

Звичне невиношування: що необхідно робити і чого робити не слід (Огляд)

І.А. Жабченко

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

У статті представлено огляд вітчизняних та зарубіжних видань з питань прегравідарної підготовки та ведення ранніх термінів вагітності у жінок зі звичним невиношуванням (ЗН) в анамнезі.

Представлено сучасну термінологію, розглянуто питання щодо причин цієї патології та визначено шляхи її подолання. Надано думки фахівців провідних установ та акушерсько-гінекологічних спільнот світу з питань прегравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок із ЗН.

Серед основних питань розглянуто: оптимальні терміни планування наступної вагітності; ключові рекомендації щодо ведення жінок із ЗН (генетичне обстеження, рутинне призначення препаратів прогестерону, корекція «чоловічого фактора», психоемоційних порушень, анатомічних дефектів жіночих репродуктивних органів); ведення жінок з репродуктивними втратами в анамнезі на тлі антифосфоліпідного синдрому та вроджених тромбофілій.

Наголошено на необхідності корекції інфекційної складової невиношування вагітності.

Визначено роль дотації вітамінів та мікроелементів у жінок із ЗН та їхню необхідну кількість на етапі прегравідарної підготовки (фолати, залізо, йод, вітаміни D, B₁₂). Представлено доказову базу щодо використання сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону (Лютеїна) для корекції II фази МЦ та ведення ранніх термінів вагітності у жінок із ЗН.

Зроблено наголос також на тому, чого слід уникати: необґрунтованих та не виправданих призначень без особливих показань (додаткові обстеження, лікарські препарати тощо).

Ключові слова: звичне невиношування вагітності, прегравідарна підготовка, ключові рекомендації, дотація мікроелементів, мікронізований прогестерон, Гесталідер, Лютеїна.

Проблема збереження здоров'я нації в Україні сьогодні стоїть дуже гостро [15, 16, 18]. В умовах соціально-економічної напруженості у нашій державі значно погіршуються медико-демографічні показники [1].

Серед чинників, що визначають здоров'я нації, найвпливовішими є невиношування й недоношування вагітності [1, 15, 19], адже саме новонароджені від передчасних пологів формують показники перинатальної захворюваності та смертності, інвалідності з дитинства [4]. Незважаючи на вдосконалення якості надання акушерської допомоги, частота невиношування вагітності, зокрема екстремально ранніх передчасних пологів, не має тенденції до зниження [10, 15, 16, 19, 22]. Як свідчать літературні джерела, частота невиношування й недоношування вагітності залишається стабільно високою та перебуває на рівні 10–30% [5, 12, 19]. Більше того, у загальній популяції породіль за останні роки значно зросла питома вага передчасних пологів, що, на думку багатьох авторів [19, 22], зобов'язує акцентувати увагу на питанні невиношування вагітності як на одному з найбільш значущих у сучасному акушерстві.

З огляду на значущість цієї проблеми особливого значення набуває питання підготовки та ведення вагітності у жінок зі звичним невиношуванням (ЗН).

Звичним невиношуванням, за визначенням ВООЗ, є наявність в анамнезі жінки 3 та більше мимовільних викиднів поспіль у термінах вагітності до 22 тиж.

За визначенням American Society for Reproductive Medicine (2015), ЗН – це наявність в анамнезі жінки 2 та більше мимовільних викиднів поспіль у термінах вагітності до 22 тиж.

Вітчизняний клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності» (Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р.) також визначає ЗН як наявність в анамнезі жінки 2 та більше мимовільних викиднів поспіль у термінах вагітності до 22 тиж, але додатково вводить такі поняття, як «вторинний звичний викидень», – якщо серії цих епізодів передувала нормальна успішна вагітність, а якщо ні – «первинний звичний викидень» [9].

У разі появи у полі зору лікаря жінки, яка щойно втратила чергову вагітність поспіль, одразу виникає низка питань щодо подальшої тактики.

Цими питаннями протягом десятиліть займаються фахівці у різних країнах світу, але й досі немає єдиної думки щодо вирішення проблеми ЗН. У табл. 1 представлено думки фахівців провідних установ та акушерсько-гінекологічних спільнот світу з питань прегравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок із ЗН, а саме: RCOG – Королівського коледжу акушерства та гінекології, ASRM – Американського товариства репродуктивної медицини та ESHRE – Європейського товариства репродукції людини та ембріології [13].

Розбіжності думок щодо проблеми ЗН починаються вже із запитання «Через який термін після викидня слід планувати наступну вагітність?»

Поширена думка з цього питання: наступну вагітність жінкам після викидня слід планувати через 6–12 міс.

Однак останнім часом з'явилися переконливі дані щодо скорочення цих термінів. Так, за даними E.R. Love та співавторів (2010), період «спокою» слід скоротити, а оптимальний час для настання нової вагітності – період 3–6 міс після мимовільного аборт (МА). За даними авторів, у цей час суттєво нижчою є частота повторного МА, ектопічної вагітності, передчасних пологів, гіпотрофії плода, кесарева розтину та індукованих пологів [12].

L.F. Wong та співавтори (2015) взагалі вважають, що немає доведеного зв'язку несприятливих результатів вагітності як зі скороченням інтервалу між МА та новим зачаттям до 3 міс, так і з його подовженням до 6 міс [12].

Змінилися пріоритети й у розумінні етіології ЗН, хоча й досі приблизно у половині випадків остаточно визначити її не вдається. На сьогодні вважається, що серед відомих причин ЗН є генетичні (13%), анатомічні (10–15%), ендокринні, імунні, інфекційні чинники, «чоловічий фактор» тощо. За останні 10–15 років суттєво змінились погляди на антифосфоліпідний синдром як причину ЗН у 15% жінок із ЗН.

Вважається, що більшість спорадичних ранніх втрат вагітності пов'язано з хромосомними аномаліями плода і не є ознаками проблем в організмі жінки. У той же час залишаються незмінними погляди на суттєву роль у розвитку ЗН таких негативних чинників, як паління, алкоголь, наркоманія, низький соціально-економічний статус, дефіцит/надмірність маси тіла, стрес.

Рекомендації щодо ведення пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності

Дослідження або лікування	Протокол RCOG	Протокол ASRM	Протокол ESHRE
Каріотипування батьків	Не рекомендується	Рекомендується	Рекомендується
Каріотипування плода	Рекомендується	Рекомендується	Потрібні дослідження
Дослідження порожнини матки	Рекомендується	Недостатньо доказів	Рекомендується
Резекція перетинки матки	Недостатньо доказів	Потрібно розглянути	-/-
Дослідження АФС (АФА та ВАК)	Рекомендується	Рекомендується	Рекомендується
Лікування АФС з використанням гепарину та ацетилсаліцилової кислоти	Рекомендується	Рекомендується	Недостатньо доказів
Дослідження лютеїнової фази	-/-	Не рекомендується	Недостатньо доказів, потрібні дослідження
Терапія ХГЛ	Недостатньо доказів	-/-	-/-
Дослідження на БВ	Рекомендується при втратах у II триместрі	Не рекомендується	Рекомендується
Терапія антикоагулянтами при вродженій тромбофілії	Недостатньо доказів	-/-	Недостатньо доказів
Дослідження функції щитоподібної залози	-/-	Рекомендується	Рекомендується
Тест на толерантність до глюкози	-/-	-/-	Рекомендується
Визначення рівня пролактину	-/-	Рекомендується	-/-
Дослідження на TORCH-інфекції	Не рекомендується	Не рекомендується	Не рекомендується
Алоїмунне тестування	Не рекомендується	Не рекомендується	Недостатньо доказів
Імунотерапія	Не рекомендується	Не рекомендується	Недостатньо доказів
Психологічна підтримка	Недостатньо доказів	Рекомендується	Рекомендується
Дієта, відмова від паління та алкоголю	-/-	-/-	Рекомендується
Терапія фолієвою кислотою при гіпергомоцистемії	-/-	-/-	Недостатньо доказів
Вживання вітамінів	-/-	-/-	Не рекомендується
Терапія глюкокортикоїдами	Не рекомендується	Не рекомендується	Не рекомендується

Цікавими виявилися дані щодо зв'язку між віком жінки та здатністю народження живих дітей після МА. Так, після першого раннього МА 70–80% молодих здорових жінок мають сприятливий прогноз щодо наступної вагітності; після 40 років – сприятливий прогноз мають лише 30%. З кожною наступною вагітністю прогноз погіршується на 5–10%. Вірогідність народження живої дитини у жінок із ЗН навіть після ретельного обстеження та прегравідарної підготовки становить не більше 60%!

І все ж основним питанням для акушерів-гінекологів під час ведення жінок із ЗН є сакраментальне: *що робити?*

Компільюючи дані й думки багатьох провідних фахівців світу з даного питання, можна сформулювати *Ключові рекомендації щодо ведення жінок із ЗН*. До них слід віднести прегравідарну підготовку жінок із ЗН в анамнезі, яка має бути комплексною та включати:

- *генетичне обстеження*, починаючи з другого МА (каріотипування залишків плідного яйця та медико-генетичне консультування пари);
- *рутинне призначення препаратів прогестерону* у II фазу кожного менструального циклу до зачаття та протягом гестації задля покращання репродуктивних результатів;
- *корекцію «чоловічого фактора»*: залучення до репродуктивної реабілітації подружжя уролога-андролога дозволяє

знижити частоту ранніх МА у 3 рази, вроджених вад розвитку плода – у 4 рази, перинатальної смертності – на 6%;

- *корекцію психоемоційних порушень* у подружньої пари із залученням психолога/психотерапевта;

- *корекцію анатомічних дефектів жіночих репродуктивних органів*, яка повинна включати на I етапі діагностику поза вагітністю (УЗД, гістероскопія, гістеросальпінгографія) та, за необхідності, – хірургічне лікування на II етапі, а саме: видалення внутрішньоматкових перетинки, синехій, поліпів, лейоматозних вузлів, що деформують порожнину матки, видалення гідросальпінксу та між'язової міоми понад 4 см у діаметрі, що значно покращує результат наступної вагітності (Jaslow C.R., Kuttan W.H., 2013).

Окремим питанням у проблемі ЗН вагітності стоїть визначення тактики при антифосфоліпідному синдромі (АФС) у жінки. Не можна недооцінювати значення цієї патології у розвитку ЗН, але також неприпустимим є і гіпердіагностика АФС та призначення недоцільних дороговартісних обстежень та лікування. Саме АФС є тим станом, лікування якого є добре відомим та ефективним, що може дати можливість жінкам з цією патологією виносити та народити здорових дітей. Тобто АФС є однією з найважливіших причин ЗН, що піддається корекції!

Отже, АФС – це поєднання несприятливого закінчення вагітності або тромбозу (венозного/артеріального) з

підвищення титру антифосфоліпідних антитіл (АФАТ): вовчакового антикоагулянта, АТ до кардіоліпіну та β_2 -глікопротеїну-1. Діагноз АФС можна встановлювати лише за наявності 1 клінічного та 1 лабораторного критеріїв (*Австралійські критерії, 2006*), і наявність цього діагнозу є показанням до консультації гематолога.

Клінічні критерії:

- судинний тромбоз в анамнезі,
- НВ – (а) 1 і більше втрат вагітності від 10 тиж з підтвердженою нормальною морфологією плода, або
- (b) 1 і більше ПП від 34 тиж з нормальною морфологією новонародженого у результаті тяжкої ПЕ, Е, ПН, або
- (с) 3 і більше МА до 10 тиж за виключенням анатомічних, гормональних та генетичних причин НВ.

Лабораторні критерії:

Виявлення одного з маркерів (двічі з інтервалом не менше 12 тиж):

- вовчаковий антикоагулянт у плазмі крові, або
- помірний/високий титр антикардіоліпінових АТ (IgG/IgM) у сироватці/плазмі крові, або
- АТ до β_2 -глікопротеїну-1 (IgG/IgM) у сироватці/плазмі крові.

Медикаментозні рекомендації щодо лікування АФС зводяться сьогодні до призначення комбінації низькомолекулярного гепарину з низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти, що дозволяє зменшити ризик втрати вагітності на 54%. У той самий час доведено, що монотерапія ацетилсаліциловою кислотою не є ефективною, а застосування преднізолону або інших глюкокортикоїдів ніякою мірою не покращує результат вагітності, але при цьому збільшує ризик гестаційної артеріальної гіпертензії та гестаційного цукрового діабету.

Ще одним важливим питанням є тактика щодо спадкових тромбофілій (ТФ) та їхній зв'язок із ЗН.

Загальне захоплення даною проблемою призводить до гіпердіагностики та перенавантаження пацієнток непотрібними лабораторними обстеженнями та зайвим витратами коштів.

Сучасні дані переконливо доводять, що рутинний скринінг на наявність спадкових тромбофілій проводити недоцільно.

Обстеження слід проводити жінкам за наявності:

- родичів першої лінії з ТФ високого ризику;
- в анамнезі ідіопатичного артеріального тромбозу у молодому віці, ідіопатичної венозної тромбоемболії (ВТЕ), епізоди венозних ВТЕ після помірних чинників ризику, понад 3 втрат вагітності до 10 тиж, 1 і більше – після 10 тиж, прееклампсії, ЗВУРП, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти;
- ТФ високого ризику: гомозиготні мутації генів G1691A (Фактора V, лейденівська мутація) та G20210A (Фактора II, протромбіну) та їхні поєднання;
- мутацій у генах фолатного циклу MTHFR, MTR, MTRR, асоційованих з порушенням метаболізму фолатів та розвитком ГПЦ, що само по собі може підвищувати ризик тромбозів та акушерських ускладнень – у разі їхнього виявлення показане застосування препаратів із фолієвою кислотою (ФК), вітамінами B₆ та B₁₂ [12].

Дотація вітамінів та мікроелементів у жінок із ЗН повинна починатися ще з етапу прегравідарної підготовки.

Найбільше доказів щодо необхідності такої дотації надає відносно ФК. Призначення фолатів є обов'язковим протягом 3 міс прекоцепційного періоду та I триместра вагітності як засобу профілактики гіпергомоцистеїнемії і анемії у матері та вад розвитку нервової трубки у плода. Оптимальним є призначення фолатів у складі фолатвмісних комплексів у дозі 400–800 мкг/добу. У той самий час з обережністю слід

ставитися до призначення високих доз ФК (1000 мкг та більше) без показань протягом тривалого часу, оскільки це підвищує ризик виникнення злоякісних пухлин та неврологічних ускладнень!

Відомо, що вживання ФК щоденно у дозі 400 мкг знижує рівень гоомоцистеїну на 20%. Водночас ФК є синергістом вітаміну B₁₂. Реакції метилювання ДНК, що відбуваються за участі вітаміну B₁₂, сприяють зниженню рівня гоомоцистеїну ще додатково на 7%.

Доведено також позитивний вплив призначення ФК статевому партнеру: кожен 100 мкг ФК щоденно знижують частку аномальних сперматозоїдів на 3,6% [12].

Ще одним важливим для настання та виношування вагітності мікроелементом є йод. На етапі планування вагітності його надходження до організму жінок у складі мінерально-вітамінних комплексів має становити не менше 150 мкг/добу, а їхнім чоловікам – 100 мкг/добу протягом 3 міс. В ендемічних за йододефіцитом районах ця доза збільшується до 300 мкг/добу.

Препарати заліза призначають на підставі оцінки показників червоної крові та айрон-статусу. При прихованому/явному дефіциті заліза у прекоцепційний період призначають його дотацію у дозі 60 мг/тиждень.

Цим вимогам повною мірою відповідає вітаміно-мінеральний комплекс *Гесталідер*, до складу якого входять фолієва кислота (400 мкг), вітамін B₁₂ (2,5 мкг), залізо (21 мкг) та йод (225 мкг).

Саме така доза ФК (400 мкг) у поєднанні з ціанкобаламіном (2,5 мкг) є дієвим профілактичним чинником щодо вроджених вад розвитку нервової трубки у плода та забезпечує нормальний рівень гоомоцистеїну в організмі жінки. Отже, відбувається запобігання мікротромбозам судин матково-плодово-плацентарного басейну та попередження репродуктивних втрат у жінок з ожирінням, у яких завжди підвищений ризик гіперкоагуляційних ускладнень.

Достатня доза заліза (21 мкг) забезпечує надійну профілактику анемії у вагітних, а доза йоду (225 мкг) відповідає добовій потребі вагітної в цьому мікроелементі.

Вітамін D призначають з метою профілактики його дефіциту в прекоцепційний період у дозі 600–800 МО/добу, у разі настання вагітності – 800–1200 МО/добу (за концентрації у крові менше 75 нмоль/л, або 30 нг/мл) [12, 17].

Принципове значення для настання успішної вагітності має корекція інфекційної складової.

Діагностичні маніпуляції слід проводити в прекоцепційний період, особливо це стосується таких важливих для встановлення діагнозу методів, як ПЛР, бактеріологічні та бактеріоскопічні методи, пайпель-біопсія ендометрія.

Серед запальних захворювань статевих шляхів найбільш значущим для подальшого розвитку хронічного ендометриту (ХЕ) є цервіцит – у 27% випадків призводить до ендометриту, тому підлягає обов'язковій етіотропній терапії (серед його збудників найчастіше виявляють *Ureaplasma ur.*, *Mycoplasma hom.*, *Chlamydia tr.*; рідше – збудники токсоплазмозу, кору, краснухи, вірус простого герпесу, ЦМВ, віруси Коксаки та *Listeria monocytogenes*).

У разі виявлення ознак ХЕ проводять етіотропну терапію з елімінацією збудника, після чого відновлюють морфофункціональний потенціал ендометрія.

Під час визначення аутоімунного характеру ХЕ основними медичними завданнями є:

- зниження активності запалення (за допомогою нестероїдних протизапальних засобів);
- відновлення рецептивності та імунної відповіді ендометрія за рахунок нормалізації співвідношення естрогену/гестагену;
- покращання кровообігу в органах малого таза (за допомогою фізіо- та бальнеотерапії).

Після нормалізації функції ендометрія та створення умов для успішної імплантації у жінок із ЗН на прегравідарному етапі слід продовжити *корекцію ендокринних порушень*.

Задля цього рутинно призначають препарати прогестерону у II фазу кожного МЦ до зачаття та протягом гестації для покращання репродуктивних результатів. Препаратами вибору є різні форми (сублінгвальна, інтравагінальна) мікронізованого прогестерону (*Лютеїна*, Адамед, Польща). Він не пригнічує овуляції та не перешкоджає настанню вагітності. Мікронізований прогестерон під час прегравідарної підготовки у жінок із ЗН призначають сублінгвально/інтравагінально по 200–300 мг/добу з 17-го до 26-го дня МЦ. За настання вагітності *Лютеїну* продовжують призначати інтравагінально у дозі 200–400 мг/добу до 34 тиж (після 22 тиж – у разі високого ризику передчасних пологів) [2, 6, 8].

Важливими перевагами мікронізованого прогестерону, представленого у двох зазначених вище лікарських формах, є відсутність порушень з боку печінки при сублінгвальному та вагінальному застосуванні, що надає можливість його тривалого та безпечного застосування. Крім того, при застосуванні прогестерону у цих формах відбувається прямий транспорт до матки, обминаючи печінковий метаболізм. За своїми властивостями він максимально наближений до ендогенного прогестерону, що значно підвищує його біодоступність та терапевтичний ефект [10, 11, 14, 20, 22].

Ще однією перевагою вагінальної форми *Лютеїну* є те, що її розроблено з урахуванням нормального рН піхви, а саме – вона містить підкислювальний компонент і підтримує рН у нормі для розвитку лактофлори. Це є дуже важливим для якісного запліднення, оскільки саме кисле середовище піхви (рН 3,5–4,5) виконує роль «еволюційного фільтра», тобто

подолати кислотний бар'єр може тільки *найбільш рухливий і здоровий сперматозоїд*. Якщо ж відбувається олужнення піхви, ця функція втрачається, і яйцеклітину може запліднити і неповноцінний сперматозоїд [20].

Для сприятливого настання та подальшого перебігу вагітності у жінок із ЗН необхідно знати не тільки, що потрібно таким жінкам, а й чого слід уникати при їхньому веденні.

Отже, *слід уникати необґрунтованих та невинуватених призначень* без особливих показань (додаткові обстеження, медикаментозні препарати тощо).

При збалансованому раціоні слід уникати *призначення харчових добавок та інших фортифікаторів* аліментарного статусу.

Також слід уникати *поліпрагмації* – призначення одночасно 5 та більше препаратів вже потребує консультування клінічного фармаколога.

