DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.4.013
УДК 618.14-006.327:2-071.1

Трохимович О.В., Борисюк О.Ю., Чубей Г.В.
Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Trokhymovych O., Borisyuk O., Chubey G.
Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. E.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Лечение и профилактика ранней потери беременности у женщин с аденомиозом*

Treatment and Prevention of Early Pregnancy Loss in Women with Adenomyosis

Резюме

В статье рассмотрены особенности фармакодинамики интравагинального и перорального путей лечения препаратами микронизированного прогестерона.
Представлены результаты использования препарата микронизированного прогестерона Прогинорм Геста на этапе прегравидарной подготовки женщин с аденомиозом.
Обосновано интравагинальное применение микронизированного прогестерона Прогинорм Геста с целью профилактики и лечения ранней потери беременности у женщин с аденомиозом. Установлено, что назначение Прогинорм Геста в первом триместре беременности предупреждает потерю беременности у женщин с аденомиозом, а также является эффективным средством лечения угрозы аборта.
Ключевые слова: аденомиоз, угроза аборта, ранняя потеря беременности, микронизированный прогестерон, Прогинорм Геста.

Abstract

The article discusses the features of the pharmacodynamics of intravaginal and oral treatment with micronized progesterone drugs.
The results of the use of micronized progesterone preparations Proginorm Gesta at the stage of pregravid preparation of women with adenomyosis are presented.
The intravaginal use of micronized progesterone Proginorm Gesta is substantiated for the prevention and treatment of early pregnancy loss in women with adenomyosis. It has been established that the appointment of Proginorm Gesta in the first trimester of pregnancy prevents pregnancy loss in women with adenomyosis, and is also an effective treatment for the threat of abortion.
Keywords: adenomyosis, threatened abortion, early pregnancy loss, micronized progesterone, Proginorm Gesta.

* На правах рекламы.

■ ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы ранней потери беременности (РПБ) обусловлена высокой частотой ее встречаемости (почти у каждой 5-й беременной женщины), а также связанными с ней негативными последствиями для репродуктивного здоровья [1, 2].

В процессах имплантации и плацентации особая роль отводится прогестерону, под влиянием которого в лютеиновую фазу менструального цикла происходит секреторная трансформация эндометрия с открытием «окна имплантации» в течение 3–4 суток в середине лютеиновой фазы менструального цикла. В этом периоде происходит ряд структурных изменений в клетках всех слоев эндометрия, направленных на облегчение процесса имплантации бластоцисты [3, 4].

Решающую роль в успешной имплантации бластоцисты играют не столько абсолютное содержание стероидных гормонов в организме женщины и морфологическая структура эндометрия, сколько количество функционально полноценных рецепторов в ткани эндометрия, способных взаимодействовать с соответствующим стероидным гормоном [5, 6]. Как известно, рецептивность эндометрия может изменяться при разных патологиях матки. К таким заболеваниям матки, без сомнения, относится аденомиоз, который часто встречается среди причин бесплодия, а также ранних потерь беременности.

В условиях же недостаточной выработки прогестерона желтым телом появляется риск самопроизвольного прерывания беременности по двум схемам: самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность [7].

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ) с допплерометрическим исследованием органов малого таза является наиболее информативным из числа неинвазивных методов диагностики и позволяет следить за развитием беременности, структур плодного яйца и матки с самого начала гестации [4].

Так, было выявлено, что диаметр трансформированных спиральных артерий в 2 раза выше при физиологически протекающей беременности, чем при угрозе ее прерывания, что обеспечивает объем кровотока при нормальной беременности в 8 раз выше, чем при угрозе прерывания [8]. Уменьшение толщины децидуализирующегося эндометрия, среднего количества и диаметра спиральных артерий на стенке имплантации прямо коррелирует со снижением уровня прогестерона в сыворотке крови [9].

Одним из «прогестерондефицитных» заболеваний является аденомиоз, который согласно МКБ-10 определяется как «эндометриоз матки» (N 80.0). Находясь в тени проблемы эндометриоза, аденомиоз пока не получил достаточного внимания исследователей, несмотря на большое влияние на женское здоровье [10]. В настоящее время появились доказательства отрицательного воздействия аденомиоза не только на фертильность, но и на исход беременности [3, 11]. В опубликованном метаанализе P. Vercellini и соавт. частота выкидышей у женщин с аденомиозом составила 31%, у здоровых женщин – 14,1% (относительный риск (ОР) – 2,12, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,20–3,75) [12].

Согласно рекомендациям экспертов World Endometriosis Society, при оценке аденомиоза нами использовался комплекс классификаций,

включающий наиболее распространенную классификацию R-ASRM [13] с дополнением ее системой EFI (для прогнозирования фертильности) [14].

На сегодняшний день в базовую терапию угрожающего выкидыша традиционно входят препараты прогестерона, о чем свидетельствуют результаты многочисленных рандомизированных исследований [10], а гормонотерапия прогестероном является патогенетически обоснованной в ранние сроки беременности у женщин с аденомиозом.

Инъекционный путь насыщения организма прогестероном в настоящее время рассматривается как недостаточно комплаентный, и он связан с рядом побочных эффектов.

Эффективность перорального пути введения прогестерона может снижаться из-за плохой абсорбции и частичной инактивации в печени после всасывания в кишечнике.

Интравагинальный путь потребовал усовершенствования лекарственной формы прогестерона в виде микронизации, когда каждая его частица имеет размер менее 10 микрон и находится во взвешенном состоянии в эмульсии арахисового масла, это позволило использовать препарат как в интравагинальной, так и пероральной форме [15, 16]. Однако следует отметить, что интравагинальное введение благодаря хорошей всасываемости и отсутствию инактивации в печени обеспечивает более высокую биодоступность по сравнению с пероральным приемом, меньшие колебания концентрации гормона в крови при более длительном времени действия и создание стабильной концентрации препарата в сыворотке крови между введениями. Кроме того, при применении препарата вагинально создаются клинически эффективные концентрации в матке, несмотря на невысокий уровень гормона в плазме крови, что объясняется накоплением гормона в высоких концентрациях именно в эндометрии, причем в концентрациях даже более высоких, чем при внутримышечном введении [17]. Подобное несоответствие объясняется эффектом первого прохождения через матку – накоплением препарата в высокой концентрации в матке благодаря хорошей резорбции из влагалища через его богатую венозную и лимфатическую систему. Благодаря этой особенности фармакокинетики вагинально применяемый прогестерон отличается высокой клинической эффективностью.

