

Вплив застосування мікронізованого прогестерону на характеристики функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із загрозою пізнього мимовільного викидня

І.П. Поліщук

Івано-Франківський національний медичний університет

Мета дослідження: вивчення ефективності лікування загрози пізнього мимовільного викидня (ЗПМВ) мікронізованою формою прогестерону (Лютеїна, Адамед, Польша) та впливу запропонованого препарату на гемодинамічні та функціональні зміни у фетоплацентарному комплексі.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилися 67 пацієнок у віці 19–31 року з одноплідною вагітністю. З них: 27 вагітних із ЗПМВ, у лікуванні яких використовували мікронізовану форму прогестерону (Лютеїна, Адамед, Польша) (1-а група), 20 вагітних із ЗПМВ, у лікуванні яких використовували розчин масляного прогестерону (2-а група), та 20 вагітних з фізіологічною вагітністю (контрольна група). При розподіленні жінок на групи дотримувалися принципів рандомізації.

Результати. Так, отримані результати дозволяють стверджувати, що при наявності ЗПМВ, у лікуванні якої користувалися мікронізованою формою прогестерону (1-а група), спостерігається відновлення гемодинамічних змін у матково-плацентарно-плодовому басейні з достовірним наближенням до показників контрольної групи. При традиційному лікуванні ЗПМВ у 2-й групі мало місце порушення гемодинаміки з первинними проявами змін у матково-плацентарній ланці, які зумовлюють порушення гемодинаміки й у плацентарно-плодовому басейні. При цьому патологічні порушення фетоплацентарного кровообігу спочатку виявляються у плодовій частині плаценти.

Заключення. Отже, під впливом лікування натуральним мікронізованим прогестероном Лютеїна у жінок із ЗПМВ показники порушень у матково-плацентарно-плодовому басейні та гормонотрансформувальної функції плаценти достовірно відновлюються.

Використання мікронізованого прогестерону в сублінгвальній формі при ЗПМВ дозволяє отримати максимально швидкий терапевтичний ефект та скорочує перебування на лікарняному ліжку.

Ключові слова: загроза пізнього мимовільного викидня, доплерографія, гормони фетоплацентарного комплексу, масляний розчин прогестерону, Лютеїна.

Проблема невиношування вагітності залишається однією з найактуальніших у сучасній охороні репродуктивного здоров'я. За даними світової статистики сьогодні переживаються до 30–45% всіх запланованих вагітностей, з яких 25–40% припадають на II триместр гестації. Незважаючи на можливість сучасної діагностики й досі немає чіткої концепції щодо ймовірних причин початкових пізніх мимовільних викиднів, а отже, і відсутні результативні методи корекції перебігу та пролонгації бажаної вагітності [7].

Принципове значення для розвитку вагітності має наявність адекватного кровообігу у функціональній системі

мати–плацента–плід. Разом з тим, на сьогодні залишається невизначеним питання про особливості гестаційної трансформації матково-плацентарного кровотоку та гормонотрансформувальної функції у II триместрі вагітності при загрозі пізнього мимовільного викидня (ЗПМВ) [10].

На сьогоднішній день лікування вагітних із ЗПМВ включає гормонотерапію препаратами прогестерону, токолітичну та спазмолітичну терапію [8, 9].

Існуючі на сьогодні дані про вплив гормональної терапії на стан гестаційної трансформації матково-плацентарного кровотоку та гормонотрансформувальної функції мають не зовсім однозначний характер. Проте в сучасних рандомізованих дослідженнях, проведених за кордоном і визнаних провідними вітчизняними вченими, є переконливі дані про сприятливий ефект лікування загрози переривання вагітності мікронізованими формами прогестерону, слід лише пам'ятати про оптимальні терміни терапії, дози препаратів і максимально індивідуалізувати підхід до лікування [1–3, 5].

Мета дослідження: вивчення ефективності лікування ЗПМВ мікронізованою формою прогестерону (Лютеїна, Адамед, Польша) та впливу запропонованого препарату на гемодинамічні та функціональні зміни у фетоплацентарному комплексі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилися 67 пацієнок у віці 19–31 року з одноплідною вагітністю. З них: 27 вагітних із ЗПМВ, у лікуванні яких використовували мікронізовану форму прогестерону (Лютеїна, Адамед, Польша) (1-а група), 20 вагітних із ЗПМВ, у лікуванні яких використовували розчин масляного прогестерону (2-а група), та 20 вагітних з фізіологічною вагітністю (ФВ) (контрольна група). При розподіленні жінок на групи дотримувалися принципів рандомізації.

