

Сравнительная оценка эффективности применения микронизированного прогестерона перорально, интравагинально и сублингвально в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и в I триместре наступивших беременностей

Е.Н Борис^{1,2,4}, А.В Каминский^{1,2,3}, В.В Суменко^{1,2}, Л.Н. Онищик^{2,3}, А.В Сербенюк^{1,2}

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

³Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, г. Киев

⁴Центр научно-доказательной медицины кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л.Шупика, г. Киев

В статье представлены результаты сравнительного исследования применения микронизированного прогестерона (перорально, интравагинально и сублингвально) в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и в I триместре наступивших беременностей.

Критериями эффективности лечения были частота наступления биохимической и клинической беременности, частота и снижение риска угрозы прерывания беременности.

Исследование продемонстрировало более высокую клиническую эффективность и безопасность применения микронизированного прогестерона при введении интравагинально и сублингвально в циклах ВРТ и в I триместре наступивших беременностей.

Ключевые слова: натуральный микронизированный прогестерон, I триместр беременности, ВРТ, пероральный путь введения, интравагинальный путь введения, сублингвальный путь введения.

Вопросы охраны материнства и детства являются приоритетными в современном здравоохранении. Среди них проблемы невынашивания беременности и синдрома низкого плода относятся к наиболее актуальным и важным как в научно-практическом, так и в медико-социальном аспектах [1, 3, 11].

Несмотря на все усилия медицинской общественности, частота невынашивания беременности остается стабильно высокой в течение многих лет и составляет по данным ВОЗ от 15% до 20%. В Украине от 15% до 23% диагностированных беременностей пациентки не донашивают до срока своевременных родов. Большая часть прерываний беременности выпадает на ранний эмбриональный период (I триместр беременности) [3, 4].

В Украине на фоне кризисной демографической ситуации проблема невынашивания беременности приобрела особое значение.

Серьезной проблемой в проведении профилактических и лечебных мероприятий у пациенток с невынашиванием беременности остается неопределенность в вопросах тактики ведения беременности, наступившей после вспомогательных

репродуктивных технологий (ВРТ), выбора гестагена и пути его введения, длительности курса терапии и критериев ее эффективности [2, 5, 17].

В 1900 г. ученые установили, что развитие беременности невозможно без полноценной функции желтого тела, продуцирующего прогестерон, – гормон, поддерживающий беременность. Термин «прогестерон» происходит от лат. *pro* – перед (раньше, в пользу) и *gestatio* – беременность. Прогестерон – половой гормон позвоночных животных и человека, он обнаружен также в организме некоторых насекомых и у цветковых растений, по химической природе – стероид. Предшественником прогестерона является прегненолон, молекула которого содержит ядро холестерина [6, 12, 15].

В 1934–1935 гг. была определена химическая формула этого стероида (рис. 1). В 1935 г. за разработку методики синтеза прогестерона А. Butenandt и соавторы были удостоены Нобелевской премии [7, 13, 16].

С 1938 года началась эпоха синтетических прогестагенов. После создания масляного раствора прогестерона появилась новая задача – найти менее болезненный, более биодоступный и приемлемый для длительного использования способ введения (в сравнении с инъекциями масляного прогестерона). Своего рода промежуточным этапом на пути к введению натурального (идентичного эндогенному) прогестерона в организм стало создание синтетических ге-

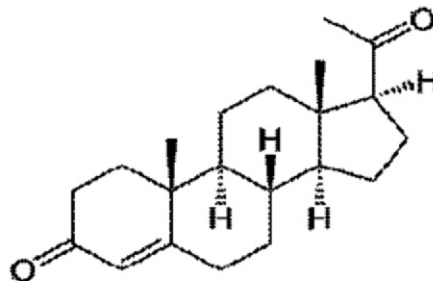


Рис. 1. Структура молекулы прогестерона

стагенов. Так, например, дидрогестерон был синтезирован в 1961 г. Но поиск пути введения в организм идентичного эндогенному прогестерона продолжался. И лишь спустя почти 20 лет, в 1980 г., была открыта уникальная технология микронизации, позволившая обеспечить введение в организм именно натурального прогестерона безинъекционным способом [4, 9, 14].