Метаболиты микронизированного прогестерона идентичны метаболитам натурального прогестерона (α-, β-прегнандиол; α-, β-прегнанолон; α-, β-прегнандион; 20α-дигидропрогестерон, 17-ОН-прогестерон) и имеют тот же механизм действия, что позволяет использовать его с целью коррекции гормональных нарушений, создания благоприятных условий для имплантации при прегравидарной подготовке, а также в I триместре беременности для поддержки желтого тела, обеспечения условий для инвазии трофобласта [18].

Важным аспектом применения препаратов прогестерона в I триместре беременности является отсутствие тератогенности и эмбриотоксичности для безопасности будущего ребенка. Так, исследование PROMISE не выявило увеличения риска врожденных аномалий плода у женщин, получавших вагинальный прогестерон в дозе 800 мг в сутки, по сравнению с плацебо [19].

Однако, по мнению экспертов [16, 20], исследование PROMISE продемонстрировало, что инициированная после 5–6-й недели беременности терапия прогестероном при РПБ неясного генеза является запоздалой. Для успешной имплантации эмбриона и улучшения исхода беременности оправданными должны быть начало терапии вагинальным прогестероном начиная с этапа прегравидарной подготовки в лютеиновой фазе цикла, а также пролонгация гормонального лечения в первом триместре беременности, о чем свидетельствует многолетний положительный опыт применения вагинального прогестерона в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [21].

По данным многоцентрового исследования ТРИСТАН-2, применение микронизированного прогестерона является эффективным средством для профилактики РПБ у пациенток группы риска с привычным выкидышем, независимо от проведенной ранее прегравидарной подготовки [22].

Результаты независимого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PRISM (Progesterone In Spontaneous Miscarriage), опубликованные в мае 2019 г. в The New England Journal of Medicine [23], опровергают сложившееся представление о невозможности интравагинального применения микронизированного прогестерона при наличии кровянистых влагалищных выделений. На сегодня PRISM – это первое и единственное исследование, посвященное прогестагенам, в котором приняли участие пациентки с кровотечениями из половых путей на ранних сроках беременности, с оценкой показателя живорождения в сроке ≥34 недели в качестве первичной конечной точки. Исследование, отличающееся высокой статистической мощностью, проведено на базе 48 клинических центров Великобритании с вовлечением 4150 пациенток, которые получали капсулы вагинального микронизированного прогестерона 400 мг два раза в день вагинально или капсулы плацебо. У вошедших в исследование PRISM пациенток, получавших интравагинально микронизированный прогестерон, частота живорождения была на 3% выше по сравнению с группой плацебо, что в абсолютных цифрах на 54 живых ребенка больше (ОР 1,03; 95%-ный ДИ 1,00–1,07; p=0,08). Субанализ по подгруппам в зависимости от сроков начала лечения показал тенденцию к большей частоте сохранения беременности и увеличению показателя живорождения при старте терапии угрозы выкидыша в сроки 6–9 недель гестации, причем вне зависимости от анамнеза предшествующих потерь. Это имеет и биологическую обусловленность, так как потери ранее 6–7 недель беременности наиболее часто связаны с генетическими аномалиями (хромосомными дефектами) плода, где гестагены бессильны.

Таким образом, интравагинальный способ применения натурального прогестерона является оптимальным методом лечения беременных с угрозой прерывания и потери беременности с доказанным профилем безопасности (уровень доказательности I). Эффективность его в плане угрозы прерывания и лечения привычного невынашивания доказана данными Кокрановских обзоров многоцентровых рандомизированных исследований в 2011 г. (с участием 421 женщины): в группе лечения число выкидышей составило 14,8% по сравнению с 21,5% в группе плацебо [24].

В последнее время все чаще применяют препараты микронизированного прогестерона Прогинорм Геста и Прогинорм Ово – соответственно для вагинального и орального применения, максимально адаптированные к способу применения, что выгодно отличает их от аналогов [25]. Инструкция по медицинскому применению Прогинорм Геста в Украине содержит разрешение использовать его на всех сроках беременности вплоть до 36-й недели, что обеспечивает преемственность лечения. Важным свойством препарата является отсутствие угнетения продукции эндогенного прогестерона яичниками, ребаунд-эффекта в случае отмены, негативного влияния на углеводный и липидный обмены, свертывание крови, артериальное давление.

В систематическом обзоре клинической эффективности вагинального прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах вспомогательных репродуктивных технологий указано, что компания Безен (производитель Утрожестана) подтверждает, что Progeffic (торговое название Прогинорм Геста в странах ЕС) эквивалентен вагинальному Утрожестану. Также подтверждалось, что Progeffic – это оригинальный брендированный генерик микронизированного прогестерона, утвержденный как оригинальный бренд на основе Утрожестана [26].

Повышение уровня прогестерона в плазме крови начинается с первого часа, высокий уровень в плазме крови достигается через 1–3 часа после применения Прогинорм Геста. При средней рекомендуемой дозе (100 мг прогестерона на ночь) Прогинорм Геста позволяет достичь физиологической и стабильной концентрации прогестерона в плазме (в среднем на уровне 9,7 нг/мл), соответствующей лютеиновой фазе менструального цикла с нормальной овуляцией, и поддерживать ее. Таким образом, Прогинорм Геста стимулирует адекватное созревание эндометрия, способствует имплантации эмбриона.

При частичной недостаточности лютеиновой фазы суточная доза Прогинорм Геста составляет 200 мг в течение 10 дней (обычно с 17-го по 26-й день цикла).

В случае угрозы выкидыша или для профилактики привычных абортов на фоне недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) доза Прогинорм Геста составляет 200–400 мг в сутки (100–200 мг на 1 прием через каждые 12 часов) до 12 недель беременности.

При более высоких дозах (выше 200 мг в сутки) вагинальный способ применения позволяет достичь концентрации прогестерона в плазме крови, соответствующей таковой во время первого триместра беременности.

Существует также пероральная форма микронизированного прогестерона – Прогинорм Ово в виде капсул по 100 и 200 мг.

Прогинорм Ово рекомендован для использования при НЛФ, в том числе на этапе прегравидарной подготовки, но может быть использован по медицинским показаниям либо по желанию женщины в качестве альтернативы интравагинальному введению.

Следует иметь в виду, что согласно инструкции по медицинскому применению Прогинорм Ово в Украине при угрозе преждевременных родов рекомендовано принимать 400 мг Прогинорм Ово через каждые 6–8 часов до исчезновения симптомов (суточная доза 1200–1600 мг), что существенно выше (в 4 раза), чем при вагинальном способе применения.

Эффективную дозу и кратность применения следует подбирать индивидуально в зависимости от клинических проявлений угрозы преждевременных родов. После исчезновения симптомов дозу Прогинорм Ово рекомендовано постепенно снижать до поддерживающей (например, 200 мг 3 раза в сутки) – также выше (в 3 раза) по сравнению с вагинальным аналогом. Значимое повышение доз препарата для перорального приема с целью получения лечебной концентрации способствует увеличению риска побочных эффектов, связанных с воздействием его метаболитов на печень, ЦНС и обменные процессы.