Лютеїна (Адамед, Польша) – натуральний (ідентичний ендогенному) мікронізований прогестерон, що має сучасні форми випуску – сублінгвальні та вагінальні таблетки, з відсутністю первинного метаболізму і низьким навантаженням на печінку, що дозволяє досягти максимальної концентрації в крові препарату при низьких дозах та обрати найбільш зручний для конкретної пацієнтки шлях введення [4].

Натуральний мікронізований прогестерон Лютеїна використовували в дозі 100 мг (1 таблетка 2–3 рази на добу) шляхом сублінгвального застосування з переходом через 2–3 доби на вагінальні таблетки у дозі 50–100 мг (1 таблетка 2 рази на добу) залежно від регресії симптомів ЗПМВ. Традиційну гормональну терапію проводили 2,5% розчином масляного прогестерону 2 мл з внутрішньом'язовим шляхом введення один раз на добу.

Усі жінки підлягали комплексному обстеженню з використанням загальноклінічних і додаткових методів обсте-

Стан матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у досліджених групах вагітних, M±m

Показники	Контрольна група, n=20	1-а група, n=28		2-а група, n=20	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
СДС в ПА	2,14±0,19	2,31±0,17	3,37±0,23**	2,97±0,15	3,31±0,26**
ІР в ПА	0,62±0,07	0,71±0,08	0,99±0,12*	0,86±0,11	0,97±0,14*
ПІ в ПА	089±0,09	1,07±0,07	1,15±0,09*	1,11±0,06*	1,14±0,07*
СДС в ЧВАП	4,99±0,17	5,02±0,09	5,61±0,11*	5,42±0,06	5,59±0,17*
ІР в ЧВАП	0,75±0,06	0,78±0,08	0,86±0,09*	0,81±0,07	0,86±0,11*
ПІ в ЧВАП	1,34±0,08	1,39±0,07	1,39±0,05*	1,39±0,07	1,39±0,05*
СДС в МА	1,79±0,07	1,94±0,11	2,41±0,13*	2,19±0,08*	2,39±0,12*
ІР в МА	0,58±0,09	0,63±0,07	0,79±0,08*	0,71±0,11*	0,74±0,08*
ПІ в МА	1,31±0,08	1,34±0,06	1,44±0,09*	1,38±0,08*	1,42±0,11*

Примітка. Вірогідність: * – $p_1 < 0,05$, ** – $p_2 < 0,01$ порівняно з контрольною групою.

ження за стандартною схемою згідно з Наказом МОЗ України № 620.

Діагноз ЗПМВ був верифікований ультразвукографічно та за загальновищеними критеріями. Ультразвукову діагностику у всіх вагітних проводили за допомогою апарату «Aloka SSD – 1700» у термін 14–22 тиж, реєстрацію кривих швидкостей кровотоку в матковій артерії (МА), пупкової артерії (ПА), черевному відділі аорти плода (ЧВАП) проводили за допомогою доплерографії, визначаючи систоло-діастолічне співвідношення (СДС), пульсаційний індекс (ПІ) та індекс резистентності (ІР) [4].

Крім цього, у вагітних проводили дослідження показників хоріонічного гонадотропіну, вмісту естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену. Визначення гормонів фето-плацентарного комплексу здійснювали методом ІФА на апараті Stat Fax 303 Plus (США) [5]. Дані дослідження були проведені на 1-у добу та через 7 днів після початку лікування.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою офісних програм «Microsoft Excel» із використанням основних статистичних методів розрахунку. Достовірність різниці середніх значень визначали за обчисленням t-критерію Стьюдента, порівняння вибірок, що містили якісні ознаки, проводили за коефіцієнтом Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клінічних результатів застосування: зменшення клінічних симптомів ЗПМВ у 1-й групі спостерігалось вже на 2,5±1,0 дня, у 2-й групі порівняння – на 5,0±1,5 дня. Тривалість перебування в стаціонарі теж відрізнялась: у 1-й групі вона складала 9,0±1,2 дня, у 2-й групі порівняння – 13,5±2,5 дня. Ускладнень у 1-й групі жінок не було діагностовано. Серед жінок групи порівняння ускладнення спостерігалися у 2 (10%) випадках – 2 пізніх мимовільних викиднів.