Постоянное усовершенствование молекулы привело к созданию специальных инновационных форм микронизированного прогестерона в форме сублингвальных и вагинальных таблеток, которые обладают селективным действием в отношении прогестероновых рецепторов [8, 14].

Прогестерон применяется в медицине для лечения нарушений, связанных с прогестероновой недостаточностью, среди которых: дисменорея, аменорея, предменструальный синдром и другие нарушения менструального цикла, эндометриоз, угроза прерывания беременности, бесплодие и пр. [2, 5, 10].

Основными мишенями специфической гормональной активности прогестерона являются репродуктивные органы (матка, влагалище), грудные железы и центральная нервная система (ЦНС). Именно в них обнаружены самые высокие концентрации клеточных рецепторов прогестерона, через которые реализуются его биологические и фармакологические эффекты.

Общезвестна ключевая роль прогестерона в гестационном процессе, в частности, для сохранения беременности. Оплодотворение яйцеклетки и образование трофобласта предотвращают лизис желтого тела. Его структура и гормональная активность поддерживаются и стимулируются хорионическим гонадотропином. Прогестерон, вырабатываемый желтым телом во всевозрастающем количестве, обеспечивает развитие и сохранение беременности на протяжении первых 12 нед, после 12-й недели основным источником прогестерона становится трофобласт [1, 9].

Динамика содержания прогестерона в крови беременной характеризуется непрерывным ростом: с 25 нг/мл на 5-й день беременности до 130–160 нг/мл в конце 38-й недели, после чего уровень гормона снижается. Прогестерон необходим для обеспечения рецептивности эндометрия к оплодотворенной яйцеклетке, имплантации эмбриона в эндометрий и последующего его развития. Повышая порог возбудимости маточных мышц, он предотвращает отторжение эмбриона, т.е. обеспечивает сохранение беременности. Большое значение имеет иммуносупрессивный эффект прогестерона для обеспечения толерантности иммунной системы материнского организма к антигенам плода [1, 4, 9, 18].

Известная на украинском фармацевтическом рынке польская фармацевтическая компания «Адамед» предлагает препарат микронизированного прогестерона Лютеина, который имеет, вагинальную и сублингвальную формы (последняя – уникальна в сравнении с другими препаратами прогестерона). При сублингвальном и интравагинальном применении прогестерон хорошо абсорбируется в системный кровоток. Пик плазменной концентрации при вагинальном применении достигается в течение 6–7 ч, а при сублингвальном применении – в течение 1–6 ч. Для прогестерона характерна высокая степень связи с белками плазмы, в том числе с альбуминами и транскортином, а также способность накапливаться в эндометрии. Период полувыведения прогестерона при интравагинальном применении составляет 13 ч, период полураспада прогестерона при сублингвальном применении – 6–7 ч.

При угрожающих выкидышах препарат Лютеина назначают в дозе 50–150 мг дважды в сутки. При привычных выкидышах, индуцированных и ановуляторных циклах, а также при проведении циклов ВРТ препарат Лютеина, как правило, назначают в дозе 100–150 мг и более 3–4 раза в

сутки. Применение препарата следует начинать в цикле, когда планируется беременность, или ранее. Рекомендовано применять прогестерон до 18–20-й недели беременности непрерывно, с последующим пролонгированием терапии по показаниям.

При проведении циклов ВРТ препарат Лютеина назначают в дозе 150–200 мг дважды в сутки. Рекомендованная продолжительность терапии – до 77-го дня после эмбриотрансфера. Завершать применение прогестерона следует постепенным уменьшением дозы.

Сравнивая пути введения препарата, нужно отметить, что сублингвальный путь введения имеет преимущества над пероральным и парентеральным введением: отсутствие прохождения через пищеварительный тракт, высокая концентрация препарата в крови, высокая приверженность лечению и отсутствие местных побочных эффектов, характерных для внутримышечного введения.

Вследствие вагинального введения натурального прогестерона действующее вещество транспортируется посредством прямой диффузии в ткани эндометрия, через шейку с венозным и лимфатическим кровотоком или путем облегченной противоточной диффузии из лимфатических и венозных сосудов в артериальную систему матки, непосредственно в эндометрий, который является физиологическим местом накопления гормона.