Таким образом, вагинальный способ применения микронизированного прогестерона в виде Прогинорм Геста представляется более предпочтительным, так как позволяет добиваться стойкого клинического эффекта при меньших дозах и, соответственно, меньшей нагрузке на организм женщины.

Исследователи отмечают лучшую комплаентность Прогинорм Геста по сравнению с аналогами, что, по их мнению, связано с различиями в составе применяемых вспомогательных веществ, а именно арахисового или подсолнечного масла. Действительно, при одинаковых температурных условиях вязкость арахисового масла выше [27], что замедляет истечение частиц активного вещества. К тому же арахисовое масло – единственное из природных масел, которое содержит клинически значимое количество ресвератрола, который имеет эффективное противовоспалительное, противогрибковое и противовирусное действие, антиоксидантную противовоспалительную активность, т. к. тормозит 2 ключевых энзима воспалительной реакции – циклооксигеназу-2 (COX-2) и индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) и подавляет нуклеарную транслокацию провоспалительных медиаторов NKk-b и AP-1.

Таким образом, гипопрогестеронемия, предрасположенность к осложненному течению гестационного процесса и ранней потере беременности у женщин с аденомиозом обусловливают актуальность нашего исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности применения вагинальной формы микронизированного прогестерона Прогинорм Геста в лечении угрозы аборта и профилактике ранней потери беременности у женщин с аденомиозом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

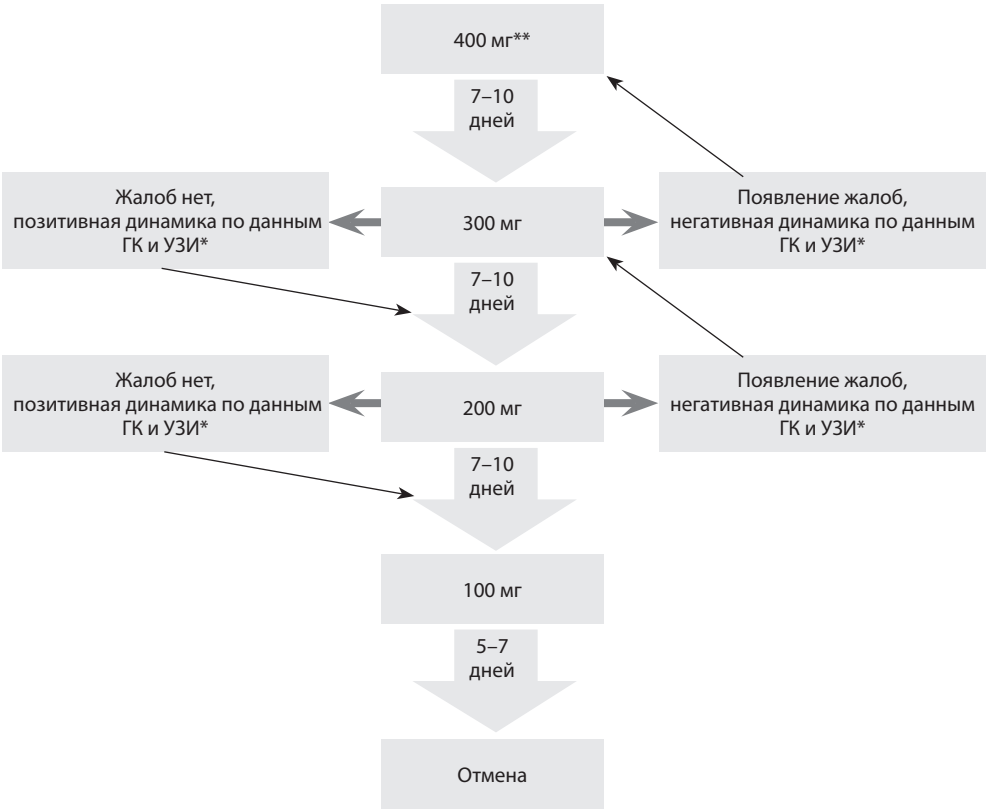
Под наблюдением находилось 50 женщин, начиная с этапа прегравидарной подготовки и в сроках гестации 4–12 недель.

Основную группу составили 30 женщин с аденомиозом. Верификацию диагноза проводили на основании специфических жалоб и анамнестических данных, лапароскопии. Все женщины основной группы до этапа прегравидарной подготовки в качестве терапии аденомиоза принимали препарат Митрен (диеногест 2 мг/сутки) в течение 6–12 мес. На этапе прегравидарной подготовки женщинам основной группы назначался Прогинорм Геста в дозе 200–300 мг в сутки в течение 10 дней (с 16-го по 25-й день цикла включительно) от 3 до 6 мес. в зависимости от стартовой концентрации прогестерона в плазме и выраженности

признаков аденомиоза на ТВУЗИ. При наступлении беременности суточная доза Прогинорм Геста увеличивалась до 400–800 мг в зависимости от выраженности признаков угрозы прерывания беременности.

В контрольную группу вошли 20 женщин с НЛФ и спонтанно наступившей одноплодной беременностью, которым на этапе прегравидарной подготовки назначался Прогинорм Геста в дозе 200–300 мг в сутки с 16-го по 25-й день цикла включительно сроком от 3 до 6 мес. в зависимости от выраженности НЛФ. При наступлении беременности суточная доза Прогинорм Геста увеличивалась до 200–800 мг в зависимости от концентрации прогестерона в плазме и выраженности признаков угрозы прерывания беременности на ТВУЗИ.

Снижение дозы микронизированного прогестерона проводили постепенно, с учетом клинических данных и показателей гормональной кольпоцитологии (ГК) в динамике. В среднем уменьшение дозы Прогинорм Геста проводилось каждые 7–10 дней на 100 мг (см. рисунок). При наличии показаний назначалось длительное применение поддерживающей дозы 200 мг вагинально на ночь.



Рекомендованная схема снижения дозы Прогинорм Геста

Примечания: * УЗИ проводится при наличии показаний; ** в случае назначения доз Прогинорм Геста свыше 400 мг в сутки схема снижения аналогичная.

Критерии включения в основную группу: репродуктивный возраст, наличие верифицированного аденомиоза, НЛФ, информированное согласие на проведение исследования.

Критерии включения в контрольную группу: репродуктивный возраст, НЛФ, исключение верифицированного аденомиоза, информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения: бесплодие трубно-перитонеального или неясного генеза, мужское бесплодие, гиперпролактинемия, гиперандрогения, тяжелая экстрагенитальная патология.