Порівняльний аналіз даних доплерографії у жінок контрольної групи засвідчив, що в артерії пуповини й аорті плода доплерівська крива швидкості кровотоку має двофазний цикл, що складається із систолічного високочастотного піка й поступового зниження кровотоку в період діастолі, пов'язаних з пульсацією току крові. Характерною була відсутність нульового або негативного діастолічного компонента, що свідчить про безперервний рух крові у зазначених судинах протягом усього серцевого циклу і є ознакою функціонуючого кровотоку.

При доплерографії кровотоку (див. табл. 1) в артерії пуповини й аорті плода у вагітних із ЗПМВ спостерігалось зниження діастолічного кровотоку або мало місце порушен-

ня кінцевої його швидкості. При проведенні доплерографії артерії пуповини виявили характерне збільшення показника СДС до 3,37±0,23 та 3,31±0,26 ($p < 0,01$) в обох групах. При цьому показники систоло-діастолічних співвідношень у вагітних із ЗПМВ за традиційного лікування мали лише тенденцію до покращання – 2,97±0,15 ($p > 0,05$), тоді як після лікування мікронізованим прогестероном достовірно знижувались – 2,31±0,17 ($p < 0,05$) і наближались до аналогічного показника у вагітних з ФВ – 2,14±0,19.

Якісний аналіз спектра кровотоку в артерії пуповини після лікування виявив достовірне зниження показників периферійного судинного опору у вагітних 1-ї групи, що виражається зниженням ПІ – 1,39±0,07 і ІР – 0,71±0,08 ($p < 0,05$). Виявлене залишкове збільшення показників периферійного судинного опору в артерії пуповини після традиційного лікування свідчить про зниження кровотоку, зменшення перфузійного тиску й, в остаточному підсумку, про погіршення обмінних процесів у плаценті.

Під час дослідження кровообігу в аорті плода середнє значення систоло-діастолічного співвідношення в обох групах до лікування характеризується виснаженням компенсаторно-приспосувальних механізмів СДС – 5,61±0,11 та зниженням ПІ – 1,34±0,06 і ІР – 0,63±0,07 ($p < 0,05$). Кровотік в аорті плода при ЗПМВ вірогідно покращувався при отриманні лікування мікронізованим прогестероном. Так, достовірно зменшувались всі показники ($p < 0,05$): СДС – до 5,02±0,09; ПІ – до 0,78±0,08 і ІР – до 1,39±0,07. Показники кровообігу в аорті плода у вагітних 2-ї групи, крім незначного зниження СДС до 5,63±0,61 ($p > 0,05$), характеризувалися значно високими показниками індексів кровотоку ПІ і ІР, що свідчать про пошкодження механізмів центральної гемодинаміки плода у відповідь на зниження плацентарної перфузії після застосування традиційного лікування.

При проведенні доплерографії в маткових артеріях виявили характерне збільшення показника СДС до 2,41±0,13 та 2,39±0,12 ($p < 0,05$) в обох групах відповідно. При цьому показники СДС у вагітних із ЗПМВ за традиційного лікування мали лише тенденцію до покращання – 2,19±0,08 ($p > 0,05$), тоді як після лікування мікронізованим прогестероном – 1,94±0,11 ($p < 0,05$) з достовірним зниженням показників периферійного судинного опору – ПІ і ІР до аналогічних показників у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, що свідчить про відновлення кровотоку та зменшення тонуусу матки.

Так, отримані результати дозволяють стверджувати, що при наявності ЗПМВ, у лікуванні якої користувалися мікронізованою формою прогестерону (1-а група), спостерігається відновлення гемодинамічних змін у матково-плацентарно-плодовому басейні з достовірним наближен-

Рівень гормонів фетоплацентарного комплексу в крові досліджуваних груп вагітних у II триместрі вагітності, М±m

Гормони фетоплацентарного комплексу	Контрольна група, n=20	1-а група, n=28		2-а група, n=20	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Хоріонічний гонадотропін, МОД/мл	7541,45±136,71	2913,27±219,17*	6145,16±102,75	2945,48±199,17**	4759,24±122,75*
Прогестерон, нг/мл	76,41±17,42	26,67±8,94**	61,81±9,79	27,41±6,69**	37,43±5,79*
Естріол, нг/мл	1,94±0,15	1,06±0,09**	1,62±0,11	1,04±0,07**	1,12±0,13*
Плацентарний лактоген, мг/л	3,76±0,63	1,29±0,17**	2,74±0,19	1,30±0,15**	1,81±0,13*

Примітка. Вірогідність: * – $p_1 < 0,05$, ** – $p_2 < 0,01$ порівняно з контрольною групою.