По данным литературы, высокие уровни половых стероидов сопровождаются увеличением сократительной активности миометрия (Abramowicz J.S., Archer D.F. и соавт., 1990), что снижает частоту наступления беременности в цикле ВРТ (Fanchin R., Righini C., Olivennes F. и соавт., 1998). Необходимо отметить, что наиболее сильным эффектом, снижающим сократительную активность миометрия, обладают вагинальные формы прогестерона (Fanchin R., Righini C., De Ziegler D. и соавт., 2001).

Внутримышечные инъекции прогестерона также имеют серьезные недостатки: от психологического дискомфорта, связанного с неудобством длительного курса инъекций, до физических осложнений, типичных для масляной формы инъекционного лекарственного препарата (боль, покраснение, отек, аллергические реакции, олеомы и пр.).

Приводятся данные, что эффективность энтеральных форм препаратов прогестерона снижается в разы после прохождения печеночного барьера, с сохранением в сыворотке крови лишь 10% от поступившей дозы (Nahoul K., Dehennin L., Jondet M., Roger M., 1993).

Многие исследования, сравнивающие разные маршруты введения прогестерона по гистологическим и клиническим данным (частота наступления беременности и рождений), отдали предпочтение вагинальной форме, отметив, что вагинальная и парентеральная терапия характеризуется одинаковой эффективностью, при совершенно несопоставимых побочных действиях (Bourgain C., Devroey P., Van Waesberghe L. и соавт., 1990; Devroey P., Palermo G., Bourgain C. и соавт., 1989; Smitz J., Devroey P., Faguer V. и соавт., 1992), и, что удивительно, с низкой сывороточной концентрацией прогестерона (Miles R., Paulson R., Lobo R. и соавт., 1994), что послужило поводом для создания концепции целевой доставки лекарств в матку (Bulletti C., De Ziegler D., Flamigni C. и соавт., 1997; Cicinelli E., De Ziegler D., Bulletti C. и соавт., 2000; De Ziegler D., Fanchin R., Bergeron C. и соавт., 1997).

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности и переносимости природного микронизированного прогестерона, вводимого перорально, интравагинально и сублингвально, у пациенток в циклах ВРТ и во время I триместра наступивших беременностей.

Нормативы тестов функциональной диагностики (кольпоцитологическое исследование) при физиологической беременности

Беременность, нед	КИ	ЭИ
4–8	20,1±8,1	14,7±3,9
9–12	15±4,1	10,7±3,1
13–16	10,8±3,7	7,9±2,8

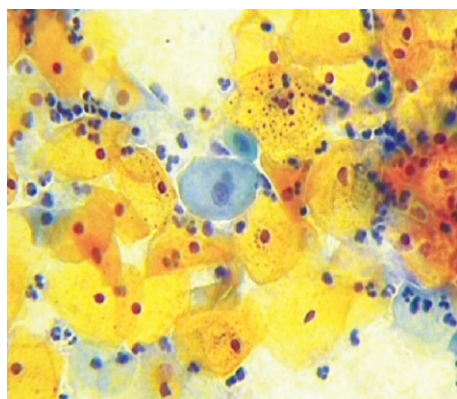


Рис. 2. Кольпоцитогамма. Корнификационный тип. Высокий КИ и ЭИ. Угроза прерывания беременности. Окраска по Папаниколау. X 400

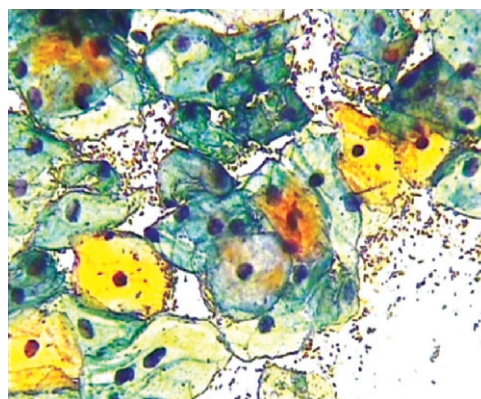


Рис. 3. Кольпоцитогамма. Прекорнификационный тип. Несколько повышенные КИ и ЭИ. Слабая угроза прерывания беременности. Окраска по Папаниколау. X 400