Исследовались перенесенные ранее заболевания, наличие хронической соматической патологии, наследственная, эндокринная, генетическая патология. Учитывались особенности становления менструальной функции, характер менструального цикла, особенности реализации репродуктивной функции. Проводился анализ предыдущих беременностей и их исходов, проведенных внутриматочных вмешательств, оперативных вмешательств на органах малого таза и брюшной полости.

При объективном обследовании учитывались особенности телосложения, развития вторичных половых признаков, подсчитывался ростовесовой коэффициент, оценивалась степень выраженности гирсутизма. При бимануальном влагалищном исследовании оценивались анатомические особенности строения наружных и внутренних половых органов.

Исследование гормонального гомеостаза проводилось на начальном этапе прегравидарной подготовки и предусматривало изучение концентрации половых гормонов в сыворотке крови: эстрадиола (Е2), прогестерона (П), тестостерона (Т), а также пролактина (ПРЛ). С целью оценки функционального состояния щитовидной железы проведено определение сывороточных концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Забор крови делали на 3–5-й, а для эстрадиола и прогестерона – повторно на 21–23-й день цикла. Определение концентрации гормонов в сыворотке крови проведено иммуноферментным методом с использованием тест-системы Хэма (Россия). Измерение оптической плотности проведено на фотометре MSR-1000. Определение концентраций хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови проводилось иммунохемилюминесцентным методом с использованием тест-систем Siemens (Германия) на анализаторе Advia Centaur XP (лаборатория «Дила»).

Ультразвуковое и допплерометрическое исследования гемодинамики матки для выявления ранних реологических осложнений беременности проводили на аппарате Voluson 730 Expert трансвагинальным доступом с использованием датчика 8 МГц.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование, проведенное во II фазе менструального цикла за несколько дней до менструации, позволяет установить аденомиоз при наличии одного или более из следующих признаков: 1) шаровидная конфигурация матки; 2) асимметрия толщины стенок матки, не связанная с лейомиомой; 3) гетерогенная эхоструктура миометрия; 4) нечетко определяемая граница эндо- и миометрия; 5) эхогенная линейная исчерченность миометрия (акустические тени, исходящие не из лейомиомы или другого эхогенного очага); 6) кисты миометрия; 7) диффузное распространение мелких сосудов в миометрии [4, 10, 11].

Визуализация маточных артерий осуществлялась в режимах цветного допплеровского картирования с последующей регистрацией кривых скоростей кровотока в режиме спектральной допплерографии при поперечном сканировании в проекции шеечно-перешеечного отдела латеральнее маточно-влагалищного сплетения. Объем, который определялся, соответствовал диаметру сосуда и составлял 2–3 мм, угол между допплеровским лучом и осью сосуда не превышал 20°, фильтр устанавливался на минимальное значение. Маточную артерию, которая отвечала стороне локализации желтого тела в яичнике, считали доминантной. Для анализа выбирали не менее трех качественных кривых скоростей кровотока для каждой маточной артерии. Допплерометрическую оценку кровотока в спиральных артериях осуществляли путем регистрации устойчивых кривых скоростей кровотока в течение 3–5 сердечных циклов с цветокодированного участка вдоль базальной пластинки непосредственно под ворсинчатым хорионом в 4–5 точках с последующим подсчетом средних значений индексов сосудистого сопротивления. Величина объема, который определялся, не превышала 1,5 мм, коррекция допплеровского угла не проводилась в связи с невозможностью корректного определения направления кровотока в мелких извилистых сосудах. Фильтр устанавливался на минимальное значение для регистрации низкоскоростных потоков крови. Учитывая тот факт, что трофобластическая инвазия в спиральные артериолы распространяется от центральных отделов будущей плаценты к периферическим, кривые скоростей кровотока регистрировали в центральной и парацентральных зонах хориона.

Качественный анализ кривых скоростей кровотока маточных и спиральных артерий заключался в расчете угол-независимых индексов: систоло-диастолического соотношения, пульсового индекса (ПИ) и индекса резистентности (ИР).

Для определения степени выраженности асимметрии периферического сосудистого сопротивления между бассейнами маточных артерий в каждом конкретном случае вычисляли коэффициент асимметрии (КА) кривых скоростей кровотока маточных артерий по формуле:

$$КА = [(S – D) / (S + D)] \times 100,$$

где S и D – числовые значения индексов систоло-диастолического соотношения субдоминантной и доминантной маточной артерии соответственно.

Прегравидарная подготовка проводилась с учетом общепринятых принципов [28] и включала насыщение организма фолатами, исследование и нормализацию микробиоценоза влагалища, исключение инфекционных заболеваний половых органов, оценку состояния эндометрия, гормональное исследование, диагностику овуляции, раннюю диагностику беременности.

Полученные цифровые данные обрабатывали с использованием статистических программ Excel Microsoft Office 2003 с применением методов вариационной статистики. Для сравнения показателей с нормальным характером распределения использовали t-критерий Стьюдента. Статистическую обработку полученных данных также проводили с помощью сертифицированных программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США).

Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия на уровне не ниже 95% ($p<0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных женщин находился в интервале от 25 до 38 лет. Средний возраст обследованных составлял 29,2±3,2 года и не различался по группам. То есть все женщины находились в репродуктивном возрасте, что соответствовало критерию включения. Средний возраст женщин основной группы составил 30,3±2,1 года, что соответствовало показателю контрольной группы – 28,1±1,9 года (табл. 1).

Поскольку все женщины на этапе прегравидарной подготовки находились под ежемесячным врачебным наблюдением, наступление беременности было установлено в ранние сроки. Исключение составили лишь 4 пациентки, которые обратились за помощью в сроке 7–8 недель беременности, спустя 1–1,5 мес. после задержки менструации и при подозрении на наступление беременности. Таким образом, средний срок беременности на момент обследования составлял в основной группе 5,1±1,0 недели и 6,7±0,9 – в контрольной. Обращает на себя внимание более раннее обращение женщин основной группы, что свидетельствует об их большей заинтересованности в наступлении и нормальном протекании беременности.

Анализ генеративной функции свидетельствует о том, что у 16 (53,3%) женщин с аденомиозом наступившая беременность была повторной, предыдущие закончились спонтанным абортом у 4 (13,3%), повторным абортом – у 5 (16,7%), артифициальным абортом – в 7 (23,3%) случаях, что выше, чем у женщин контрольной группы в пределах статистической погрешности. Первичное бесплодие в анамнезе отмечалось у 7 (23,3%) женщин основной группы и у 3 (15%) женщин – в контрольной. Вторичное бесплодие было у 13 (43,3%) женщин основной группы и у 3 (15%) женщин контрольной группы. В целом можно утверждать, что по показателям генеративной функции группы женщин были однородны.