ням до показників контрольної групи. При традиційному лікуванні ЗПМВ у 2-й групі мало місце порушення гемодинаміки з первинними проявами змін у матково-плацентарній ланці, які зумовлюють порушення гемодинаміки й у плацентарно-плодовому басейні. При цьому патологічні порушення фетоплацентарного кровообігу спочатку виявляються у плодовій частині плаценти.

Отже, проведені дослідження виявили наявність порушень у матково-плацентарно-плодовому басейні при традиційному лікуванні ЗПМВ, які характеризуються централізацією кровообігу плода при зниженні плацентарної перфузії, тобто плід за вагітності перебуває в умовах кисневої й метаболічної недостатності, що клінічно проявляється характерними ознаками фетоплацентарної недостатності.

Дослідження динаміки зміни концентрації гормонів фетоплацентарного комплексу в крові у жінок із ЗПМВ свідчить про її достовірне зниження порівняно з показником жінок з ФВ. Отримані дані наведені у табл. 2.

Так, рівень хоріонічного гонадотропіну в крові у вагітних жінок із ЗПМВ до лікування був нижчий у 2,56 разу, ніж у жінок з ФВ. Результати досліджень свідчать, що лікування натуральним мікронізованим прогестероном Лютеїна достовірно покращує в 2,1 разу рівень хоріонічного гонадотропіну – до 6145,16±102,75 МО/л, тоді як у жінок із ЗПМВ за традиційного лікування він залишався нижчий в 1,61 разу, ніж у жінок з ФВ, і складав 4759,24±122,75 МО/л ($p < 0,05$). Хоріонічний гонадотропін людини виробляється клітинами синцитіотрофобласта плаценти під час вагітності. У ранні терміни вагітності він стимулює стероїдогенез у жовтому тілі яєчника, у II триместрі – синтез естрогенів у плаценті й впливає на метаболізм в організмі матері. Хоріонічний гонадотропін забезпечує затримку солей і води в організмі матері, необхідних для плода, що росте, стимулює секрецію вазопресину. Також гормон впливає на процеси статевого диференціювання й розвитку плода. Важливим ефектом хоріонічного гонадотропіну є супресія продукції антитіл материнським організмом у відповідь на алоантигени плода, що забезпечує елонгацію вагітності.

Рівень прогестерону склав у жінок із ЗПМВ до лікування 26,67±8,94 нг/мл та 27,41±6,69 нг/мл відповідно ($p < 0,01$). Після лікування його рівень зростав не однозначно: у жінок 1-ї групи – до 61,81±9,791,3 нг/мл, що лише на 18,52% нижче, ніж у жінок з ФВ; у жінок 2-ї групи – до 37,43±5,79 нг/мл, що на 50,37% ($p < 0,05$) нижче, ніж у жінок з ФВ. **Стабільний рівень концентрації прогестерону в плазмі крові під час вагітності є важливим, оскільки він підтримує нормальний функціональний стан ендометрія та забезпечує функціонування матково-плацентарного кровообігу.** Гормон істотно знижує скоротливі властивості міометрія під час вагітності, оскільки гальмує функцію всієї системи окситоцинових рецепторів в матці, стимулює її ріст та накопичення енергетичних речовин.

Уміст естріолу у жінок із ЗПМВ до лікування в обох групах складав 1,06±0,09 нг/мл, що у 1,8 разу нижче аналогічно-

го показника у жінок з ФВ ($p < 0,05$). У вагітних із ЗПМВ, що отримували лікування натуральним мікронізованим прогестероном Лютеїна, відзначали збільшення рівня естріолу в 1,52 разу – до 1,62±0,11 нг/мл ($p < 0,05$) проти 1,07 разу – до 1,12±0,13 нг/мл ($p > 0,05$) у вагітних за традиційного лікування. Естріол є головним естрогеном вагітності, а його вміст є віддзеркаленням не тільки функції плаценти, а й стану плода. Гормон на 90% утворюється в плаценті з андрогенів надниркових залоз плода й тільки на 10% з естрадіолу матері. Під його впливом збільшується кровотік по судинах матки, знижується їхній опір. Тому концентрація естріолу в крові матері відображає стан як плода, так і плаценти і є ідеальним показником функцій фетоплацентарної системи.