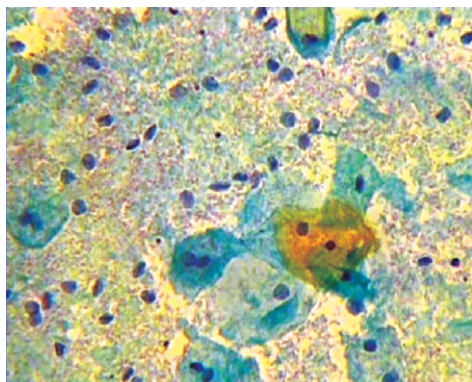


Рис. 4. Кольпоцитогамма. Цитолитический тип. Активный цитоллиз. Преобладают «голые» ядра. Палочки Додерлейна в большом количестве. Единичный эпителий с кариопикнозом и эозинофилией. Окраска по Папаниколау. X 600

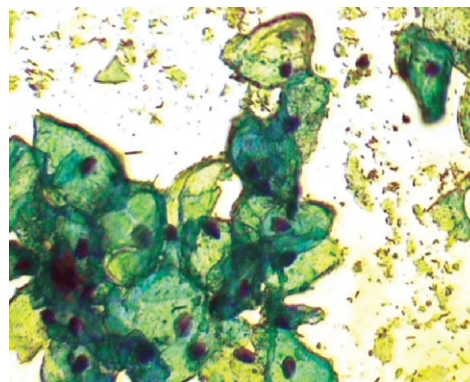


Рис. 5. Кольпоцитогамма. Навикулярный тип. Преобладают навикулярные клетки. Окраска по Папаниколау. X 600

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проводили в отделении планирования семьи и ВРТ с кабинетом эндокринной гинекологии и дневным стационаром Клиники репродуктивных технологий Украинского государственного института репродуктологии НМАПО имени П.Л. Шупика.

На основании данных анамнеза и предварительного клинического обследования были отобраны две группы:

- В I (основную) группу исследования вошли 30 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неудачными попытками ВРТ в анамнезе, которым в схеме цикла ВРТ назначали для поддержки секреторной фазы микронизированный прогестерон сублингвально и интравагинально по 200 мг 2 раза в сутки. Мониторинг эффективности лечения продолжали у пациенток с наступившей беременностью до 12 нед беременности.

- Во II (контрольную) группу вошли 29 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неудачны-

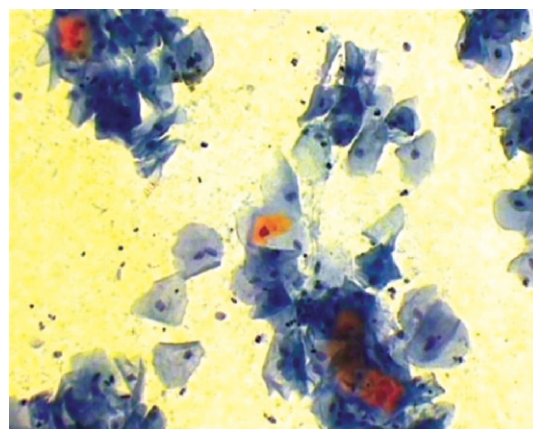


Рис. 6. Кольпоцитогамма. Прекорнификационный тип. Окраска по Папаниколау. X 400

ми попытками ВРТ в анамнезе, которым назначали микро-низированный прогестерон только перорально по 100 мг 4 раза в день до 12 нед беременности.

59 пациенток были включены в исследование на основании соответствия следующим критериям включения:

- подписание формы письменного информированного согласия на участие в исследовании;

- возраст 18–40 лет;
- бесплодие, трубно-перитонеальный фактор;
- терапевтические показания для приема прогестерона.

Критериями исключения являлись:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов изучаемого лекарственного препарата;

- одновременное участие пациентки в другом клиническом исследовании;

- индивидуальная гиперчувствительность к экзогенному прогестерону;

- лактазная недостаточность;
- злокачественные новообразования;
- вагинальные кровотечения невыясненного генеза;
- желтуха, сочетанная с холестаазом.

Средний возраст пациенток составил $32,5 \pm 3,1$ года. Первичное бесплодие было выявлено у 25 (42,4%) пациенток. Лечение бесплодия методами ВРТ до настоящего момента проходили все пациентки данной группы (100%), из них 9 женщин (15%) – 2 попытки, две (3,4%) – 3 попытки, одна (1,7%) – 4 попытки с отрицательным результатом.

