовували ліцензовані програмні продукти для IBM PC PC Intel Celeron M.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рутинною практикою є проведення своєрідної фармакологічної проби для оцінювання потенційної реальної користі вазоактивних і токолітичних засобів щодо фетоплацентарної системи шляхом дослідження впливу препарату на кровообіг у структурах матково-плацентарно-плодового судинного русла. Цей підхід було використано і стосовно прогестеронової підтримки. Оптимальний варіант реалізації даної проби став можливий завдяки властивостям інноваційної сублінгвальної форми Лютеїни, яка володіє швидкою і максимальною біодоступністю з початком дії щонайбільше через 30 хв.

Уміст ендотеліну і NO у крові вагітних основної групи у динаміці лікування

Показник	На початку лікування, n=25	Через 4 тиж, n=25	P
Ендотелін	5,5±0,18	4,7±0,29	<0,05
NO	0,269±0,022	0,327±0,015	<0,05

Як відомо, сублінгвальний/букальний спосіб застосування має низку добре відомих відмінностей і переваг перед традиційним (per os), а саме:

- 1) препарат не зазнає у шлунку впливу HCl;
- 2) потрапляє у кровообіг, обминаючи печінку, що запобігає передчасному руйнуванню й виділенню з жовчу, тобто усувається ефект першого проходження через печінку;
- 3) унаслідок хорошого кровопостачання слизової оболонки порожнини рота всмоктування відбувається *швидко*, що забезпечує *швидкий розвиток ефекту*. Через невелику всмоктувальну поверхню слизової оболонки порожнини рота сублінгвально або трансбукально загальноприйнято вводити високоактивні речовини, застосовувані у невеликих дозах за невідкладних станів (наприклад, нітрогліцерин, деякі стероїдні гормони). Слід зазначити, що, з позицій біодоступності лікувальних засобів, під'язична область порожнини рота відрізняється більшою проникністю, ніж піднебіння й щока.

Оригінальністю і перевагою препарату прогестерону Лютеїна є наявність двох лікарських форм: сублінгвальної – єдиної у світі інноваційної форми мікронізованого прогестерону, яка дозволяє досягти максимальної концентрації в плазмі, уникаючи первинного метаболізму в печінці, і вагінальної, яка забезпечує високу біодоступність прогестерону у матці.

«Формула» фармакологічної проби з прогестероном, яку ми проводили в основній групі, включала доплерівське дослідження з визначенням кривих швидкості кровообігу у маткових артеріях, артерії пуповини до і через 45–60 хв після застосування 50 мг Лютеїни сублінгвально.

Можливість саме таким чином проводити фармакологічну пробу була однією з причин вибору даного препарату. Другою причиною того, що саме цьому препарату із числа прогестеронових нами було віддано перевагу перед іншими, стала можливість гнучкої конверсії двох лікарських форм під час їхнього застосування пацієнтками без перерахунку разової та добової дози.

Слід відзначити, що під час проведення курсової терапії більшість пацієнток перевагу віддавали вагінальній формі як такій, що дозволяє провести цільову доставку препарату до матки як «виконавчого органа» під час вагітності, обминаючи перше проходження через шлунок і печінку. На сьогодні загально визнано, що поглинання через стінки вагіни забезпечує досягнення високого рівня прогестерону безпосередньо у матковому кровообігу, і це є головним критерієм вибору на користь саме вагінальних форм перед препаратами, що використовуються per os. Вагомою причиною обрання Лютеїни стала також доцільність додержання у клінічній практиці інструкцій із застосування лікарських засобів (*Компендіум – лікарські засоби*), оскільки Лютеїна з діючою речовиною прогестерон згідно з цим актуальним довідковим виданням може застосовуватися до 37 тиж вагітності у вагінальній та сублінгвальній формах.