Анализ экстрагенитальной патологии не выявил значимой разницы в соматических заболеваниях пациенток обеих групп.

Наличие оперативных вмешательств на органах малого таза (лапароскопия) отмечалось в анамнезе у 23 (76,7%) женщин 1-й группы и в 5 (25%) случаях в контроле.

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных женщин

Table 1
Clinical characteristics of the examined women

Показатель	Основная группа, n=30	Контрольная группа, n=20
Средний возраст (годы)	30,3±2,1	28,1±1,9
Средний срок беременности на момент обследования (недели)	5,1±1,0	6,7±0,9
Настоящая беременность первая	14 (46,7%)	13 (65%)
Настоящая беременность повторная	16 (53,3%)	7 (35%)
Спонтанный аборт в анамнезе	4 (13,3%)	1 (5%)
Привычное невынашивание беременности	5 (16,7%)	4 (20%)
Артифициальный аборт в анамнезе	7 (23,3%)	2 (10%)
Первичное бесплодие в анамнезе	7 (23,3%)	3 (15%)
Вторичное бесплодие в анамнезе	13 (43,3%)	3 (15%)

При ТВУЗИ неоднородная ячеистая эхоструктура миометрия была выявлена у 12 (40%) женщин основной группы, у 9 (30%) – неоднородная узловая эхоструктура миометрия, что соответствует 1–2-й стадии аденомиоза. У женщин контрольной группы признаки аденомиоза выявлены не были, но отмечались вероятные эхопризнаки НЛФ (истончение эндометрия, персистенция фолликула, кисты желтого тела).

Анализ результатов изучения функционирования системы гормонального гомеостаза у пациенток с аденомиозом в динамике менструального цикла выявил ряд особенностей. В фолликулярную фазу менструального цикла выявлены достоверно более высокие концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) у женщин основной группы по сравнению с контролем – 11,4±1,0 МЕ/л и 6,3±0,7 МЕ/л, 11,6±0,7 МЕ/л и 7,3±0,9 МЕ/л соответственно, $p<0,05$. Средние значения концентрации ЛГ, ФСГ и пролактина отражены в табл. 2.

При исследовании секреции пролактина установлено, что средняя концентрация гормона не отличалась от таковой у женщин контрольной группы и составляла 15,9±0,9 нг/мл, в контрольной группе – 13,6±3,2 нг/мл.

Изучение секреции половых гормонов в динамике менструального цикла (табл. 3) показало, что средние концентрации эстрадиола у женщин исследуемых групп не отличались. Однако следует указать на тенденцию к повышению концентрации эстрадиола у женщин с аденомиозом до 0,33±0,04 нмоль/л по отношению к показателю у женщин группы контроля (0,24±0,07 нмоль/л, $p>0,05$).

Что касается уровня прогестерона, то выявлена тенденция к снижению его секреции в фолликулярную фазу менструального цикла у женщин основной группы, хотя средние показатели достоверно не отличались от результатов женщин контрольной группы (табл. 3). В лютеиновую фазу уровень гормона в данной группе был достоверно ниже (7,02±1,8 нмоль/л), чем в контроле (12,2±1,5 нмоль/л, $p<0,05$).

Средние концентрации тестостерона у женщин основной группы не отличались от показателя группы контроля и составили 1,6±0,2 и 1,2±0,1 нмоль/л соответственно. Следует отметить, что обнаружена некоторая тенденция к повышению его концентрации у пациенток с аденомиозом, что может свидетельствовать о нарушении метаболизма стероидов.

Таблица 2
Концентрация пролактина и гонадотропных гормонов в сыворотке крови обследованных женщин

Table 2
The concentration of prolactin and gonadotropic hormones in the blood serum of the examined women

Группа женщин (n)	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	Пролактин, нг/мл
	7-й день	7-й день	
Основная, n=30	11,4±1,0*	11,6±0,7*	15,9±0,9
Контрольная, n=20	6,3±0,7	7,3±0,9	13,6±3,2

Примечание: * разница достоверна по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

Таблица 3
Концентрация половых гормонов в сыворотке крови обследованных женщин

Table 3
Concentration of sex hormones in the blood serum of the examined women

Группа женщин (n)	Эстрадиол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л		Тестостерон, нмоль/л
	3–5-й день	3–5-й день	21–23-й день	3–5-й день
Основная, n=30	0,33±0,04	2,2±0,3	7,02±1,8*	1,6±0,2
Контрольная, n=20	0,24±0,07	2,7±0,7	12,2±1,5	1,2±0,1

Примечание: * разница достоверна по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Недостаточная секреция прогестерона у женщин с аденомиозом приводила к нарушению секреторной трансформации эндометрия и подготовки последнего к имплантации плодного яйца, что может быть одной из причин бесплодия при эндометриозе.

Таким образом, выявленные гормональные изменения у женщин с аденомиозом негативно влияют на репродуктивные процессы, требуют проведения коррекции и являются основанием для включения Прогинорм Геста в комплекс мероприятий прегравидарной подготовки данной категории пациенток.

Анализ показателей сывороточных концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) показал отсутствие статистических различий.

Основными жалобами пациенток с угрозой прерывания беременности были ощущение «тяжести», дискомфорта или боли в нижних отделах живота и поясничной области разной степени выраженности, при этом наличие значимых болевых ощущений отмечали 17 (56,7%) женщин основной группы и 8 (40%) пациенток контрольной группы. Наличие кровянистых выделений из половых путей констатировано у 8 (26,7%) женщин основной группы и у 4 (20%) женщин контрольной группы (табл. 4).

Обращает на себя внимание то, что у женщин основной группы кровянистые выделения появлялись до появления болевых ощущений или вообще были единственными жалобами. У женщин контрольной группы угроза прерывания беременности, как правило, начиналась с чувства дискомфорта в животе с постепенной локализацией болевых ощущений внизу живота. Симптомы раннего гестоза наблюдались у 10 (30%) женщин основной группы и у 3 (15%) женщин контрольной группы.