Пациентки обеих групп были обследованы согласно инструкции по применению вспомогательных репродуктивных технологий (Приказ № 787 от 09.09.2013 г. «Об утверждении порядка применения вспомогательных репродуктивных технологий в Украине»). Пациенткам обеих групп проводили контролируемую стимуляцию яичников (КСЯ) по длинному протоколу с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

В проводимом исследовании использовали общеклинические методы, в том числе бактериоскопию, цитологию, гормональную кольпоцитологию, ультразвуковой мониторинг. Кольпоцитологические исследования проводили полихромным методом по Папаниколау в модификации А.В. Руденко.

Общепринято выделять **благоприятные** кольпоцитологические типы: навикулярный, цитолитический и прекорнификационный (кариопикнотический индекс – КИ <20%, эозинофильный индекс – ЭИ <15%); а также **неблагоприятные**: смешанный (КИ >20%, ЭИ >15%) и корнификационный (КИ и ЭИ >50%). Нормативное процентное соотношение кариопикноза и эозинофилии приведено в табл. 1.

В большинстве случаев у пациенток обеих групп кольпоцитологически определялись неблагоприятные типы: смешанный, корнификационный и прекорнификационный, что подтвердило необходимость гормональной терапии. У пациенток с наступившей беременностью проводили оценку следующих клинических проявлений: боль внизу живота, кровянистые выделения из половых путей. Кольпоцитологический контроль проводили через 7 дней.

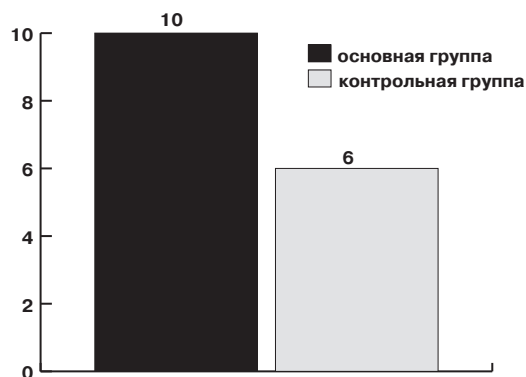


Рис. 7. Сравнение эффективности цикла ВРТ у пациенток основной и контрольной групп

В последующем контрольном исследовании после проведенной гормональной терапии в большинстве случаев определяли благоприятные типы: цитолитический, навикулярный, а также прекорнификационный с низкими КИ (<20%) и ЭИ (<15%) (рис. 2–6).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было проведено наблюдение и обследование 59 пациентки с бесплодием, имеющих от 2 до 4 безуспешных циклов ВРТ в анамнезе при переносе в полость матки эмбрионов «хорошего» качества. Характеристики клинической картины больных в обеих группах были однородными. Эндокринная дисфункция яичников у обследованных женщин не была выявлена.

После проведенных циклов ВРТ и терапии прогестероном частота наступления беременности у пациенток основной группы составила 33,3% (у 10 пациенток), тогда как у пациенток контрольной группы – 20,68% (у 6 женщин) (рис. 7).

Однако у одной пациентки основной группы (3,33%) была диагностирована угроза прерывания беременности при малом сроке с наличием ретрохориальной гематомы, подтвержденной УЗИ и кольпоцитологией, что было основанием для лечения пациентки в условиях стационара.

Во II группе пациенток на фоне назначенной поддерживающей терапии микронизированным прогестероном при пероральном приеме у 4 пациенток (13,79%) наблюдалась клиника угрозы прерывания беременности при малом сроке с наличием ретрохориальной гематомы по данным УЗИ, подтвержденная кольпоцитологически, что потребовало дополнительной терапии в условиях стационара (табл. 2).

Следует отметить, что к концу I триместра у всех пациенток кольпоцитологически определялись благоприятные типы мазков: навикулярный, цитолитический и смешанный (КИ – 0%, ЭИ – 0%), что еще раз подтверждает целесообразность назначения микронизированного прогестерона беременным после ВРТ.

Таблица 2

Эффективность лечения пациенток основной группы и группы сравнения

Симптомы	Основная группа, n=30		Группа сравнения, n=29	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боли внизу живота	1 (3,33%)	-	4±0,06* (13,79%)	2±0,03* (6,9%)
Кровянистые выделения из половых путей	1 (3,33%)	-	4±0,06* (13,79%)	1±0,01* (3,5%)

Примечание: * – разница статистически достоверна между показателями у пациенток основной группы до и после лечения угрозы прерывания беременности (p<0,05)

ВЫВОДЫ

Наше сравнительное исследование показало более высокую эффективность комбинации сублингвального и интравагинального пути введения микронизированного прогестерона по сравнению с введением пероральным путем в циклах лечения бесплодия у пациенток с трубно-перитонеальным фактором методами ВРТ для поддержки секреторной фазы и последующей профилактики угрозы прерывания беременности.

Исследование продемонстрировало, что после проведенных циклов ВРТ и терапии прогестероном частота наступления беременности у пациенток основной группы (комбинация сублингвального и интравагинального путей введения Лютеины) составила 33,3%, тогда как у пациенток контрольной группы (пероральный путь введения) –

всего 20,68%, что достоверно ниже в сравнении с основной группой. Также в контрольной группе наблюдалась более высокая частота угрозы прерывания беременности (13,79%) по сравнению с основной группой (3,33%), что еще раз подтверждает преимущество комбинации сублингвального и интравагинального путей введения микронизированного прогестерона по сравнению с его введением пероральным путем.

Учитывая, что комбинация сублингвального и интравагинального путей введения микронизированного прогестерона значительно повышает частоту наступления беременностей и снижает риск возникновения угрозы прерывания наступивших беременностей после лечения методами ВРТ, можно рекомендовать ее для широкого применения в практике врачей акушеров-гинекологов.

Порівняльне оцінювання ефективності застосування микронізованого прогестерону перорально, інтравагінально і сублінгвально в циклах допоміжних репродуктивних технологій і в I триместрі вагітностей, що настали
О.М. Борис, А.В. Камінський, В.В. Суменко, Л.М. Онищик, А.В. Сербенюк

У статті представлені результати порівняльного дослідження застосування микронізованого прогестерону (перорально, вагінально і сублінгвально) в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і в I триместрі вагітностей, що настали. Критеріями ефективності лікування були частота настання біохімічної та клінічної вагітності, частота і зниження ризику загрози переривання вагітності.

Дослідження продемонструвало більш високу клінічну ефективність та безпечність застосування микронізованого прогестерону саме шляхом вагінального і сублінгвального введення в циклах ДРТ і в I триместрі вагітностей, що настали.

Ключові слова: натуральний микронізований прогестерон, I триместр вагітності, ДРТ, пероральний шлях введення, інтравагінальний шлях введення, сублінгвальний шлях введення.

Comparative evaluation of the effectiveness of the use of micronized progesterone orally, vaginally and sublingual in assisted reproductive cycles technologies and in the first trimester pregnancies

E.N. Boris, A.V. Kaminskii, V.V. Sumenko, L.N. Onyschuk, A.V. Serbenyuk

The article presents the results of the application of micronized progesterone (per vaginum, sublingual and per os) in cycles of assisted reproductive technology (ART) in the first trimester of pregnancy.

The criteria for the effectiveness of treatment were the frequency of occurrence of the biochemical and clinical pregnancy rate and reduce the risk of threatened abortion.

The study demonstrated the most clinical efficacy and safety of micronized progesterone (intravaginal and sublingual) in cycles of ART in the first trimester of pregnancy.

Key words: natural micronized progesterone, the first trimester of pregnancy, assisted reproductive technologies, per os route of administration, intravaginal route of administration, sublingual route of administration.

Сведения об авторах

Борис Елена Николаевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. E-mail: kagir@ukr.net

Каминский Вячеслав Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

Суменко Владимир Васильевич – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

Онищик Людмила Николаевна – Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-61

Сербенюк Анастасия Валерьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доброхотова Ю.Э. Утрожестан в лечении невынашивания беременности. – М., 2005; С. 6–13.
2. Резников А.Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение // Практикующий врач. – 2004; 3: 5.
3. Репина М.А., Корнилов Н.В. Препараты натурального микронизированного прогестерона для заместительного гормонального лечения в репродуктологии // Журн. акуш. и жен. бол. – 2000; XLIX (1): 45–9.
4. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. – М., 1999. – 138 с.
5. Смольникова В.Ю. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995.
6. Травянка Т.Д., Сольский Я.П. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Здоровья, 1989. – 224 с.
7. Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н. Руководство по эндокринологической гинекологии. – М., 1997. – 150 с.
8. Яворовская К.А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки у пациенток с абсолютным трубным бесплодием: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1993.
9. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, et al. Direct transport of progesterone from vagina to uterus // Obstet Gynecol 2000; 95:403–6. // Цинцелли Е., де Циглер Д., Буллетти С. и др. Прямой транспорт прогестерона из влагалища в матку // Obstet Gynecol 2000; 95:403–6.
10. Condous G. The management of early pregnancy complications // Best Practice and Research Clinical

- Obstetrics and Gynecology 2004; 18: 37–57. // Кондус Г. Лечение осложнений на ранних сроках беременности // Надлежащая практика и исследование в клиническом акушерстве и гинекологии 2004; 18: 37–57.
11. Fanchin R., de Ziegler D., Bergeron C., et al. Transvaginal administration of progesterone // *Obstet Gynecol* 1997; 90: 396–401. // Фанчин Р., де Циглер Д., Бергерон С. и др. Трансвагинальное введение прогестерона // *Obstet Gynecol* 1997; 90: 396–401.
12. Levy T., Gurevitch S., Bar-Hava I., et al. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet // *Hum Reprod* 1999; 14: 606–10. // Леви Т., Гуревич С., Бар-Хава И. и др. Фармакокинетика природного прогестерона, вводимого в форме вагинальной таблетки // *Hum Reprod* 1999; 14: 606–10.
13. Shantha S., Brooks-Gunn J., Locke R.J., Warren M.P. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study // *J Women's Health Gender-based Med* 2001; 10: 991–7. // Шанта С., Брукс-Гунн Джей, Локке Р. Джей, Воррен М.Р. Природный вагинальный прогестерон связан с минимальными психологическими побочными эффектами: предварительное исследование // *Журнал женского здоровья и медицины* 2001; 10: 991–7.
14. Russu M., Stanculescu R., Paun M., et al. Pregnancy outcome after preconceptional and during window of implantation vaginal micronized progesterone administration in recurrent pregnancy loss // 14th World Congress of Gynecological Endocrinology. II Congresso ISGE Italia, Firenze March 4–7 2010. Abstract book. // Руссу М., Станцунеску Р., Пон М. и др. Исход беременности после введения микронизированного прогестерона в период до зачатия и во время окна имплантации при повторных случаях невынашивания беременности // 14 Международный конгресс гинекологической эндокринологии. II Congresso ISGE Италия, Флоренция март 4–7 2010. Сборник тезисов.
15. Lijun D., Denglu Y., Weiyue Z. et al. Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes // *Early Human Development* 2010; 6: 41–43. // Лиюн Д., Денглу Ю., Вейюэ З. и др. Влияние лечение прогестероном в связи с угрожающим абортom на ранних стадиях беременности на акушерский и перинатальный исходы // *Раннее развитие человека* 2010; 6: 41–43.
16. Panfilova O., Shakhovskaya E. Bitsadze V. et al. Effects of Utrogestan on hemostasis in pregnant women with threatened miscarriage // *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2009; 107: 449–450. // Панфилова О., Шаховская Е., Бицадзе В. и др. Влияние Утрожестана на гемостаз у беременных женщин с угрожающим выкидышем // *Международный журнал гинекологии и акушерства* 2009; 107: 449–450.
17. Shantha S., Brooks-Gunn J., Locke R.J., Warren M.P. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study // *J Women's Health Gender-based Med* 2001; 10: 991–7. // Шанта С., Брукс-Гунн Джей, Локке Р. Джей, Воррен М.Р. Природный вагинальный прогестерон связан с минимальными психологическими побочными эффектами: предварительное исследование // *Журнал женского здоровья и медицины* 2001; 10: 991–7.
18. Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmaeil S.A., Al Zeidan R.A. Progestogen for treating threatened miscarriage // *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7; (12): CD005943. // Вахаби Х.А., Фаед А.А., Эсмаил С.А., Ал Цидан Р.А. Прогестоген в лечение угрожающих выкидышей // *Кокрановская база данных систематических обзоров*, 2011 дек. 7; (12): CD005943.

Статья поступила в редакцию 17.04.2015