Не слід проводити і так звану *профілактичну санацію піхви* без лабораторного підтвердження вагініту/БВ, оскільки це створює умови для активації умовно-патогенної флори. Оскільки лактобактерії піхви відновлюють свою популяцію дещо повільніше, ніж інша резидентна мікрофлора, це може стати передумовою розвитку БВ і створити зайві проблеми [12].

ВИСНОВКИ

Отже, лише розумний та раціональний підхід до ведення жінок зі звичною невиношуваністю на прегравідарному етапі та під час вагітності, що базується на достатній сучасній доказовій базі, може надати їм можливість народження живих та здорових дітей. Ця стаття, звичайно, не є істиною в останній інстанції, але в ній представлено узагальнені дані, продемонстровані багатьма дослідниками в різних країнах світу.

Привычное невынашивание: что нужно делать и чего делать не следует (Обзор) И.А. Жабченко

В статье представлен обзор отечественных и зарубежных изданий по вопросам прегравидарной подготовки и ведения ранних сроков беременности у женщин с привычным невынашиванием (ПН) в анамнезе.

Представлена современная терминология, рассмотрены вопросы о причинах этой патологии и определены пути ее преодоления. Приведены мнения специалистов ведущих учреждений и акушерско-гинекологических сообществ мира по вопросам прегравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с ПН.

Среди основных вопросов рассмотрены: оптимальные сроки планирования следующей беременности; ключевые рекомендации по ведению женщин с ПН (генетическое обследование, рутинное назначение препаратов прогестерона, коррекция «мужского фактора», психоэмоциональные нарушения, анатомических дефектов женских репродуктивных органов); ведение женщин с репродуктивными потерями в анамнезе на фоне антифосфолипидного синдрома и врожденных тромбофилий.

Отмечена необходимость коррекции инфекционной составляющей невынашивания беременности.

Определена роль дотации витаминов и микроэлементов у женщин с ПН и их необходимое количество на этапе прегравидарной подготовки (фолаты, железо, йод, витамины D, B₁₂). Представлена доказательная база по использованию сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерона (*Лютеїна*) для корекції II фази МЦ і ведення ранніх термінів вагітності у жінок з ПН.

Сделан упор также на том, чего следует избегать: необоснованных и неоправданных назначений без особых показаний (дополнительные обследования, лекарственные препараты и т.д.).

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, прегравидарная подготовка, ключевые рекомендации, дотация микроэлементов, микронизированный прогестерон, Гесталидер, Лютеина.

Habitual miscarriage: what you should do and what you should not do (Review) I.A. Zhabchenko

The article presents an overview of domestic and foreign publications on pregravid preparation and early pregnancy in women with a history of habitual miscarriage (HM).

Modern terminology is presented, questions about the causes of this pathology are considered and ways of its overcoming are determined. The views of specialists from leading institutions and obstetric and gynecological communities of the world on the issues of pregravid preparation and management of pregnancy in women with HM are presented.

Among the main issues considered are the following: optimal timing for the next pregnancy; key recommendations on the management of women with HM (genetic examination, routine administration of progesterone preparations, correction of the «male factor», psychoemotional disorders, anatomical defects of female reproductive organs); the management of women with reproductive losses in the history on the background of antiphospholipid syndrome and congenital thrombophilia.

It was noted the need to correct the infectious component of miscarriage.

The role of vitamin and micronutrient supplementation in women with HM and their required quantity at the stage of pregravid preparation (folates, iron, iodine, vitamins D, B₁₂) is defined. The evidence base on the use of sublingual and vaginal forms of micronized progesterone (luteina) for correction of the II phase of MC and early pregnancy in women with HM is presented.

The emphasis is also on what should be avoided: unreasonable and unjustified prescriptions without special indications (additional examinations, medications, etc.).

Key words: habitual miscarriage, pregravid preparation, key recommendations, micronutrient supplementation, micronized progesterone, gestalider, luteina.

Сведения об авторе

Жабченко Ирина Анатольевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (093) 968-72-88. E-mail: izhab@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипкин Ю.Г. Основные направления развития перинатальной медицины / Ю.Г. Антипкин, Ю.В. Давыдова // Репродуктив. эндокринология. – 2012. – № 2. – С. 5–7.
2. Голяновский О.В. Эффективность комбинированного застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів / О.В. Голяновський, А.М. Рубінштейн, М.А. Бачинська // Репродукт. эндокринологія. – 2016. – № 1. – С. 41–46.
3. Гончаров Н.П. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое проявление / Н.П. Гончаров. – М.: Адаманти, 2002. – 180 с.
4. Гопчук О.М. Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці / О.М. Гопчук // Здоровье женщины. – 2016. – № 2. – С. 36–41.
5. Дикке Г. Профилактика потери беременности и преждевременных родов у женщин групп риска / Г. Дикке // 3 турботою про жінку. – 2014. – № 2. – С. 28–32.
6. Дубоссарская Ю.А. Применение микронизированного прогестерона при невынашивании беременности / Ю.А. Дубоссарская, З.М. Дубоссарская // Репродукт. эндокринология. – 2016. – № 4. – С. 35–39.
7. Жук С.І. Психологічні аспекти невиношування вагітності (огляд літератури) / С.І. Жук, О.Д. Щуревська // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – Чернівці, 2011. – Т. 1, № 2. – С. 132–136.
8. Могилевкина И.А. Применение вагинального прогестерона в предупреждении преждевременных родов: есть ли преимущества? / И.А. Могилевкина, В.Г. Гурьянов // Здоровье женщины. – 2016. – № 4. – С. 28–36.
9. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року». Клінічний протокол «Невиношування вагітності».
10. Олешко В.Ф. Профилактика акушерских та перинатальных осложнений у вагітних з недостатністю обтураційної функції шийки матки: Дис. ... канд. мед. наук. – 14.00.01. – К., 2017. – 238 с.
11. Опришко В.И. Сублингвальная форма прогестерона: необходимость в инновациях или вызовы современной медицины / В.И. Опришко, Д.С. Носивец // Здоровье женщины. – 2015. – № 10. – С. 37–42.
12. Прегавидарная подготовка: клинический протокол / авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 80 с.
13. Привычное невынашивание беременности: причины, версии контр-аверсии, лечение / под ред. Говарда Дж. А. Карпа; пер. с англ. под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 592 с.
14. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: рук. для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 536 с.
15. Торчинов А.В. Проблемы потери беременности – диагностика, ведение беременности, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства: обзор литературы / А.В. Торчинов, М.М. Умаханова, Г.Л. Доронин, Г.Н. Джонбобоева // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 85–91.
16. Хофмейер Д.Ю. Кокрановское руководство: беременность и роды / Д.Ю. Хофмейер, Д.П. Нейлсон, З. Алфирович и др.; под общ. ред. Г.Т. Сухих; пер. с англ. В.И. Кандра, О.В. Ереминой. – М.: Логосфера, 2010. – 440 с.
17. Шурпак С.А. Роль баланса микроэлементов и витаминов в обеспечении гестационного процесса / С.А. Шурпак, Н.И. Жемела // Здоровье женщины. – 2014. – № 5. – С. 37–40.
18. Alexander G. Prematurity at birth: determinants, consequences and geographic variation / G. Alexander // National Academies Press. W. – 2007. – P. 607–608. Anum E. A. Genetic contributions to disparities in preterm birth / E.A. Anum, E.H. Springel et al. // Pediatr. Res. – 2009. – Vol. 65. – № 1. – P. 1–9.
19. Boots C.E. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss / C.E. Boots, L.A. Bernardi, M.D. Stephenson // Fertility and Sterility. – 2014. – Vol. 102. – Iss. 2. – P. 455–459.
20. Da Fonseca E.B. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study / E.B. Da Fonseca, R.E. Bittar, M.H. Carvalho et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 188, № 2. – P. 419–424.
21. O'Brien J.M. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J.M. O'Brien, C.D. Adair, D.F. Lewis, D.R. Hall et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2007. – № 30 (5). – P. 687–696.
22. Schindler A.E. Рекомендации Европейского клуба прогестинов по профилактике и лечению гестациями угрожающего или привычного невынашивания беременности / A.E. Schindler, H. Carp, R. Druckmann, A.R. Genazzani et al. // Здоровье женщины. – 2015. – № 6. – С. 29–31.

Статья поступила в редакцию 21.02.2018