Рівень плацентарного лактогену у жінок із ЗПМВ до лікування був у 2,89 разу нижчий, ніж у жінок з ФВ, й складав 1,29±0,17 мг/л ($p < 0,01$). У жінок із ЗПМВ після лікування мікронізованим прогестероном вміст плацентарного лактогену достовірно відновився і зріс у 2,12 разу та склав 2,74±0,19 мг/л ($p < 0,01$), тоді як за традиційного лікування спостерігалось його збільшення лише в 1,29 разу – до 1,81±0,13 мг/л. Плацентарний лактоген впливає на обмін речовин матері та плода, забезпечує адаптаційні механізми системи мати – плацента – плід. Оскільки добові коливання цього гормону незначні, а у крові матері виділяється близько 90% синтезованого плацентарного лактогену, то зміна його концентрації буквально відображає функцію фетоплацентарного комплексу.

Під час аналізу отриманих даних про вміст гормонів фетоплацентарного комплексу у вагітних із ЗПМВ, що отримували традиційне лікування, виявлено виражені порушення, що проявляються гіпоестроліемією, прогестероновою недостатністю, достовірним зигненням концентрації хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену в крові. Це свідчить про значну супресію гормонопродукувальної здатності фетоплацентарного комплексу та його функціональну недостатність, що лежить в основі невиношування вагітності й у подальшому визначає несприятливий прогноз щодо її нормального розвитку.

ВИСНОВКИ

Отже, під впливом лікування натуральним мікронізованим прогестероном Лютеїна у жінок із загрозою пізнього мимовільного викидня (ЗПМВ) показники порушень у матково-плацентарно-плодовому басейні та гормонопродукувальної функції плаценти достовірно відновлюються.

Використання мікронізованого прогестерону в сублінгвальної формі при ЗПМВ дозволяє отримати максимально швидкий терапевтичний ефект та скорочує перебування на лікарняному ліжку.

Як свідчать дані проведеного дослідження, препарат Лютеїна слід використовувати з метою попередження фетоплацентарної недостатності та покращання перинатальних наслідків у вагітних із ЗПМВ, а його сублінгвальні та вагінальні форми випуску у дозуванні 50, 100 та 200 мг дозволяють максимально індивідуалізувати підхід до лікування.

Влияние применения микронизированного прогестерона на характеристику функционального состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с угрозой позднего непроизвольного выкидыша
И.П. Полищук

Цель исследования: изучение эффективности лечения угрозы позднего самопроизвольного выкидыша (УПСВ) микронизированной формой прогестерона (Лютеина, Адамед, Польша) и влияния предложенного препарата на гемодинамические и функциональные изменения в фетоплацентарном комплексе.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 67 пациенток в возрасте 19–31 года с одноплодной беременностью. Из них 27 беременных с УПСВ, в лечении которых использовали микронизированную форму прогестерона (Лютеина, Адамед, Польша) (1-я группа), 20 беременных с УПСВ, в лечении которых использовали раствор масляного прогестерона (2-я группа), и 20 беременных с физиологической беременностью (контрольная группа). При распределении женщин на группы придерживались принципов рандомизации.

Результаты. Так, полученные результаты позволяют утверждать, что при наличии УПСВ, при лечении которой использовали микронизированную форму прогестерона (1-я группа), наблюдается восстановление гемодинамических изменений в маточно-плацентарно-плодовом бассейне с достоверным приближением к показателям контрольной группы. При традиционном лечении УПСВ во 2-й группе имело место нарушение гемодинамики с первичными проявлениями изменений в маточно-плацентарном звене, которые обуславливают нарушения гемодинамики и в плацентарно-плодовом бассейне. При этом патологические нарушения фетоплацентарного кровообращения сначала оказываются в плодовой части плаценты.

Заключение. Итак, под влиянием лечения натуральным микронизированным прогестероном Лютеина у женщин с УПСВ показатели нарушений в маточно-плацентарно-плодовом бассейне и гормонопродуцирующей функции плаценты достоверно восстанавливаются. Использование микронизированного прогестерона в сублингвальной форме при УПСВ позволяет получить максимально быстрый терапевтический эффект и сокращает пребывание на больничной койке.

Ключевые слова: угроза позднего непроизвольного выкидыша, доплерография, гормоны фетоплацентарного комплекса, масляный раствор прогестерона, Лютеина.

The effect of micronized progesterone on the characteristics of the functional state of the phytoplacental complex in pregnant women with threatened late miscarriage involuntary
I. P. Polishchuk

The aim of the study: to study the efficacy of treatment of the danger of a late spontaneous abortion (DLSA) is a micronized form of progesterone (Lutein, Adamed, Poland) and the influence of the proposed drug on the hemodynamic and functional changes in phytoplacental complex.

Materials and methods. The study included 67 patients aged 19-31 years with a singleton pregnancy. Of these, 27 pregnant women with preliminary water removal unit in which treatment was used micronized purified form of progesterone (Lutein, Adamed, Poland) (group 1), 20 pregnant women with preliminary water removal unit, in which treatment of used oil solution of progesterone (group 2) and 20 pregnant women with physiological pregnancy (control group). The distribution of women in the group adhered to the principles of randomization.

Results. Thus, the obtained results allow to assert that in the presence of DLSA, the treatment which used micronized purified form of progesterone (group 1), there is a recovery of hemodynamic changes in utero-placental-fruit pool with a reliable approximation to the control group. During the traditional treatment DLSA in the 2nd group were circulatory disorders with primary manifestations of changes in the utero-placental unit, which are responsible for hemodynamic instability and in the placental-fruit pool. While pathological violations of the phytoplacental circulation first be in the fruit part of the placenta.

Conclusion. So, under the influence of treatment natural micronized progesterone Lutein in women with DLSA indicators of disturbances in utero-placental-fruit pool, and hormone functions of the placenta reliably restored.

The use of micronized progesterone in sublingual form at DLSA allows you to obtain the most rapid therapeutic effect and shortens the stay in a hospital bed.

Key words: danger of the late involuntary abortion, Dopplerography, hormones of the phytoplacental complex, an oil solution of progesterone, Lutein.

Сведения об авторах

Полищук Иван Поликарпович – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2. E-mail: polisana9@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Галич С.Р. Вплив інтравагінального микронізованого прогестерону на плацентацию, перебіг вагітності та пологів у жінок, яким були здійснені пре-гравідарні лапароскопічні операції з приводу зовнішнього генітального ендометріозу / С.Р. Галич, О.М. Каланжова, Т.П. Чусева-Павловська // Здоровье женщины. – 2014. – № 6. – С. 70–75.
2. Голяновський О.В. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм микронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів / О.В. Голяновський, А.М. Рубінштейн, М.А. Бачинська // Здоровье женщины. – 2015. – № 8. – С. 19–24.
3. Каминский В.В. Применение Прогестерона в акушерстве (обзор литературы) / В.В. Каминский, Л.Н. Онищук // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2015. – № 1. – С. 4–12.
4. Лютеина: современный подход к гормональной терапии в акушерстве и гинекологии / Е.В. Кравченко, О.В. Голяновский, Л.Г. Назаренко [та ін.] // Здоров'я України. Темат. номер: Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2015. – № 3. – С. 26–27.
5. Назаренко Л.Г. Прогестерон і ризик реалізації пізніх ускладнень вагітності / Л.Г. Назаренко, Л.В. Нікіфор // Здоровье женщины. – 2015. – № 8. – С. 106–109.
6. Пирогова В.І. Гестагены при привычном невынашивании беременности / В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2011. – № 1. – С. 154–158.
7. Пирогова В.І. Синдром втрати плода: від науки до практики / В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк // Здоров'я України. Темат. номер: Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2014. – № 1. – С. 16–17.
8. A comparative study of dydrogesterone and micronized progesterone for luteal phase support during in vitro fertilization cycles / N. Saharkhiz, M. Zamaniyan, S. Salehpour [et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2016. – № 3. – P. 213–217.
9. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages / A. Coomarasamy, H. Williams, E. Truchanowicz [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2015. – № 26. – P. 2141–2148.
10. The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial / F. Yassaee, R. Shekarriz-Foumani, S. Afsari, M. Fallahian. // Journal of Reproduction & Infertility. – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 147–151.

Статья поступила в редакцию 23.06.2016