Прогестеронову підтримку проводили курсом 4–6 тиж по 200 мг на добу. Було обрано дозу 200 мг, оскільки ми захищували обстежений контингент до групи особливо високого ризику ПН, хоча на сьогодні проблематично вважати реальністю дозозалежний зв'язок між прогестероном і наслідками вагітності з пізніми ускладненнями. Кожна третя жінка користувалася комбінацією вагінальної і сублінгвальної форм.

Позитивну відповідь у фармакологічній пробі продемонстрували 136 жінок (87,7%), що дозволило прогнозувати у цих випадках доцільність призначення курсу терапії. Зокрема, реакцією відповіді стало деяке зниження резистентності в одній або обох маткових артеріях (відповідно 35,4% і 50,8%), в артерії пуповини (76,9%). Проте безперспективність прогестеронової підтримки продемонстрували решта 12,3% жінок.

За даними цервікометрії на етапі скринінгу II триместра довжина шийки матки становила 32 мм (діапазон 15–56 мм). Довжину ≤25 мм зафіксовано у 8 (5,2%) випадках, що засвідчує невисокий ризик ПП за цим критерієм в основній групі.

Нами проведено в динаміці визначення вмісту ангіогенних речовин з альтернативною дією – ендотеліну-1 і NO в основній групі. Результати дослідження, проведеного у вибіркового контингенту, представлені у таблиці.

Як видно із наведених даних, вміст NO у крові вагітних основної групи перед призначенням прогестерону у комплексній терапії був нижче у порівнянні з показниками через 4 тиж від початку лікування. Уміст ендотеліну-1 був вищий на початку лікування, ніж у динаміці. Зіставлення цих даних є аргументом на користь висновку про те, що в ході терапії прогестероном має місце відносний приріст NO. Це, за сучасними уявленнями, є універсальним регулятором багаточисленних фізіологічних процесів, включаючи підтримку серцево-судинного гомеостазу, імунного статусу, цитотоксичної активності макрофагів тощо. Отже, на тлі застосування прогестерону був отриманий ефект зміни балансу ангіогенних субстанцій у бік зростання позитивних процесів, які теоретично мають відношення до нівелювання проявів матково-плацентарної недостатності.

Під час аналізу клінічних результатів встановлено, що частота первинної кінцевої точки – ПП до 34 тиж вагітності – становила в основній групі 12,2% (19 випадків), у групі порівняння – 28,4% (44 спостереження, ВР 0,36; 95% ДІ 0,20–0,64; p=0,002). Отже, ризик мимовільних ПП у групі жінок, які отримували прогестеронову підтримку у другій половині вагітності у зв'язку з ознаками фетоплацентарної дисфункції, є достовірно нижчий щодо групи порівняння. Сумарна частка ПП (мимовільних і елективних, до 34 тиж і в термін 34–37 тиж) була удвічі нижчою в основній групі – 15,5% проти 34,2% у групі порівняння (ВР 0,37; 95% ДІ 0,16–0,84; p=0,025). Ретроспективний розгляд клінічних подій засвідчив, що реалізований ризик мимовільних ПП в основній групі мав місце лише у жінок з негативною або нульовою відповіддю у фармакологічній пробі з прогестероном.

Індивідуальний розгляд випадків дозволив відзначити паралелізм між позитивною реакцією на прогестерон у фармакологічній пробі з більш сприятливими результатами вагітності. Зокрема, в усіх спостереженнях курс лікування не був перерваний, продовжувався щонайменше 4 тиж. Нівелювання маловоддя, вирівнювання темпів росту плода досягнуто у кожному другому спостереженні. І це дозволило зробити припущення, що кращі результати вагітності, з точки зору частоти ПП, перебігу вагітності, пов'язані з використанням прогестерону.