Таблица 4
Клиническая картина угрозы прерывания беременности в I триместре в группах (%)

Table 4
The clinical picture of the threat of termination of pregnancy in the first trimester in groups (%)

Показатель	Основная группа, n=30	Контрольная группа, n=20
Боль внизу живота и поясничной области	17 (56,7%)	8 (40%)
Патологические выделения из половых путей в виде «кровомазания»	8 (26,7%)	4 (20%)
Тошнота, однократная рвота	10 (30%)	3 (15%)

Средний показатель концентрации прогестерона у женщин основной группы в сроках 4–8 недель беременности составил 48,6±16,7 нмоль/л, а в гестационном сроке 9–12 недель – 78,2±7,7 нмоль/л, что достоверно ниже средних показателей контрольной группы по сроку гестации – соответственно 62,2±4,5 нмоль/л и 92,4±11,3 нмоль/л (табл. 5). Следует отметить, что показатели прогестерона у обследованных женщин находились в пределах референтных величин соответствующего срока беременности. Учитывая то, что обследованные на прегравидарном этапе женщины принимали микронизированный прогестерон, это могло исказить результаты определения его концентрации в плазме с целью установления наличия прогестероновой недостаточности и назначения соответствующей терапии. Определение уровня прогестерона в ранние сроки беременности при угрожающем выкидыше, которое рекомендуют некоторые исследователи, обоснованно при условии, что на момент исследования или длительно перед ним не проводилась гормонотерапия прогестероном.

Параллельно с определением сывороточных концентраций гормонов всем пациенткам было проведено кольпоцитологическое исследование. Как известно, этот метод отражает функциональный ответ организма женщины на сильное воздействие эстрогенов и прогестерона на орган-мишень, которым является плоский эпителий верхней трети влагалища. Учитывая высокую чувствительность этого отдела влагалища к гормональным воздействиям и адекватность цитологических изменений его эпителия относительно ответа рецепторного аппарата матки, изучение кольпоцитологических индексов дает возможность судить о степени недостаточности прогестеронового воздействия на орган-мишень.

Согласно полученным результатам исследования, определение прогестероновой насыщенности по данным гормональной кольпоцитологии у женщин с угрожающим выкидышем позволило выявить патологический эстрогенный тип мазка у всех обследованных женщин. При этом имели место признаки прогестероновой недостаточности разной степени выраженности, что имело значение в определении дальнейшей лечебной тактики.

Следует отметить, что, несмотря на малозначимость исследования сывороточных концентраций прогестерона у беременных с аденомиозом на фоне длительной прогестеронотерапии, проведение данного

Таблица 5
Концентрация прогестерона в сыворотке крови у обследованных женщин в зависимости от срока беременности

Table 5
The concentration of progesterone in the blood serum of the examined women, depending on the duration of pregnancy

Группа женщин	Значение показателя в обследованных группах женщин по сроку беременности	
	4–8 недель	9–12 недель
Основная, n=30	48,6±16,7*	78,2±7,7*
Контрольная, n=20	62,2±4,5	92,4±11,3

Примечание: * разница достоверна по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

теста мы считаем целесообразным в сопоставлении с результатами гормональной кольпоцитологии. Выявление несоответствия показателей концентрации прогестерона и гормональной кольпоцитологии может считаться косвенным признаком патологии репродуктивного здоровья женщины, сопровождающейся нарушением рецептивности органов-мишеней к стероидным воздействиям, а степень такого несоответствия может свидетельствовать о тяжести изменений, что потенцирует развитие и поддержку угрозы прерывания беременности. Кроме того, накопление данных может привести к уточнению и корректировке таблиц референтных значений, что может иметь не только теоретическое, но и практическое значение.

Одним из доступных методов контроля состояния беременности в первом триместре является ТВУЗИ с допплеровским картированием.

При ТВУЗИ женщин было установлено, что частичная отслойка хориальной ткани в виде ретрохориальной гематомы (РХГ) имела место у трети пациенток, а наличие гипертонуса миометрия отмечалось у 19 (63,3%) пациенток основной группы. Эти показатели в контрольной группе составляли соответственно 3 (15%) и 10 (50%), что коррелировало с субъективными проявлениями угрозы аборта.

Анализ допплерометрических показателей маточного кровотока у женщин контрольной группы установил наличие достоверной разницы между показателями ПИ и С/Д в доминантной и субдоминантной маточной артерии (что соответственно составило в доминантной артерии 1,95±0,08 и 4,11±0,32 против 2,31±0,08 и 5,90±0,27 в субдоминантной, p>0,05) (табл. 6), это происходит за счет усиленного кровотока по доминантной маточной артерии вследствие ее большей дилатации и уменьшения сосудистого сопротивления и соответствует физиологическому течению беременности.

У женщин основной группы отмечалось нарушение маточной гемодинамики, что проявлялось повышением сосудистого сопротивления и соответствующим снижением интенсивности кровотока, что было наиболее выражено со стороны субдоминантной МА.

Таким образом, у беременных женщин с аденомиозом имеет место нарушение маточного кровотока, которое проявляется повышением сосудистого сопротивления и, как следствие, уменьшением интенсивности кровотока в маточных артериях, что является ранним маркером неблагополучного течения беременности.

Анализ допплерометрических показателей кровотока в спиральных артериях женщин основной группы обнаружил повышение сосудистой

Таблица 6
Допплерометрические показатели маточного кровотока у обследованных женщин

Table 6
Doppler indices of uterine blood flow in the examined women

Группа женщин	Доминантная МА		Субдоминантная МА	
	ПИ	С/Д	ПИ	С/Д
Основная, n=30	2,29±0,25	6,58±0,74*	2,87±0,18*	8,44±0,41*
Контрольная, n=20	1,95±0,08**	4,11±0,32**	2,3±0,08	5,90±0,27

Примечания: * разница, достоверная относительно показателя контрольной группы, p<0,05; ** разница, достоверная относительно показателя в субдоминантной МА, p<0,05.

Таблица 7
Допплерометрические показатели кровотока спиральных артерий при осложненном течении беременности

Table 7
Doppler indices of blood flow of spiral arteries in complicated pregnancy

Группа женщин	ПИ	ИР	С/Д
Основная, n=30	0,76±0,05	0,47±0,03	2,21±0,11*
Контрольная, n=20	0,69±0,04	0,45±0,04	1,84±0,06

Примечание: * разница, достоверная относительно показателя контрольной группы, p<0,05.

резистентности (табл. 7), что проявлялось достоверным увеличением показателей ПИ и С/Д, которые соответственно составили 0,86±0,05 и 2,36±0,14 против 0,71±0,04 и 1,87±0,09 в контроле (p<0,05).

Как отражено в табл. 7, у женщин основной группы имело место достоверное повышение С/Д в спиральных артериях, составило соответственно 2,21±0,11 против 1,84±0,06 в контроле (p<0,05).

Средние показатели ПИ и ИР в основной группе достоверно не отличались от показателей контрольной группы и соответственно составили 0,76±0,05 и 0,47±0,03 против 0,69±0,04 и 0,45±0,04 в контроле.

Итак, в условиях осложненного течения беременности наблюдается повышение сосудистой резистентности в спиральных артериях, что достаточно выражено у женщин с аденомиозом. Такой рост сосудистого сопротивления указывает на нарушение процесса трофобластической инвазии в ранние сроки беременности. Поэтому в случае значительного нарушения гемодинамической перестройки и формирования преплацентарного кровотока уменьшается доставка крови и питательных веществ к эмбриону, в результате чего наступает его гибель.

Назначение терапии микронизированным прогестероном способствовало положительной динамике и регрессии клинических проявлений угрожающего выкидыша, что проявлялось уменьшением или отсутствием жалоб на наличие болевых ощущений и кровянистых выделений из половых путей уже через 6,4±0,5 дня от начала лечения у подавляющего большинства пациенток как в основной группе, так и в группе контроля. Следует обратить внимание на то, что пациентки обеих групп отмечали хорошую переносимость интравагинального применения Прогинорм Геста и отсутствовали какие-либо побочные эффекты.

При анализе результатов гормональной кольпоцитологии в динамике лечения было установлено, что уже через 10–14 дней от начала лечения было отмечено наличие положительной динамики, которая заключалась в уменьшении степени прогестероновой недостаточности, что имело место у подавляющего большинства женщин в исследуемых группах. Дальнейшее наблюдение в динамике установило, что через 3 недели после начала лечения значительное улучшение индексов гормональной кольпоцитологии, которые приближались к норме, было отмечено у 18 (60,0%) женщин основной группы и у 13 (65,0%) пациенток контрольной группы. При этом нормализация показателей гормональной кольпоцитологии имела место у 6 (20,0%) пациенток основной группы и у 5 (25,0%) женщин контрольной группы.

В динамике лечения после исчезновения клинических симптомов угрозы прерывания беременности проводилось повторное

эхографическое и допплерометрическое исследование. При ультразвуковом исследовании было установлено наличие положительной динамики через 7–10 дней от начала лечения, что заключалось в исчезновении гипертонуса матки и наличии инволютивных изменений со стороны субхориальной гематомы соответственно у 17 (56,7%) пациенток основной группы и у 12 (60,0%) женщин контрольной группы.

При изучении допплерометрических показателей маточного кровотока в динамике лечения также отмечались положительные гемодинамические сдвиги у большинства пациенток, что проявлялось уменьшением систоло-диастолического соотношения, соответственно, уменьшением сосудистого сопротивления и указывало на улучшение маточной перфузии.

Следует отметить, что у двух первобеременных пациенток основной группы беременность замерла на 7-й неделе. У остальных пациенток беременность прогрессировала, и все женщины были выписаны домой с улучшением состояния и развивающейся беременностью в сроке 11–13 недель.

Исходя из вышесказанного, назначение микронизированного прогестерона в первом триместре беременности у женщин с аденомиозом и угрозой аборта, в том числе при наличии кровянистых выделений из половых путей, устраняет в числе прочих такой прогностически значимый симптом, как кровотечение.

Сравнение результатов исследования в группах пациенток с кровянистыми выделениями из половых путей позволило установить, что у повторнобеременных применение вагинального прогестерона обеспечивает лучший эффект, в то время как у первобеременных эффект отсутствует (у 2 женщин беременность замерла), что согласуется с представлениями о ведущей роли генетических факторов в прерывании первой беременности раннего срока и с результатами приведенных выше рандомизированных исследований PROMISE и PRISM. То есть чем больше количество выкидышей в анамнезе, тем более оправданно и назначение прогестерона.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аденомиоз остается сложной проблемой, которая значимо влияет на репродуктивное здоровье женщины, приводя к бесплодию, осложненному течению гестационного процесса и потерям беременности.

При длительном приеме препаратов прогестерона на этапе прегравидарной подготовки и пролонгации его при наступлении беременности у женщин с аденомиозом определение концентрации эндогенного прогестерона в крови не позволяет судить о степени выраженности прогестероновой недостаточности ввиду возможного искажения результатов исследования. Назначение гормональной терапии с вагинальным использованием микронизированного прогестерона Прогинорм Геста у женщин с аденомиозом является абсолютно оправданным и патогенетически обоснованным с целью лечения угрозы прерывания беременности и профилактики ранней потери беременности.

При интравагинальном использовании Прогинорм Геста благодаря всасыванию через обширную сеть венозных и лимфатических сосудов создаются высокие стабильные концентрации в эндометрии, при этом

обеспечивается высокая клиническая эффективность прогестерона при использовании в небольших дозах, что позволяет увеличить его биодоступность, не вызывая системных метаболических побочных эффектов, характерных для энтеральных и парентеральных лекарственных форм прогестерона, снижает риск проявления гепатотоксичности.

Интравагинальное применение препарата Прогинорм Геста показало высокую эффективность в отношении уменьшения клинических симптомов угрозы аборта, в том числе и кровянистых выделений из половых путей.

■ ВЫВОДЫ

Ранние сроки беременности у женщин с аденомиозом ассоциированы с явлениями угрожающего аборта, прогестероновой недостаточностью, нарушением маточной гемодинамики, что свидетельствует о необходимости своевременной гормональной коррекции начиная с прегравидарного этапа.

Интравагинальное применение Прогинорм Геста является средством первой линии для поддержки лютеиновой фазы менструального цикла, а также для лечения угрозы аборта и профилактики ранней потери беременности у женщин с аденомиозом, поскольку обладает рядом несомненных фармакодинамических преимуществ, которые проявляются стабильными концентрациями прогестерона в крови при двухкратном применении в невысоких дозах, высокой эффективностью, хорошей переносимостью и отсутствием ряда побочных эффектов и осложнений.

Хорошая комплаентность Прогинорм Геста позволяет рекомендовать его к широкому применению в клинической практике акушера-гинеколога в качестве препарата выбора, в том числе у женщин с аденомиозом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Di Renco D.K., Dobrohotova Yu.E., Markova E.A. (2020) Preryvanie beremennosti: chto my mozhem sdelat' dlya profilaktiki [Termination of pregnancy: what we can do for prevention]. *RMZH Mat' i ditya,* vol. 3, no 4, pp. 267–274. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-267-274
2. Radzinskij V.E., Ordiyanc I.M., Pobedinskaya O.S., Alieva E.A. (2014) Ugroza spontannogo aborta: starye kontraversii – novye vozmozhnosti [The Threat of Spontaneous Abortion: Old Contraversions – New Opportunities]. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa,* no 5 (35), pp. 162–173.
3. Artymuk N.V., Vaulina E.N., Zotova O.A. (2021) Beremennost' i rody u pacientok s ehndometriozom [Pregnancy and childbirth in patients with endometriosis]. *Ginekologiya,* vol. 23, no 1, pp. 6–11. doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200692
4. Kozachenko I.F., Fajzullina N.M., Cmolnikova V.Yu., Adamyan L.V. (2021) Adenomioz, mioma matki i vnutrimatochnaya peregorodka: rezultaty programmy EHKO v zavisimosti ot receptivnosti ehndometriya [Adenomyosis, uterine fibroids and intrauterine septum: IVF program results depending on endometrial receptivity]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie,* vol. 9, no 1, pp. 6–13.
5. Bulletti C., Flamigni C., Giacomuccii E. (1996) Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update,* no 2 (2), pp. 118–36. doi.org/10.1093/humupd/2.2.118
6. Milovanov A.P., Boltovskaya M.N., Fokina T.V., Starosvetskaya N.A., Nazimova S.V. (2008) Nerazvivayushchayasya beremennost': gistologicheskie i immunogistohimicheskie markery ehndokrinnyh narushenij v soskobah ehndometriya [Non-developing pregnancy: histological and immunohistochemical markers of endocrine disorders in endometrial scrapings]. *Arhiv patologii,* no 6, pp. 22–5.
7. Sidel'nikova V.M. (2006) *Nevynashivanie beremennosti* [Miscarriage]. M.: Nauka. (in Russian)

8. Tatarova N.A., Ajrapetyan M.S. (2014) Rol' progesterona v implantacii i rannej beremennosti [Role of progesterone in implantation and early pregnancy]. *Ginekologiya,* vol. 16, no 1, pp. 66–68.
9. Radzinskij V.E. (2005) *Rannie sroki beremennosti* [Early pregnancy]. MIA, 448 p. (in Russian)
10. Gordts S., Grimbizis G., Campo R. (2018) Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril,* no 109 (3), pp. 380–8.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006
11. Gabidullina R.I., Kupcova A.I., Koshelnikova E.A. (2020) Adenomioz: klinicheskie aspekty, vliyanie na fertilnost' i iskhody beremennosti [Adenomyosis: clinical aspects, effects on fertility and pregnancy outcomes]. *Ginekologiya,* no 22 (4). doi: 10.26442/20795696.2020.4.200264
12. Vercellini P., Consonni D., Dridi D. (2014) Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod,* no 29 (5), pp. 964–77. doi.org/10.1093/humrep/deu041
13. (1997) Revised American Society for Reproductive Medicine. Classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.,* no 67 (5), pp. 817–21.
14. Adamson G.D. (2013) Endometriosis Fertility Index: is it better than the present staging systems? *Current Opinion in Obstetrics Gynecology,* no 25 (3), pp. 186–92. doi: 10.1097/GCO.0b013e32836091da.].
15. Carpentier P.A., Stanford J.B., Boyle P.C. (2016) Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl JMed.,* no 374, p. 894. doi: 10.1056/NEJMc1600491
16. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E. (2015) A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med.,* no 373, pp. 2141–8. doi: 10.1056/NEJMoa1504927
17. Maher M.A., Abdelaziz A., Ellaithy M., Bazeed M.F. (2013) Prevention of preterm birth: a randomized trial of vaginal compared with intramuscular progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand.,* no 92 (2), pp. 215–222. doi: 10.1111/aogs.12017
18. Saymon D. (2004) Mikronizirovannyy progesteron: vaginal'noye i peroral'noye primeneniye [Micronized Progesterone: Vaginal and Oral Administration]. *Problemy reproduktsii,* no 3, pp. 68–76.
19. Oates-Whitehead R.M., Haas D.M., Carrier J. (2007) *Progesteron for preventing miscarriage (Review),* The Cochrane Collaboration Published by John Wiley a Sons, Ltd. doi: 10.1002/14651858.CD003511
20. Carpentier P.A., Stanford J.B., Boyle P.C. (2016) Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl JMed.,* no 374, p. 894. doi: 10.1056/NEJMc1600491
21. (2018) *Recurrent pregnancy loss: Guidelines of the European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE).* doi: 10.1093/hropen/hoy004
22. Savelyeva G.M., Aksenenko V.A., Andreeva M.D. (2018) Iskhody vtoroj poloviny beremennosti u pacientok s privychnym vykidyshem v anamneze (rezultaty mnogocentrovogo issledovaniya TRISTAN 2) [Outcomes of the second half of pregnancy in patients with a familiar history of miscarriage (results of a multicenter trial TRISTAN-2)] *Akusherstvo i ginekologiya,* no 8, pp. 11–120. doi. org/10.18565/aig.2018.8.111-121
23. Coomarasamy A.A. (2019) Randomized Trial of Progesterone in Women with Early Pregnancy Bleeding. *N Engl J Med,* no 380, pp. 1815–24. doi: 10.1056/NEJMoa1813730
24. Nazarenko L.G., Bibik E.A. (2019) Aktual'nye aspekty primeneniya vaginal'nogo progesterona dlya predotvrashcheniya reproduktivnyh poter' i optimizacii perinatalnyh iskhodov [Actual aspects of using vaginal progesterone to prevent reproductive losses and optimize perinatal outcomes]. *Reproduktivna endokrinologiya,* no 6 (50), pp. 22–28. doi: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.50.22-28
25. Vorob'eva I.I., Tolkach S.N., Tkachenko V.B., Zhiveckaya-Denisova A.A., Rudakova N.V. (2019) Mikronizirovannyj progesteron v profilaktike i lechenii nevynashivaniya beremennosti [Micronized progesterone in the prevention and treatment of miscarriage]. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*, vol. 9, no 3 (25), pp. 262–271.
26. Child T., Leonard Saoirse A., Evans Jennifer S., Lass A. (2018) Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. *Reproductive Biomedicine Online,* no 36, pp. 630–645. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.02.001
27. Shikov A.N., Makarov V.G., Ryzhenkov V.E. (2004) Rastitel'nye masla i maslyanye ehkstrakty: tekhnologiya, standartizaciya, svojstva [Vegetable oils and oil extracts: technology, standardization, properties]. M., ID Rus vrach, 263 p. (in Russian)
28. Selihova M.S., Vdovin S.V., Uglova N.D. (2017) Osobennosti pregravidarnoj podgotovki u pacientok s nerazvivayushchejsya beremennostyu v anamneze [Features of pregravid preparation in patients with a history of non-developing pregnancy]. *RMZH,* no 26, pp. 1950–1951.
29. Trishina V.L., Voskresenskij S.L., Kas'ko L.P. (2015) Uroven' progesterona i ego osnovnyh metabolitov v syvorotke krovi zhenshchin pri fiziologicheskom techenii beremennosti i pri nalichii klinicheskih priznakov ugrozy ee preryvaniya v I trimestre gestacii [The level of progesterone and its main metabolites in the blood serum of women during the physiological course of pregnancy and in the presence of clinical signs of the threat of its interruption in the first trimester of gestation]. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*, no 2 (38), pp. 23–29.

Подана/Submitted: 31.08.2021
Принята/Accepted: 17.09.2021
Контакты/Contacts: ipag@ukr.net