

УДК 618.3:612.621.31

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГЕСТЕРОНА В АКУШЕРСТВЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

КАМИНСКИЙ В.В., ОНИЩИК Л.Н.

Національна медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика,
Український державний інститут репродуктології, кафедра акушерства, гінекології
та репродуктології, м.Київ

Представлен обзор литературных данных по применению разных форм прогестерона в акушерской практике. Показана необходимость назначения препаратов прогестерона при угрозе прерывания беременности, для профилактики преждевременных родов, рассмотрены принципы назначения прогестерона.

Ключевые слова: прогестерон, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, вспомогательные репродуктивные технологии.

Вопросы охраны материнства и детства являются приоритетными в современном здравоохранении. Среди них проблемы невынашивания беременности и синдрома потери 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 (первый 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, 17].

Критерием эффективности лечения невынашивания беременности (НБ) является не только частота наступления беременности, но и рождение жизнеспособного здорового ребенка при сохранении здоровья матери. Наиболее значимым является первый триместр гестации, поскольку в этот период происходит эмбриогенез, формирование плаценты и сложных взаимоотношений между матерью и плодом. Угроза прерывания беременности в I триместре часто осложняет нормальное течение этих процессов, что может приводить к спонтанным абортam, развитию плацентарной недостаточности, внутриутробному страданию плода [1, 8].

Угроза невынашивания может быть обусловлена различными факторами: экстрагенитальными заболеваниями матери, эндокринной патологией, воспалительными процессами гениталий, генетическими аномалиями и т.д. По данным различных авторов, в 64-89% случаях основным патогенетическим механизмом прерывания беременности является прогестероновая недостаточность [6, 7].

Прогестерон играет очень важную роль в организме женщины. Общеизвестна 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 недель, после 12-й недели основным источником прогестерона становится трофобласт [1, 9].

Еще до наступления беременности прогестерон вызывает децидуальную трансформацию эндометрия, подготавливая его к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, а в период гестации способствует росту и васкуляризации миометрия, снижает возбудимость матки путем нейтрализации действия окситоцина, подавляет тканевые иммунологические реакции и проч. [4]. Поэтому, лечение угрозы прерывания беременности в I триместре должно быть прежде всего направлено на восполнение недостатка прогестерона.

Прогестерон необходим для обеспечения рецептивности эндометрия к оплодотворенной яйцеклетке, имплантации эмбриона в эндометрий и последующего развития. Повышая порог возбудимости маточных мышц, он предотвращает отторжение эмбриона, т.е. обеспечивает сохранение беременности. Большое значение имеет иммуно-супрессивный эффект прогестерона для обеспечения толерантности иммунной системы материнского организма к антигенам плода [1, 4, 9, 18].

Следует отметить, что не все гормональные препараты безвредны для плода. Доказано вирилизующее действие на плод женского пола прогестинов и норэтистерона, которые в акушерстве уже не применяются. Это обуславливает необходимость поиска новых безопасных и эффективных аналогов прогестерона.

Прогестерон играет значительную роль в предотвращении иммунного конфликта между организмами матери и эмбриона, что привело бы к его отторжению, проявляя иммуносупрессивную активность, направленную на системы клеточного (Т-лимфоциты) и гуморального (В-лимфоциты) иммунного ответа. В частности, он ингибирует пролиферацию лимфоцитов периферической крови при стимуляции их различными митогенами – фитогемагглютинином, конконавалином-А, а также провоспалительными цитокинами – фактором некроза опухоли, интерлейкинами-1 и пр., которые являются непосредственными факторами повреждения эндотелия [20-24].

Во время беременности под влиянием аллогенных антигенов плода резко возрастает количество лимфоцитов периферической крови, имеющих рецепторы к прогестерону, причем относительное содержание таких лимфоцитов при ранних спонтанных абортах и поздних выкидышах значительно ниже, чем при нормально протекающей беременности [22-24].

В литературе описаны молекулярные механизмы действия экзогенного прогестерона. Связываясь с ГАМК-рецепторами, α -метаболиты прогестерона обеспечивают анксиолитический и седативный эффекты, а также выставляют цит прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ, PIBF), подавляющего агрессию провоспалительных цитокинов [22].

PIBF запускает каскад иммунологических процессов, способствующих формированию иммунологической толерантности организма матери по отношению к наследуемым от отца чужим антигенам эмбриона. В частности, благодаря PIBF изменяется Th1/Th2 баланс в сторону усиления продукции цитокинов лимфоцитами Th2 (IL-4, IL-10, которые ассоциируются с нормальным развитием беременности) и подавлением развития Th1 лимфоцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины – IL-1, IL-6, TNF- α , которые ассоциируются с осложненным течением беременности повреждением эндотелиальных клеток [22].

На протяжении всей беременности содержание PIBF в крови постоянно растет, а после 40 недель он исчезает из крови (вероятно, в связи с предшествующим резким снижением уровня прогестерона). За токолитическое действие ответственны β -метаболиты (например, 5 β -прегнандиол), угнетающие экспрессию рецепторов простагландина и окситоцина, а также формирование щелевых межклеточных контактов (необходимы для синхронизации сократительной активности миометрия). Посредством такого многоуровневого влияния (от активности головного мозга до иммуномодуляции и разобщения миоцитов) прогестерон реализует свою главную функцию — сохранение беременности в растущей матке [20-22].

Взаимодействуя с рецепторами В-лимфоцитов, прогестерон инициирует синтез асимметричных антител (за счёт своей асимметрии они неспособны запускать полноценный ответ на антиген, одновременно «маскируя» его от иммуноцитов) и тормозит превращение натуральных киллеров в лимфокин-активированные клетки, запускающие иммунные

реакции, направленные на отторжение эмбриона как чужеродного генетического материала [15, 19].

Важно, что токолитический и иммуномодулирующий эффекты полового гормона взаимосвязаны и их выраженность зависит от дозы и длительности введения экзогенного прогестерона.

Концентрации натурального микронизированного прогестерона в плазме крови стабильны в течение длительного времени после применения (24 ч). Кроме того, микронизация в процессе его производства увеличивает биологическую активность гормона. Доза, в которой натуральный прогестерон как эффективен, так и безопасен, составляет 300 мкг/сут [2,6].

Длительное (вплоть до III триместра) применение препарата натурального прогестерона обеспечивает более высокий уровень $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности и достоверное снижение концентрации простагландинов в сыворотке крови беременных с угрожающим невынашиванием [12, 23].

В настоящее время проблема преждевременных родов остается актуальной, поскольку сегодня в мире 80% перинатальной смертности обусловлены гибелью недоношенных новорождённых, любой акушер-гинеколог обязан своевременно определять степень риска досрочного завершения гестации и назначать этиотропное, доказано эффективное лечение [1, 3, 8].

В 1900 г. ученые установили, что развитие беременности невозможно без полноценной функции желтого тела, продуцирующего прогестерон – гормон, поддерживающий беременность. Прогестерон – от лат. *Pro* – перед (раньше, в пользу) и лат. *Gestatio* – беременность – половой гормон позвоночных животных и человека, прогестерон 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) [5]. В 1935 г. за разработку методики синтеза прогестерона А. Butenandt и соавт. были удостоены Нобелевской премии [7, 13, 16].

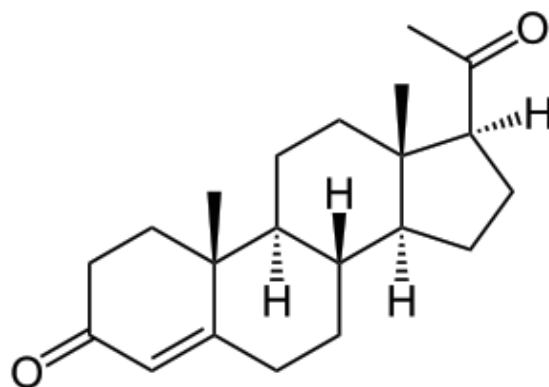


Рис.1. Структура молекулы прогестерона.

С 1938 года началась эпоха синтетических прогестагенов. После создания масляного раствора прогестерона появилась новая задача – найти менее болезненный, более 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 гестагенов. 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, позволив-

шая обеспечить введение в организм именно натурального прогестерона безинъекционным способом [4, 9, 14].

Постоянное усовершенствование молекулы привело к созданию специальных инновационных форм микронизированного прогестерона в виде сублингвальных и вагинальных таблеток, которые обладают селективным действием на прогестероновые рецепторы [8, 10, 14].

Прогестерон (Progesteronum) – синтетический гормон желтого тела – гестаген. Гестагены – женские половые гормоны, вырабатываемые желтым телом яичника и корой надпочечников. Прогестерон способствует переходу слизистой оболочки матки из пролиферативной в секреторную фазу, создает необходимые условия для имплантации оплодотворенной яйцеклетки, снижает чувствительность матки к окситоцину и расслабляет ее мускулатуру (оказывает токолитический эффект), обеспечивает нормальное протекание беременности.

Прогестерон стимулирует липопротеиновые липазы, увеличивает запасы жира, повышает уровни базального и индуцированного инсулина, утилизацию глюкозы, накопление в печени гликогена, выработку альдостерона, вызывает гипоазотемию и гиперазотемию; подавляет продукцию гипоталамических факторов высвобождения ЛГ и ФСГ и, соответственно, биосинтез гонадотропных гормонов гипофиза [5].

Режим дозирования и выбор лекарственной формы зависят от показаний. Продолжительность лечения определяется характером и особенностями заболевания.

При приеме внутрь, интравагинальном, п/к и в/м введении быстро абсорбируется. Максимальная концентрация при приеме внутрь достигается через 1–3 ч, при интравагинальной аппликации — через 2–6 ч. Связывание с белками – 96–99%, преимущественно с альбумином (50–54%) и транскортином (43–48%). В печени превращается главным образом в прегнандиол и прегнанолон, которые затем подвергаются конъюгации с образованием глюкуронидов и сульфатов. Выводится почками (50–60%) и с желчью (более 10%); метаболиты прогестерона, экскретирующиеся с желчью, выводятся с фекалиями и могут подвергаться энтерогепатической рециркуляции.

Интравагинально прогестерон назначают для поддержания лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению, поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле, профилактика привычного и угрожающего выкидыша вследствие гестагенной недостаточности, эндокринное бесплодие [2,6].

Раствор в масле – при эндокринном бесплодии (в т.ч. недостаточность желтого тела), угрозе прерывания беременности.

При аппликации на кожу в виде геля для наружного применения практически не всасывается и не попадает в системный кровоток.

Эффективность применения в виде вагинального геля показана при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий для восполнения недостатка прогестерона при донорстве яйцеклеток.

Содержание гормона в крови беременной женщины может варьировать в зависимости от срока беременности (табл.1).

Таблица 1

Показатели прогестерона по триместрам

Беременность	мкг/л	нг/мл (Synovo)	нмоль/л
I триместр	4,7-34	11,2–90,0.	14,9-108,1
II триместр	19,4-50	25,6–89,4.	61,7-159
III триместр	5,45-160	48,4–422,5.	17,3-508,8

Существуют общепринятые показатели, за рамки которых уровень прогестерона выходит не должен. В таблице 2 указаны количественные показатели «нормального» уровня прогестерона в зависимости от акушерского срока.

Таблица 2

Норма прогестерона по неделям беременности

Неделя беременности	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20
Допустимое содержание прогестерона, нг/мл	12-18,2	19,8-26,7	18,6-21,7	20,4-23,6	23-27,7	29-34,6	30,2-40	39-55,7	34,6-59,4	38,3-59,1
Допустимое содержание прогестерона, нмоль/л	38,16-57,9	63-84,9	59,1-69	64,9-75	73,1-88,1	92,2-110	96-127,2	124-177,1	110-188,9	121,8-187,9

Неделя беременности	21-22	23-24	25-26	27-28	29-30	31-32	33-34	35-36	37-38	39-40
Допустимое содержание прогестерона, нг/мл	44,2-69,2	59,4-77,7	62-87,4	79-107,2	85-102,5	101,6-126,7	105,76-119,92	101,2-136,2	112-147,2	132,7-172
Допустимое содержание прогестерона, нмоль/л	140,6-220	188,9-247,1	197,2-277,9	251,2-340,9	270,3-326	323,1-402,9	336,31-381,35	321,8-433,1	356,2-468,1	422-547

Существуют противопоказания к назначению прогестерона: гиперчувствительность, выраженные нарушения функции печени, склонность к тромбозам, острые формы флебита или тромбоэмболических заболеваний, вагинальные кровотечения неустановленного генеза, неполный аборт, порфирия, рак молочной железы и половых органов, артериальная гипертензия, бронхиальная астма, выраженные нарушения функции почек; заболевания ЦНС (депрессия, эпилепсия, мигрень), сахарный диабет, кормление грудью [6].

В Украине в акушерско-гинекологической практике применяют такие лекарственные препараты прогестерона: дуфастон (дидрогестерон), утрожестан (прогестерон), эндометрин (прогестерон), лютеина (прогестерон), Крайнон (гель прогестерона), инжеста (1-2,5% р-р для инъекций).

При сублингвальном и интравагинальном применении прогестерон хорошо абсорбируется в системный кровоток. Пик плазменной концентрации при вагинальном применении достигается в течение 6-7 часов, при сублингвальном применении – в течение 1-6 часов. Для прогестерона характерна высокая степень связи с белками плазмы, в том числе с альбуминами и транскортином. Прогестерон накапливается в эндометрии матки. Период полувыведения прогестерона при интравагинальном применении достигает 13 часов, период полураспада прогестерона при сублингвальном применении составляет 6-7 часов.

Применение препаратов прогестерона следует начинать в цикле, когда планируется беременность, или ранее. Завершать применение прогестерона следует постепенно уменьшая дозу [8,11].

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

По данным литературы, высокие уровни половых стероидов сопровождаются увеличением сократительной активности миометрия, что снижает частоту наступления беременности в цикле ВРТ [15,19]. Необходимо отметить, что наиболее сильным успокаивающим сократительную активность миометрия эффектом обладают вагинальные формы прогестерона [20].

Подход с внутримышечными инъекциями прогестерона также имеет серьезные недостатки, от психологического дискомфорта, связанного с неудобством и продолжением утомительных инъекций, до физических осложнений, типичных для масляной формы инъекционного лекарственного препарата (боль, аллергические реакции, стерильный абсцесс).

Приводятся данные, что реальная эффективность энтеральных форм прогестерона содержащих препаратов снижается в разы после прохождения печеночного барьера, с сохранением лишь 10% от поступившей дозы в сыворотке крови (Nahoul K, Dehennin L, Jondet M, Roger M. 1993 г.) [22].

Многочисленные исследования, сравнивающие разные маршруты введения прогестерона по гистологическим и клиническим данным (частота наступления беременности и рождений), отдают предпочтение вагинальной форме, отмечая, что вагинальная и парентеральная терапия характеризуется одинаковой эффективностью [6].

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 матки, который является физиологическим местом накопления гормона [13,15].

Согласно данным метаанализа (prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered in risk of preterm birth, dodd J.m., 2009), в группе беременных, принимавших прогестерон, отмечалось: достоверное снижение частоты преждевременных родов (ПР) у женщин с таковыми в анамнезе и истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН); достоверное снижение перинатальной и неонатальной смертности; достоверное снижение риска развития детского церебрального паралича (ДЦП) и аномалий слуха у новорожденных, что объясняется его нейропротекторным эффектом; снижение частоты общих нарушений и психомоторного развития у детей; результаты первых исследований свидетельствуют об уменьшении количества случаев кровоизлияний в желудочки мозга, являющихся основой развития ДЦП [24].

Применение микронизированного прогестерона на сроках гестации 24-34 нед. у пациенток с риском ПР снижает вероятность их наступления в 9 раз; снижение частоты развития респираторного дистресс-синдрома у детей, родившихся от пациенток с диагнозом ИЦН. Эти результаты в полной мере подтверждают токолитическое действие прогестерона, которое обусловлено блокированием простагландина F_{2α} и снижением его синтеза, α-адренергической стимуляцией, усилением β-адренергических влияний, снижением концентрации рецепторов окситоцина, подавлением синтеза интерлейкина 8-го типа (ИЛ-8) эпителиальными клетками нижних отделов половых путей [20-24].

R. Erny et al. (1986), G.Noβlet et al. (1991), da Fonsecaetal (2007) изучали вопросы безопасности прогестерона. Результаты их исследований дают основание утверждать, что микронизированный прогестерон не обладает токсическим и тератогенным действием и безопасен для плода.

В США, где налажен чрезвычайно жесткий контроль над фармацевтическим рынком со стороны Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (Fda), назначение гестагенов во время беременности строго регламентировано.

С целью коррекции прогестерондефицитных состояний в акушерской практике в США одобрено применение исключительно натурального прогестерона [6].

Это обусловлено потенциальной опасностью, которая связана с прогестинами. Несмотря на то, что на данном этапе развития медицины отдаленные последствия применения большинства медикаментов на организм человека остаются неизвестными, такой подход является оправданным. Вместе с тем, сегодня дискуссионными остаются вопросы относительно применения микронизированного прогестерона. Следует отметить, что натуральность препарата связана не со способом его получения, а с его идентичностью с природным, естественным гормоном. Синтетические гестагены (прогестины) также производятся из натурального сырья путем синтеза, но они имеют химическую структуру, которая отличается от эндогенного прогестерона. Это чужеродные для организма молекулы. Поскольку молекула прогестерона, находящегося в составе микронизированного прогестерона, абсолютно соответствует молекуле естественного прогестерона, вырабатываемого яичниками, есть все основания считать его натуральным гормоном, несмотря на то что он синтезируется из дикого ямса или из паслена [6,12].

Метаболиты прогестерона присутствуют в человеческом организме в норме и выполняют очень важные функции, а большинство прогестинов, наоборот, как раз не способны к превращению в необходимые метаболиты, которые регулируют ряд процессов во время беременности. Положительными эффектами прогестерона и его метаболитов, которые не свойственны любым его синтетическим аналогам, являются антиандрогенный, легкий диуретический, нейропротекторный и токолитический. Для обеспечения физиологического течения беременности важен весь спектр естественных метаболитов прогестерона [17].

Назначая прогестины во время беременности, акушер-гинеколог должен помнить о таком явлении, как функциональный тератогенез – проявления отдаленных функциональных нарушений у родившихся без видимых отклонений детей. И только при достижении половой зрелости проявляется ряд патологий, прежде всего в репродуктивной сфере (бесплодие, поликистоз и др.), а также различные поведенческие аномалии [6].

Выводы

Учитывая все вышеописанное, можно резюмировать, что в ежедневной практике акушера-гинеколога необходимо четко выработать принципы назначения прогестерона.

Недопустимость полипрагмазии. По данным литературы и согласно мнению известных экспертов, назначение нескольких прогестеронов или их комбинации с синтетическими гестагенами недопустимо и не оправданно.

Соблюдение преемственности между стационаром, врачом-репродуктологом и женской консультацией. Выписка из стационара не должна сопровождаться прерыванием терапии, так как это часто приводит к повторной госпитализации с симптомами угрожающего аборта или ПР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза. Дис. ...докт. мед. наук. / С.М. Баймурадова - М. – 2006. - 291 с.
2. Зароченцева Н.В. Оптимизация прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности, обусловленным недостаточностью лютеиновой фазы. Автореф. канд. дисс. / Н.В. Зароченцева - 2003 г. - 24 с.
3. Краснопольский В.И. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности. Информационно-методическое письмо МЗ МО / В.И.Краснопольский, Л.С. Логутова, О.Ф. Серова. – 2003 г. - 22 с.
4. Кулаков В.И. Эндокринное бесплодие у женщин диагностика и лечение. Практическое руководство / Кулаков В.И., Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Зыряева Н.А.- М.-2000.-С.80.

5. Марри Р. Биохимия человека. Пер. с англ. / Марри Р., Греннер Д., Мейс П., Родуэлл В. – М.: Мир. – 1993. – Т2. – С.235-238.
6. Резников А.Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение / А.Г.Резников // Практикующий врач. – 2004. – С.3- 5.
7. Репина М.А. Препараты натурального микронизированного прогестерона для заместительного гормонального лечения в репродуктологии / М.А.Репина, Н.В.Корнилов // Журн. акуш. и жен. Бол. – 2000. – XLIX (1). –С. 45.
8. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. – М.– 1999. – 138с.
9. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. - М.: Триада-Х, 2002. - 304 с.
10. Смольникова В.Ю. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М. - 1995.
11. Травянюк Т.Д., Сольский Я.П. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии. – 2-е изд., перераб. И доп. – К.: Здоровья, 1989. – 224с.
12. Эльжорукаева Ж.А., Орлов В.И. Утрожестан - препарат выбора для лечения угрозы прерывания беременности // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 10 – С. 91-91.
13. Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н. Руководство по эндокринологической гинекологии. М. – 1997. – 150с.
14. 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.
15. Abramowicz J.S., Archer D.F. Uterine endometrial peristalsis--a transvaginal ultrasound study. *Fertil Steril.* – 1990. - Sep;54(3):451-4.
16. Cicinelli E., de Ziegler D., Bulletti C., et al. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol* 2000; 95:403-6.
17. Condous G. The management of early pregnancy complications. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004; 18: 37-57.
18. Fanchin R., de Ziegler D., Bergeron C., et al. Transvaginal administration of progesterone. *Obstet Gynecol* 1997; 90:396-401.
19. Fanchin R., Righini C., Olivennes F., Taylor S., de Ziegler D., Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1998 Jul;13(7):1968-74.
20. Fanchin R., Righini C., de Ziegler D., Olivennes F., Ledée N., Frydman R. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. *Fertil Steril.* 2001 Jun;75(6):1136-40.
21. 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.
22. Nahoul K., Dehennin L., Jondet M., Roger M. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas.* 1993 May;16(3):185-202.
23. Shantha S, Brooks-Gunn J, Locke RJ, Warren MP. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study. *J Women's Health Gender-based Med* 2001; 10:991-7.
24. Russu M, Stanculescu R, Paun M, et all. 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.

25. Lijun D, Denglu Y, Weiyue Z, et all. Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes. *Early Human Development* 2010; 6:41-43.
26. Panfilova O, Shakhovskaya E, Bitsadze V, et all. Effects of Utrogestan on hemostasis in pregnant women with threatened miscarriage. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2009; 107:449-450.
27. Szekeres-Bartho J. Progesterone – receptor mediated immunomodulations and anti – abortive effects (1) The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF) // IX World congress of gynec. Endocrinology. December 4., 2001. Solvay Pharmaceuticals Satellite Symposium.
28. Shantha S, Brooks-Gunn J, Locke RJ, Warren MP. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study. *J Women's Health Gender-based Med* 2001; 10: 991-7.
29. Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Al Zeidan RA. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD005943.

РЕЗЮМЕ

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОГЕСТЕРОНУ В АКУШЕРСТВІ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

В.В. КАМІНСЬКИЙ, Л.Н. ОНИЩИК

У статті представлений огляд літературних даних щодо застосування різних форм прогестерону в акушерській практиці. Показано необхідність призначення препаратів прогестерону при загрозі переривання вагітності, для профілактики передчасних пологів, розглянуті принципи призначення прогестерону.

Ключові слова: *прогестерон, перший триместр вагітності, загроза переривання вагітності, передчасні пологи допоміжні репродуктивні технології.*

SUMMARY

THE USE OF PROGESTERONE IN OBSTETRICS: A LITERATURE REVIEW

V.V. KAMINSKIY, L.N. ONISHCHIK

This article provides an overview of published data on the use of various forms of progesterone in obstetric practice. The necessity of prescribing progesterone at the threat of termination of pregnancy, to prevent preterm birth, considered the principles of progesterone.

Key words: *progesterone, first trimester of pregnancy, the threat of miscarriage, premature birth assisted reproductive technologies.*