Аналіз за вторинними кінцевими точками дозволив виявити різницю за такими показниками, як перинатальна летальність, показник якої складався із антенатальної загибелі (1 випадок в основній групі і 5 – у групі порівняння), неонатальної смерті (1 випадок в основній групі, 2 – у групі порівняння; ВР 0,32; ДІ 0,08–1,37; p=0,176). Проте відсутність

статистичної достовірності легко пояснюється малою кількістю спостережень. За кількістю внутрішньошлуночкових крововиливів, некротичного ентероколіту, РДС, ретинопатії (поодинокі випадки) значущих відмінностей не виявлено. Маса тіла дітей при народженні ≤ 2500 г в основній групі відзначено у 23,2% (36 випадків), у групі порівняння – у 40,0% (62 випадки), ВР 0,45; ДІ 0,28–0,75; $p=0,002$), що є прямим доказом позитивного впливу прогестеронової підтримки на фетоплацентарний комплекс.

ВИСНОВКИ

Позитивний ефект від використання Лютеїни стосовно частоти пізніх ускладнень вагітності, асоційованих з фетоплацентарною дисфункцією, є очевидним. Він проявляється достовірно нижчим відсотком передчасних пологів (ПП), насамперед клінічно важливим є показник ПП до 34 тиж вагітності, що впливає на життєздатність і якість здоров'я народженої дитини.

Актуальные аспекты превентивной стратегии в отношении поздних осложнений беременности Л.Г. Назаренко

Цель исследования: уточнение возможности эффективного применения прогестеронової підтримки при веденні вагітності з признаками фетоплацентарної дисфункції і ускладненнями другої половини.

Материалы и методы. В рамках сравнительного исследования обследовано проспективно 155 женщин (основная группа) с клинически очерченной фетоплацентарной патологией – задержкой внутриутробного роста плода I–II ст., маловодием, их сочетанием, гипоплазией плаценты, начиная с 22–27 нед беременности, и 155 наблюдений (группа сравнения), подобранных по принципу «копия–пара» относительно основной группы. Перед началом лечения проводили фармакологическую пробу для оценки потенциальной пользы прогестеронової підтримки путем исследования влияния сублингвальной формы прогестерона на кровообращение в структурах маточно-плацентарно-плодного сосудистого русла. Критерии оценки – частота преждевременных родов (ПР), перинатальные исходы, динамика маркеров эндотелиальной дисфункции.

Результаты. Доказан положительный эффект от использования прогестерона в отношении частоты ПР у женщин с поздними осложнениями беременности, ассоциированными с фетоплацентарной дисфункцией. Отмечена положительная тенденция изменения показателя перинатальной смертности. Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции позволило установить положительную динамику сосудистой адаптации под влиянием прогестерона, что является однозначным положительным моментом, который косвенно объясняет лучший исход беременности для плода, уменьшение количества новорожденных с массой тела <2500 г, что является аргументом в пользу перспективности клинического применения прогестеронової підтримки в современных условиях для снижения частоты осложнений второй половины беременности и неблагоприятных перинатальных исходов.

Заключение. Положительный эффект от использования прогестерона в отношении частоты поздних осложнений беременности, ассоциированных с фетоплацентарной дисфункцией, проявляется достоверно более низким процентом преждевременных родов (ПР), прежде всего, клинически важным является показатель ПР до 34 нед беременности, который влияет на жизнеспособность и качество здоровья родившегося ребенка. Внедрение фармакологической пробы с прогестероном позволяет определить целесообразность назначения в комплексной терапии курсовой прогестеронової підтримки, а следовательно, заслуживает применения в клинической практике.

Ключевые слова: прогестерон, сублингвальная форма, перинатальные результаты, беременность, Лютеина.

Запровадження фармакологічної проби з прогестероном дозволяє визначити корисність і доцільність призначення у комплексній терапії курсової прогестеронової підтримки, а отже, заслуговує застосування у клінічній практиці.

Проведене дослідження засвідчило позитивний вплив прогестерону у разі застосування лише у другій половині вагітності щодо перинатальної смертності, передусім антенатальної загибелі.

Дослідження маркерів ендотеліальної дисфункції дозволило встановити позитивну динаміку судинної адаптації під впливом Лютеїни, – однозначно позитивним моментом, який є побічним поясненням кращого наслідку вагітності для плода, зменшення кількості новонароджених з масою тіла <2500 г, що є аргументом на користь перспективності клінічного застосування прогестеронової підтримки у сучасних умовах для зниження частоти ускладнень другої половини вагітності і несприятливих перинатальних наслідків.

