

УДК 618.39 (575.2)

Скрябина В.В.

ФАКТОРЫ, СНИЖАЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕСТАГЕНОВ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия
им. акад. Е.А. Вагнера», г. Пермь

Резюме. Проведен ретроспективный анализ особенностей течения и исходов беременности у 86 пациенток, получавших дидрогестерон с ранних сроков. В плане лечения угрозы прерывания назначение препарата оказалось эффективным у 52,54 - 53,66% больных, рецидивы клинических симптомов угрожающего выкидыша (УВ) имели 46,43-47,46% женщин. В 77,91% констатировали развитие других осложнений беременности: фетоплацентарной недостаточности, гестозов, признаков внутриутробного инфицирования плода, врожденных пороков развития. Увеличивали риск развития таких осложнений беременности острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания различных локализаций. Сделан вывод о необходимости разработки альтернативных назначению дидрогестерона методов терапии УВ и профилактики основных осложнений беременности у пациенток группы высокого перинатального риска, особенно при наличии инфекционно-воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: дидрогестерон, угроза прерывания беременности, осложнения беременности.

Scryabina V.V.

FACTORS, REDUCING THE EFFECTIVENESS OF PROGESTOGENS IN EARLY PREGNANCY

Abstract. A retrospective analysis of the course and outcome of pregnancy in 86 patients treated with dydrogesterone early pregnancy. In terms of the threat of termination of treatment use of the drug was effective in 52,54 – 53,66% of patients, relapse of clinical symptoms threatening miscarriage (HC) had 46,43-47,46% of women. In 77,91% stated the development of other complications of pregnancy: placental insufficiency, preeclampsia, signs of intrauterine infection of the fetus, birth defects. Increased risk of pregnancy complications such acute and chronic infectious and inflammatory diseases of different locations. The conclusion about the need for alternative therapies intended dydrogesterone threatening miscarriage and prevention of major complications of pregnancy in patients with infectious and inflammatory diseases.

Key words: dydrogesterone, threatened miscarriage, pregnancy complications.

Невынашивание беременности – одна из актуальных проблем современного акушерства. Частота этой патологии достигает 25% и не имеет тенденции к снижению [9]. Женщины с угрожающим выкидышем (УВ) формируют группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности (ФПН), гестозов, кровотечений в родах [9]. Считают, что большую роль в физиологическом развитии беременности играет прогестерон – гормон желтого тела яичника, который обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия, влияет на активность метаболических процессов в нем, способствует развитию гипертрофии миометрия, улучшает васкуляризацию, оказывает спазмолитический эффект за счет снижения синтеза простагландинов. С дефицитом прогестерона связывают нарушения развития беременности в ранние сроки и неудачные ее исходы [9,16]. Вот почему, в течение многих десятилетий гормоны этой группы назначали пациенткам с невынашиванием беременности эндокринного генеза. На сегодняшний день для больных с привычным невынашиванием убедительно показана польза от назначения гестагенов с позиций доказательной медицины и назван наиболее вероятный механизм такого действия – оптимизация процессов плацентации в ранние сроки [17].

Исследования последних лет расширили представления о механизмах действия гестагенов. Оказалось, что гормоны этой группы обладают еще и иммуномодулирующим эффектом: они снижают активность натуральных киллеров и ингибируют опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения эмбриона; повышают выработку регуляторных цитокинов (интерлейкинов -3, -4, -10, -13), т.е. активируют у беременных иммунный Т-хелперный ответ II типа, который, как считают, в большей степени ассоциирован с благополучными исходами гестации [9,16]; оказывают противовоспалительный эффект [2,10]. Именно поэтому гестаге-

ны стали шире назначать для терапии УВ у больных с хроническими эндометритами и иммунными причинами невынашивания [2,3,9,10,11].

Кроме этого, показана польза от профилактического назначения препаратов этой группы. Так, например, назначение дидрогестерона (Дюфастона, Эббот, США) снижает у пациенток со среднетяжелой и чрезмерной рвотой беременных частоту невынашивания в 2,5 раза, плацентарной недостаточности - в 3,1 раза, гестоза - в 1,6 раза [4]; а у женщин с высоким перинатальным риском – ФПН в 3,1 раза, преждевременных родов – в 2,3 раза, гипоксии у новорожденного – в 1,5 раза [1]. Исследование селективности взаимодействия дидрогестерона с прогестероновыми рецепторами, доказавшее, что дидрогестерон более активно, чем простой прогестерон, их активизирует [13], еще больше расширило перечень показаний к профилактическому назначению этого препарата, добавив в него состояния, сопровождающиеся недостаточной рецепторной чувствительностью [14] – травмы эндометрия после медицинских абортов и дистрофические изменения после перенесенных воспалительных заболеваний.

Наличие такого широкого перечня состояний (эндокринные, иммунные причины невынашивания, хронические эндометриты, аборт, неудачные исходы предыдущих беременностей, осложненное течение ранних сроков гестации), при которых показаны положительные эффекты от назначения гестагенов [1-4, 9-12], привело к тому, что на сегодняшний день в России до 25% беременных принимают препараты этой группы [8], причем в течение довольно продолжительного времени – пациентки с высокой степенью перинатального риска с начала первого триместра до 20–22 недель [8,9,11,12]. Кроме этого, публикуются исследования, показывающие эффективность назначения гестагенов, в частности утрожестана, для лечения преждевременных родов [7,15]. Поэтому, вполне вероятно, что в скором времени появятся рекомендации назначать препараты этой группы до 32–34 недель.

Однако не у всех женщин терапия гестагенами оказывается эффективной. По данным литературы, частота неблагоприятных исходов беременности при их назначении может составлять от 8 до 24% [8,9]. Поэтому интересным, на наш взгляд, представлялось проанализировать особенности течения и исходы беременности у пациенток с УВ, лечившихся гестагенами, в частности – дидрогестероном, с ранних сроков и выявить факторы, снижающие эффективность назначения этого препарата.

Цель исследования - проанализировать особенности течения и исходы беременности у пациенток с УВ, получавших дидрогестерон в первом триместре; выявить факторы, снижающие эффективность назначения этого препарата в ранние сроки.

Материалы и методы. На основании ретроспективного анализа медицинских документов (амбулаторных карт наблюдения, историй болезни, родов и развития новорожденного) проведено изучение исходов беременности у 86 пациенток, лечившихся дидрогестероном. Основным критерием отбора в группы наблюдений было время назначения препарата – первый триместр. Отбор случаев проводили методом случайной выборки (отбирали каждую вторую историю по отделению патологии беременных).

В зависимости от особенностей течения беременности и исходов беременности и родов для плода все анализируемые случаи были разделены на две группы. В первую (группа сравнения – 19 наблюдений) вошли пациентки, течение беременности у которых осложнилось только угрозой прерывания. Критерием включения в эту группу было назначение дидрогестерона с первого триместра, осложненная только симптомами угрозы прерывания беременность и рождение в срок здорового ребенка. Критериями исключения – любые другие, кроме угрозы прерывания, осложнения гестации у матери, неудачные исходы беременности для плода (перинатальная смертность, выявленные заболевания и патологические состояния у новорожденного, потребовавшие терапии в течение первых 5 дней пребывания его в родильном доме). Диагноз УВ устанавливали на основании клинических симптомов (боли внизу живота, кровянистые выделения) и данных ультрасонографического исследования - УЗИ (участки сокращенного миометрия, низко расположенное плодное яйцо, структурные изменения шейки матки). В этой группе наблюдений УВ в первом триместре имели все женщины (19 человек (100%) – боли внизу живота; 2 (10,52%) – кровянистые выделения; 3 (15,79%) –

признаки УВ: участки сокращенного миометрия – 3 (15,79%), низкое расположение плодного яйца – 1 (5,26%); во втором, третьем триместре – 7 пациенток (36,84%), у 7 (6,84%) человек были боли внизу живота; у 2 (10,53%) – участки сокращенного миометрия при УЗИ. Показаниями к назначению дидрогестерона в этой группе наблюдений являлись установленный диагноз УВ в сочетании с отягощенным гинекологическим анамнезом: самопроизвольным выкидышем – СВ (у 8 человек – 42,11%), неразвивающейся беременностью – НБ (у 6 – 31,58%), эндокринными нарушениями (рецидивирующим гиперпластическим процессом – у 1 (5,26%) и неполноценной секреторной трансформацией эндометрия – у 1 (5,26%), осложненными эндометритом абортми (у 3 (15,79%).

Критериями включения во вторую группу (основная группа – 67 случаев) служили назначение дидрогестерона с первого триместра; наличие любых других, помимо угрозы прерывания, осложнений гестации; неблагоприятные исходы беременности для плода и новорожденного (перинатальная смертность, диагностированные заболевания и патологические состояния у ребенка, потребовавшие терапии в течение первых 5 дней пребывания его в родильном доме). В этой группе диагноз УВ в первом триместре был выставлен 41 пациентке (61,19%): 40 женщин (59,70%) имели боли внизу живота; 7 (10,45%) – кровянистые выделения; 7 (10,45%) – УЗИ признаки УВ: участки сокращенного миометрия – 6 (8,56%), низко расположенное плодное яйцо – 1 (1,49%); во втором, третьем триместре – 24 (35,82%): у 24 (35,84%) были боли внизу живота; у 4 (5,97%) – участки сокращенного миометрия, у 1 (1,49%) – структурные изменения шейки матки по данным УЗИ. Помимо угрозы прерывания у пациенток основной группы были диагностированы при беременности ФПН (41 случай – 67,21%, $p < 0,001$ относительно группы сравнения), гестозы (27 – 42,85%, $p < 0,02$) и многоводие (11 – 16,41%, $p < 0,04$); а также угрожающая асфиксия плода в родах (23 – 36,51%, $p < 0,01$), гипоксия у новорожденного (11 – 16,41%, $p < 0,4$), антенатальная гибель плода (3 – 4,48%, $p < 0,5$), задержка внутриутробного развития (ЗВУР) (2 – 3,51%, $p < 0,5$), врожденные пороки развития (ВПР) у плода (8 наблюдений – 11,94%, $p < 0,5$). Среди выявленных ВПР было три случая диагностированных пороков сердца (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки), четыре – кардиомиопатии, один – гипоспадии, головчатой формы. В этой группе наблюдений 41 пациентке дидрогестерон был назначен с лечебной целью по поводу диагностированного УВ в сочетании с отягощенным анамнезом (СВ – в 5 случаях (12,19%), НБ – в 6 (14,63%), осложненными эндометритом абортми – в 31 (75,61%), а в 26 (38,81%) случаях – для профилактики возможных осложнений у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями, осложненными абортми и неудачными исходами предыдущих беременностей (СВ – 17 случаев (65,38%), НБ – 10 случаев (38,46%)).

Дидрогестерон по 20 мг в сутки беременным основной группы назначали в 28 случаях (41,79%) до 9 недель, в 39 (58,20%) – до 20-22 недель, в группе сравнения – в 7 случаях (36,84%) до 9 недель, в 12 (63,15%) – до 20-22 недель ($p > 0,5$).

Анализировали особенности анамнеза и течения беременности, результаты стандартного обследования. Учитывая, что одной из частых причин развития угрозы прерывания являются инфекционно-воспалительные процессы, на основании общего анализа крови, сданного в первом триместре, по методике Кальф-Калифа [2] рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (в условных единицах - усл. ед.):

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4 \text{ миелоциты}^* + 3 \text{ юные} + 2 \text{ палочкоядерные} + \text{ сегментоядерные}) \times (\text{пл. кл.}^{**} + 1)}{(\text{лимфоциты} + \text{моноциты}) \times (\text{эозинофилы} + 1)}$$

* - все показатели приводятся в процентах;

** - плазматические клетки.

По данным литературы, нормативные показатели ЛИИ у здоровых мужчин и небеременных женщин – от $0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$ условных единиц. Увеличение данного показателя свидетельствует о повышении уровня эндогенной интоксикации и активации процессов распада [3].

При обработке полученных данных использовали параметрические и непараметрические методы статистической оценки. Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность по критериям Лиллиефорса и Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели представлены как M (среднее значение) \pm SD (стандартное отклонение). Сравнение двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t -критерия Стьюдента для двух независимых выборок; из совокупностей, отличающихся от нормального распределения, использовали U -критерий Манна-Уитни. Для анализа зависимости между качественными и количественными признаками применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Силу связи оценивали как слабую, если значение показателя силы связи было меньше 0,25; умеренную при $0,25 \leq r < 0,75$; сильную $\geq 0,75$. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$. Обработка результатов проводилась с помощью компьютерных программ «MS Excel 2003» и «STATISTICA 6».

Полученные результаты. Обследованные обеих групп были сопоставимы по возрасту – средний возраст пациенток основной группы составил $28,21 \pm 1,32$, группы сравнения – $29,42 \pm 0,56$ лет ($p > 0,5$).

При анализе анамнестических данных оказалось, что женщины обеих групп ранее болели инфекционно-воспалительными заболеваниями. Указания на перенесенные соматические инфекционно-воспалительные заболевания имели все без исключения обследованные: на одну пациентку основной группы приходилось по 2,16 заболевания, группы сравнения – по 2,00 ($p > 0,5$). Гинекологические инфекционно-воспалительные заболевания ранее диагностировали у 41-61,19% беременной основной и у 15-78,94% группы сравнения ($p > 0,5$). Указания на выявленные ранее эндокринные гинекологические нарушения (гиперпластический процесс эндометрия и недостаточность второй фазы) были только у 2 (10,52%) обследованных в группе сравнения ($p < 0,1$). Медицинские абортыв делали женщины обеих групп (в основной группе – 38 (56,71%) человек, в группе сравнения – 11 (57,89%), $p > 0,5$). У обследованных обеих групп были в анамнезе неразвивающиеся беременности (НБ): у 16 (23,88%) и 6 (31,57%) соответственно, $p > 0,5$ и самопроизвольное прерывание беременности (СПБ): у 8 (42,11%) и 22 (32,83%) пациенток, $p > 0,5$).

Частота повторных эпизодов клинических проявлений угрозы прерывания в группах наблюдений не отличалась: рецидивы УВ в первом триместре имели 9 пациенток – 47,46% группы сравнения (у 8 человек было по одному эпизоду, у 1 – два) и 19 (46,34%) из основной группы (в 12 случаях – один эпизод, в 7 – два); во втором, третьем триместре – 7 (36,84%) и 24 (35,82%) соответственно.

Возбудителей инфекционно-воспалительного процесса (хламидии, высев условно-патогенной микрофлоры в диагностически значимом титре) при беременности выявляли у 17 (89,47%) женщин в группе сравнения и в 67 (100,00%) случаях у пациенток основной группы ($p > 0,5$). ЛИИ в первом триместре у пациенток группы сравнения был $1,23 \pm 0,21$ усл. ед., основной группы – $1,36 \pm 0,11$ усл. ед., ($p > 0,5$).

Проведение корреляционного анализа показало (табл. 1), что среди женщин группы сравнения рецидивы угрозы прерывания чаще имели беременные с отягощенным инфекционно-воспалительными соматическими заболеваниями анамнезом ($r = +0,83$, $p = 0,05$), наличием эндокринных гинекологических нарушений ($r = +0,28$, $p = 0,05$), выявленными при беременности возбудителями инфекционно-воспалительного процесса ($r = +0,35$, $p = 0,05$). В этой группе на течение гестации практически не влияла выраженность воспалительных реакций и степень эндогенной интоксикации, оцениваемая по ЛИИ ($r = +0,05$, $p = 0,54$). Снижали риск рецидива клинических симптомов угрозы прерывания самопроизвольные выкидыши ($r = -0,49$, $p = 0,03$) в анамнезе – та патология, при наличии которой у молодых, планирующих беременность женщин, как правило, проводят лечение и прегравидарную подготовку.

Таблица 1

Корреляции между данными анамнеза, результатами обследования и осложнениями беременности у женщин с угрожающим выкидышем, лечившихся дидрогестероном

Анализируемый показатель	Группа сравнения (n=19)	Основная группа (n=67)		
	Длительность и выраженность клинических симптомов угрозы прерывания беременности	Длительность и выраженность клинических симптомов угрозы прерывания беременности	СЗРП и перинатальная гипоксия	ВПР
Соматические инфекционно-воспалительные заболевания в анамнезе	r=+0,83, p=0,05	r=-0,04, p=0,74	r= -0,08, p= 0,54	r= -0,30 p= 0,02
Гинекологические инфекционно-воспалительные заболевания в анамнезе	r=+0,15, p=0,05	r=-0,05, p= 0,73	r= -0,02 p= 0,86	r= 0,20 p= 0,11
Эндокринные гинекологические заболевания в анамнезе	r=+0,25, p=0,05	r=+0,14 p=0,29	r= -0,25 p= 0,06	-
Медицинские аборт в анамнезе	r=-0,18, p=0,46	r=-0,06, p=0,61	r=+0,19, p=0,05	r= 0,07 p= 0,56
Самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе	r=-0,49, p=0,03	r=-0,04, p=0,69	r= -0,12 p= 0,36	r= 0,08 p= 0,51
Незавывающаяся беременность в анамнезе	r=+0,16, p= 0,51	r=-0,04, p=0,73	r= -0,26 p= 0,04	r= 0,05 p= 0,67
Выявленные при беременности возбудители воспалительного процесса	r=+0,35, p=0,05	r=+0,10, p=0,42	r= -0,07 p= 0,67	r= 0,02 p= 0,91
ЛИИ в 1 триместре беременности, усл. ед.	r= +0,15, p= 0,54	r=-0,39, p= 0,001	r=+0,18, p=0,05	r=+0,36, p=0,003
ОРВИ при беременности	r=-0,21, p= 0,39	r= +0,12 p= 0,35	r= -0,10 p= 0,43	r=+0,23, p=0,05

У беременных основной группы выявлены другие, отличные от группы сравнения корреляции. В этой группе выраженность и длительность клинических симптомов угрозы прерывания практически не зависела от наличия в анамнезе соматических (r=-0,04, p=0,74) и гинекологических (r=-0,05, p=0,73) инфекционно-воспалительных заболеваний, сделанных аборт (r=-0,06, p=0,61), замерших беременностей (r=-0,04, p=0,73), самопроизвольных выкидышей (r=-0,04, p=0,69) и выявленных возбудителей воспалительного процесса (r=+0,10, p=0,42). У этой категории пациенток из всех анализируемых факторов наибольшая степень связи выявлена между выраженностью клинических симптомов угрозы прерывания беременности и показателями ЛИИ в первом триместре (r=-0,39, p= 0,001).

При оценке факторов риска у пациенток основной группы в формировании клинических проявлений ФПН (СЗРП, перинатальной гипоксии у новорожденных и асфиксии плода) значимыми оказались аборт (r=+0,19, p=0,05) и незавывающиеся беременности в анамнезе (r=-0,26, p= 0,04), увеличение показателей ЛИИ в первом триместре анализируемой беременности (r=+0,18, p=0,05). В формировании ВПР – перенесенные ОРВИ при беременности (r=+0,23, p=0,05) и увеличение ЛИИ в первом триместре (r=+0,36, p=0,003). У пациенток, родивших детей с ВПР, ЛИИ был выше 2,8 усл. ед.

Таким образом, назначение дидрогестерона для купирования клинических симптомов угрозы прерывания беременности оказывается эффективным у 52,54-53,66% беременных, у остальных 46,43-47,46% имеются рецидивы клинических симптомов УВ. Увеличивают риск рецидива клинических симптомов УВ при назначении препарата наличие возбудителей инфекционно-воспалительного процесса, отягощенный соматическими и гинекологическими инфекционно-воспалительными и эндокринными гинекологическими заболеваниями анам-

нез и увеличение показателей ЛИИ в первом триместре беременности. Возможно, снижает риск рецидива – проведенное ранее лечение после СВ и НБ.

Женщины с высокой степенью пренатального риска, получавшие лечение дидрогестероном, помимо УВ достаточно часто (до 77,91%) имеют другие осложнения гестации (ФПН, угрожающую асфиксию плода в родах, признаки ВУИ, редко – ЗВУР, ВПР у новорожденного и перинатальные потери). Риск развития этих осложнений не зависит от возраста пациентки и длительности назначения препарата. Увеличивают риск появления клинических симптомов ФПН аборт и неразвивающаяся беременность в анамнезе, возбудители инфекционно-воспалительного процесса, выявленные при настоящей беременности, и снижение показателей ЛИИ в первом триместре. Беременные, лечившиеся дидрогестероном и имевшие увеличение ЛИИ в первом триместре более 2,8 усл. ед., перенесенные ОРВИ в первом триместре, т.е. острые, активно текущие воспалительные процессы в ранние сроки гестации, имеют более высокий риск формирования ВПР у плода.

Следовательно, снижает эффективность назначения дидрогестерона в плане купирования симптомов УВ, увеличивает риск формирования ФПН и поражения плода у беременных наличие хронических, острых и обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний любых локализаций, возбудителей инфекционно-воспалительного процесса при настоящей беременности и выраженность воспалительных реакций, оцениваемых по ЛИИ. Поэтому у пациенток, имеющих перечисленные факторы риска, следует более обоснованно подходить к назначению этого препарата, а для профилактики ФПН и уменьшения риска формирования патологии у плода, по-видимому, обосновано проведение ранней этиотропной (антибактериальной, противовирусной) и патогенетической (дезинтоксикационной, иммуномодулирующей терапии) терапии.

Выводы:

1. При назначении дидрогестерона у больных с УВ выраженный эффект в плане купирования клинических симптомов угрозы прерывания беременности достигается в 52,54-53,66% случаев; у 46,43-47,46% пациенток имеют место рецидивы клинических проявлений этого осложнения беременности. Увеличивают риск рецидивов угрозы прерывания беременности отягощенный соматическими и гинекологическими инфекционно-воспалительными и эндокринными гинекологическими заболеваниями анамнез, поэтому при наличии такой патологии оправдано более продолжительное назначение дидрогестерона – до 20-22 недель.
2. Женщины с высокой степенью пренатального риска, получавшие лечение дидрогестероном, помимо угрозы прерывания в 77,91% имеют другие осложнения гестации – ФПН, гестозы, признаки ВУИ, ЗВУР, угрожающую асфиксию плода в родах, реже – перинатальную гипоксию и асфиксию новорожденного, ВПР.
3. Риск формирования различных проявлений ФПН увеличивает наличие абортов в анамнезе, возбудителей инфекционно-воспалительного процесса при настоящей беременности и увеличение показателей ЛИИ в первом триместре. Поэтому, при наличии перечисленных факторов оправдано проведение комплексной профилактики ФПН.
4. Признаки активности инфекционно-воспалительного процесса в ранние сроки гестации (клинические симптомы ОРВИ, повышение ЛИИ более 2,8 усл. ед.) у больных с угрозой прерывания беременности, принимающих дидрогестерон, увеличивают риск формирования ВПР. Поэтому при наличии таких факторов риска обосновано раннее проведение этиотропной (антибактериальной или противовирусной), дезинтоксикационной и иммуномодулирующей терапии.
5. Учитывая частоту осложнений беременности у пациенток, принимавших дидрогестерон с первого триместра (рецидивы клинических симптомов УВ - у 46,43-47,46%; ФПН, гестозы, СЗРП, гипоксия новорожденного, ВПР - у 77,91%), актуальной является разработка альтернативных назначению этого препарата принципов терапии больных с УВ и профилактики у пациенток группы высокого перинатального риска основных осложнений гестации, особенно при наличии инфекционно-воспалительных заболеваний.

Литература:

1. Башмакова Н.В. Состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с угрозой прерывания беременности / Н.В. Башмакова, О.А. Мелкозерова, Е.А. Винокурова, Н.А. Пепеляева // Проблемы репродукции. – 2004. – № 2. – С. 59-61.
2. Запертова Е.Ю. Роль ряда цитокинов и интегринов в генезе привычного невынашивания беременности. Автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.00.01 / Е.Ю. Запертова. – М., 2005. – 23 с.
3. Игнатко И.В. Профилактика репродуктивных потерь при привычном невынашивании беременности / И.В. Игнатко, А.И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – № 2 (7). – С. 40 – 46.
4. Игнатко И.В. Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности у беременных с ранним токсикозом / И.В. Игнатко, Г.Г. Гониянц // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. - № 6. – С. 25-32.
5. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35.
6. Островский В.К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В.К. Островский, А.В. Машенко, Д.В. Янголенко, С.В. Макаров // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.
7. Пустотина О. А. Обоснование к применению утрожестана во второй половине беременности // Трудный пациент. – 2005. – № 3 (9). – С. 14–7.
8. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.: ил.
9. Сотникова Н.Ю. Цитокиновый профиль женщин с угрозой невынашивания беременности и его модуляция препаратом Дюфастон / Н.Ю. Сотникова, Л.В. Посисеева, Ю.С. Анциферова // Журн. акуш. и женск. бол. – 2006. – № 2. – с. 42–6.
10. Стандарт медицинской помощи женщине привычным невынашиванием беременности (приказ Минздравсоцразвития РФ от 07.04.2006 № 256).
11. Стандарт медицинской помощи беременным с многоплодной беременностью (приказ Минздравсоцразвития РФ от 02.03.2006 № 132).
12. Сухих Г.Т. Молекулярные механизмы дидрогестерона (дюфастона). Часть 1. Исследование селективности взаимодействия дидрогестерона с прогестероновыми рецепторами методами молекулярной механики / Г.Т. Сухих, И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Проблемы репродукции. – 2010. – № 1. – С. 14 – 23.
13. Шуршалина А. В. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / А. В. Шуршалина. – М., 2007. – 38 с.
14. Эрни Р. Пероральный прием прогестерона при угрозе преждевременных родов / Р. Эрни, Ф. Пине, К. Прувост // Проблемы репродукции. – 2004. – № 4 (10). – С. 65-67.
15. Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group. The role of the endometrium and embryo in human implantation / К. Diedrich [et al.] // Hum Reprod Update. – 2007. – № 4 (13). – P. 365-77.
16. Haas D.M. Progestogen for preventing miscarriage [Электронный ресурс] / D.M. Haas, P.S. Ramsey // Cochrane Database of Systematic Reviews 2008. – Issue 2. Art. No.: CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub2 (21 сент. 2012).