Actual aspects of preventive strategies against the complications of late pregnancy L.G. Nazarenko

The objective: of the study is investigate the possibility of effective use of progesterone support in the management of pregnancy with complications of the second half, with the signs of feto-placental dysfunction.

Patients and methods. As part of a comparative study prospectively examined 155 women with clinically outlined feto-placental pathology – IUGR I–II degree, oligohydramnios, its combination, hypoplasia of placenta, starting from 22–27 weeks. period, and 155 observational retrospective analysis of a group selected by the principle of «copy-pair». Before starting treatment with pharmacological trial was carried out to assess the potential benefits of progesterone support by investigating the effect of sublingual form of progesterone in the blood circulation in the structures of utero-placental-fetal vasculature. Evaluation criteria – the frequency of preterm birth (PR), perinatal outcomes, the dynamics of markers of endothelial dysfunction.

Results. The positive effect of the use of progesterone in PR otoshentt frequency in women with late pregnancy complications associated with feto-placental dysfunction. The positive trends of perinatal mortality. Issledovanie endothelialnoy dysfunction markers allowed to establish a positive trend vascular adaptation under the influence of progesterone, which is a unique positive aspect, which indirectly explains the best pregnancy outcomes for the fetus, reducing the number of children with weight <2500 g, that is an argument in favor the prospects of clinical application of progesterone support in the current conditions to reduce the frequency of complications of second half of pregnancy and adverse perinatal outcomes.

Conclusions. The positive effect of the use of progesterone in the incidence of late complications of pregnancy associated with feto-placental dysfunction, manifested significantly lower percentage of primarily clinically important component PR to 34 week period which affects the quality of the health and viability of an unborn child. The introduction of a pharmacological test with progesterone to determine the appropriateness of the destination in the treatment of foreign exchange progesterone support, and therefore deserves „ use in clinical practice.

Key words: progesterone, sublingual form, prenatal, pregnancy, Luteine.

Сведения об авторе

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: lgn-09@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К. Молекулярная медицина – новое направление в акушерстве и гинекологии / Э.К. Айламазян, В.С. Баранов // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 9–14.
2. Моїсеєнко Р.О. Аналітичні матеріали щодо стану охорони здоров'я матерів та дітей в Україні у 2007–2011 роках / Р.О. Моїсеєнко, А.В. Терещенко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – № 1 (7). – С. 6–12.
3. Невынашивание беременности: патогенез, диагностика, лечение (клиническое руководство): под ред. А.Н. Стрижакова [и соавт]. – ГОУ ВПО 1 Моск. Гос. Мед. ин-т, 2011. – 71 с.
4. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.
5. Bohm F. The endotelin-1 receptor antagonist bosentan protects against ischemia/reperfusion-induced endothelial dysfunctions in humans // Clin. Sci. – 2005. – Vol. 108, № 4. – P. 357–363.
6. da Fonseca E.B. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous PTB in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study / E.B. da Fonseca, R.E. Bittar, M.H. Carvalho, M. Zugaib // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 188. – P. 419–424.
7. Fonseca E.B. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix / E.B. Fonseca, E. Celik, M. Parra [et al.] // Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 462–469.
8. DeFranco E.A. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / E.A. DeFranco, J.M. O'Brien, C.D. Adair [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 30. – P. 697–705.
9. Graham J.D. Physiological action of progesterone in target tissue / J.D. Graham, C.L. Clarke // Endocrine Reviews. – 1997. – Vol. 18, № 4. – P. 502–519.
10. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health // Pathog. Glob. Health. – 2012; 106 (3): 139–140.

Статья поступила в редакцию 11.11.16

**СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ**

**УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА
DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI)
СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF**

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие **20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек**, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем **2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.**

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г.Киев-211, а/я 80;

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.med-expert.com.ua

e-mail: pediatr@med-expert.com.ua

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна