

УДК 618.39-021.3-085

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Ф.К. Тетелютина, Н.Н. Бушмелева, Н.А. Уракова, К.А. Давтян, Л.М. Михайлова, Ю.Н. Бадриева,
ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

Бадриева Юлия Николаевна – e-mail: juliya-doc@mail.ru

Среди проблем современного акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности, частота которой составляет от 15 до 23%. В связи с полиэтиологичностью невынашивания беременности при его лечении актуальной остается проблема лекарственной терапии. В работе определены современные подходы к прегравидарной подготовке, периконцепционной профилактике и лечению при невынашивании беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, самопроизвольный выкидыш, прегравидарная подготовка, периконцепционная профилактика.

Among problems of modern obstetrics one of the first places is occupied with a problem interruption of pregnancy which frequency makes from 15 to 23%. In connection with polyethiology interruption of pregnancy at its treatment actual still has a problem of medicinal therapy. In work modern approaches to preparation for pregnancy to preparation, periconceptions to preventive maintenance and treatment are defined at interruption of pregnancy.

Key words: interruption of pregnancy, a spontaneous abortion, for pregnancy to preparation, periconceptions to preventive maintenance.

В настоящее время частота невынашивания беременности (НБ) колеблется от 10 до 25%; в I триместре беременности она может достигать 50%, во II триместре – 20%, в III триместре – 30%. Преждевременные роды составляют 5–10%. В России частота самопроизвольного прерывания беременности остается достаточно высокой и составляет от 15 до 23% всех зарегистрированных беременностей, при этом до 50% выкидышей приходится на долю привычного невынашивания [1].

Невынашивание беременности – это самопроизвольное прерывание беременности от зачатия до 37 недель, считая с

1-го дня последней менструации. Невынашивание беременности до 22 недель относят к самопроизвольным выкидышам (абортам), относящимся к основным видам акушерской патологии. Российские гинекологи ставят диагноз «привычное невынашивание беременности» (ПНБ) в том случае, если у пациентки не менее двух раз подряд происходит самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 37 недель. В некоторых странах (например в США) привычным считается невынашивание, которое повторилось, как минимум, трижды. Частота привычного невынашивания в популяции составляет 2% от общего числа беременностей.

Прерывание беременности с 22-й по 37-ю неделю, когда рождается незрелый жизнеспособный ребёнок с массой тела 500–2500 г, ростом 25–45 см, называется преждевременными родами.

Причины невынашивания разнообразны и зависят от многих факторов [2]. По литературным данным при самопроизвольном выкидыше до 4–6 недель беременности хромосомные нарушения обнаруживаются в 70%, в сроке 6–10 недель – в 45%, а в сроках до 20 недель гестации – в 20% случаев.

Эндокринные причины невынашивания беременности по данным разных авторов составляют от 8 до 20%, среди которых основными являются: гиперандрогения, недостаточность лютеиновой фазы, гиперпролактинемия и дисфункция щитовидной железы.

Нарушения в системе свертывания крови (генетически детерминированные и приобретенные формы тромбофилии) ведут к возникновению многочисленных повреждений эндотелиального покрова ворсин плаценты, что приводит к нарушению целостности щеточной каймы, повреждению синцитиотрофобласта и, соответственно, к нарушению функции плаценты. Наиболее частой приобретенной тромбофилией является АФС-тромбофилия иммунного генеза, которая согласно литературным данным может достигать 14%. Среди пациенток с НБ АФС встречается у 27–42%, причем без проведения лечения гибель эмбриона/плода наблюдается у 85–90% женщин, имеющих антитела к фосфолипидам.

Среди женщин, страдающих ПНБ, пороки развития матки встречаются в 10–15% случаев. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является основной (до 40%) причиной ПНБ во II триместре беременности.

Самопроизвольные выкидыши при миоме матки наблюдаются в 5–6% случаев.

Среди иммунологических факторов НБ выделяют аутоиммунные (образование аутоантител к эстрогенам, прогестерону, ХГЧ; аутоантитела к собственным фосфолипидам: кардиолипину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилглицеролу, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте) и аллоиммунные нарушения (совместимость антигенов HLA супругов; повышенный уровень CD 16+/56+/CD3-CD56, 16+/CD3+CD56, 16+ клеток в периферической крови). Сочетание АФС и аутоантителообразования к ХГЧ отмечается у 50% беременных с ПНБ [3].

Инфекционные заболевания матери занимают важное место среди причин НБ. При острых вирусных инфекциях у матери (краснуха, герпес, аденовирус, вирус паротита, цитомегаловирус и др.) наблюдаются самопроизвольные выкидыши, мертворождения, рождение детей с врожденными пороками развития (ВПР).

У значительной части женщин привычный самопроизвольный выкидыш остается необъяснимым, несмотря на многочисленные исследования. Благоприятный прогноз для последующей беременности приближается к 75%. Многочисленные данные указывают на положительное влияние психологиче-

ской поддержки, в то время как медикаментозная терапия при этом обычно не эффективна [4].

Во II триместре беременности причиной НБ служат плацентарная недостаточность и истмико-цервикальная недостаточность, гиперандрогенные состояния, антифосфолипидный синдром. Значительная роль в прерывании беременности при ИЦН принадлежит инфекционной патологии [5].

В III триместре прерывание беременности вызывают те же причины, что и во II, так, ИЦН встречается в каждом третьем случае преждевременных родов, но основу составляют осложнения беременности: поздний гестоз, аномалии расположения плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, многоводие и многоплодие, неправильное положение плода, разрыв околоплодных оболочек и хориоамнионит [6].

При угрозе прерывания беременности в I триместре необходимо сделать УЗИ для определения жизнеспособности эмбриона, так как нередко признаки угрозы появляются после гибели эмбриона. После установления факта, что есть сердцебиение эмбриона, проводится комплексное лечение.

В I триместре беременности идет формирование плаценты, происходит эмбриогенез, формирование сложных взаимоотношений организма матери и плода. Поэтому лечение следует проводить патогенетически обоснованно. Назначаемые лекарственные средства должны корректировать гормональные нарушения и иммунологические взаимоотношения между организмом матери и продуктом зачатия.

Для лечения раннего самопроизвольного выкидыша достаточно широко используется как симптоматическая (полу/постельный режим, физический и сексуальный покой, психологическая поддержка) терапия, так и назначение седативных средств, спазмолитиков, витаминотерапии, гормональных препаратов [7]. В качестве седативных средств применяются: отвар пустырника, валерианы, Магне-В6 в соответствии с инструкцией. Спазмолитическая терапия проводится с назначением свечей с папаверином гидрохлоридом интравагинально по 0,02 г 3–4 раза в сутки; но-шпы по 0,04 г 3 раза в сутки, а в случае выраженных болей по 2 мл внутримышечно 2–3 раза в сутки (желательно назначать только в первом триместре беременности); метацина по 0,002 г 3–4 раза в сутки или 0,1% 1,0 мл внутримышечно 1–2 раза в сутки.

В настоящее время очень осторожно применяют эстрогены, которые показаны только в случае подтвержденной гипозестрогении на ранних сроках беременности, но к 9–10 неделям должны быть полностью отменены. Используют Эстрожель 0,75–1,5 мг 1 раз в сутки трансдермально, эстрофем (прогинова) по 1/4 таблетки, дозу можно увеличить кратковременно до 2 мг.

При наличии недостаточности функции желтого тела предпочтение отдается хорионическому гонадотропину (ХГ), поскольку он после 8 недель беременности стимулирует синтез эндогенного прогестерона желтым телом и трофобластом. Дополнительно оказывается прямое стимулирующее

действие ХГ на процесс имплантации плодного яйца, а также усиливается выработка релаксина – гормона, необходимого для роста и расслабления матки. Таким образом, ХГ оказывает комплексное воздействие на различные звенья процесса сохранения беременности.

С целью сохранения беременности в течение первых 20 недель целесообразно и эффективно назначение прогестеронов. В первой половине беременности можно вводить препарат 17–ОПК внутримышечно 1 раз в неделю. При беременности предпочтительным является применение прогестерона в микронизированном виде в форме капсул для энтерального и вагинального введения (Утрожестан) или же кристаллического прогестерона в виде масляного раствора для внутримышечных инъекций. При интравагинальном способе введения препарата быстро достигается оптимальная концентрация прогестерона в эндометрии и при этом пути не может быть передозировки в плане системного воздействия на организм, что связано с его особенностями всасывания и биодоступности [8]. При угрожающем аборте на фоне недостаточности прогестерона применяется с момента установления беременности по 2–4 капсулы (1 капсула содержит 100 мг) ежедневно в два приема до 12–16 недель беременности, при необходимости терапия может быть продолжена до 20 недель. При пероральном пути применения Утрожестан оказывает анксиолитическое действие, обеспечивая спокойствие и уменьшая агрессивность. Этот легкий седативный эффект достигается при пероральном приеме Утрожестана в дозе 200 мг в вечерние часы. Кроме этого у Утрожестана имеется токолитический эффект, который максимально достигается при пероральном пути введения в суточной дозе 200–400 мг. У пациентов, плохо переносящих β -миметики и антипростагландины или имеющих противопоказания к их применению, в поздние сроки беременности значим токолитический эффект микронизированного прогестерона (Утрожестан). В этом случае токолиз утрожестаном можно проводить в следующем режиме: первые сутки – однократно 400 мг (4 капсулы), после этого по 1 капсуле (100 мг) каждые 4 часа; вторые сутки – по 1 капсуле (100 мг) каждые 6 часов; третьи сутки – по 1 капсуле (100 мг) каждые 8 часов. Затем доза снижается на поддерживающую 200 мг/сутки до полной нормализации маточного тонуса. В отечественном акушерстве используются прогестины, к которым относят микронизированный прогестерон и дидрогестерон (дюфастон), являющиеся синтезированными стероидами.

Наиболее патогенетически обоснованный метод лечения самопроизвольного прерывания беременности – назначение β -адреномиметиков (токолитиков) с 16 недель беременности. Токолитики, воздействуя на β -адренорецепторы, приводят к снижению тонуса и сократительной активности миометрии. Наиболее современным препаратом этой группы является гинипрал. В зависимости от степени выраженности клинических проявлений самопроизвольного прерывания беременности возможно как парентеральное, так и перо-

ральное назначение токолитиков. Гинипрал, как правило, назначают в таблетированной форме в дозе 1–2 г/сутки. Возможно одновременное назначение недигидроперидиновых блокаторов кальциевых каналов для минимизации положительного хронотропного эффекта β -адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему матери, клинически проявляющегося тахикардией (например, изоптина по 0,04 г 3–4 раза в день). Терапия гинипралом продолжается до 36–37 недель беременности.

Кровянистые выделения на ранних сроках связаны с повышением тонуса миометрия, небольшими участками отслойки хориона или плаценты по данным УЗИ, требуют стационарного лечения и проведения выше упомянутого комплексного лечения с применением гемостатических средств под контролем состояния системы свертывания крови: викасол по 0,015 г 3 раза в день 3 дня; дицинон 0,25 г 3 раза в день 3 дня или по 2 мл (250 мг) 2 раза в день внутримышечно.

В качестве комплексной терапии угрожающего позднего самопроизвольного выкидыша возможно парентеральное применение сульфата магния, нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирин, индометацин и т. д.) и недигидроперидиновых блокаторов кальциевых каналов (верапамил, финоптин, изоптин). Механизм действия сульфата магния для коррекции повышенного тонуса миометрия связан с тем, что ионы магния конкурируют с ионами кальция при проникновении внутрь гладкомышечных клеток миометрия и блокируют образование актино-миозиновых комплексов, предотвращая, таким образом, сокращение миофибрилл миометрия. Блокаторы кальциевых каналов назначают в связи с подавляющим воздействием недостатка ионов кальция на механо-химическую реакцию цитоплазматических белков гладкомышечных клеток миометрия. Основанием для включения в комплексную терапию поздних самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов нестероидных противовоспалительных средств является современное представление об их роли в блокаде синтеза эндогенных простагландинов, которые, как известно, усиливают тонус и сократительную активность миометрия [9].

По некоторым данным повышение частоты преждевременного прерывания беременности во II и III триместрах связано с бактериальным вагинозом [5]. Одним из современных методов терапии бактериального вагиноза у беременных является применение препарата «Гексикон» по 1 свече 2 раза в день в течение 10 дней, Полижинакса по 1 капсуле в день в течение 12 дней, которые снижают рН влагалища, подавляют рост и жизнедеятельность условно-патогенных микроорганизмов и способствуют росту собственных нормальных лактобактерий. Эти препараты не имеют ограничений, обусловленных сроком беременности. Лечение возможно препаратом далацин (клиндамицин) – вагинальный крем 2% в течение 7 дней. После курса далацина обязательным этапом является применение зубитиков (например, ацилакт в свечах или лактобактерин в таблетках вагинально 10 дней).

Прегавивидарная подготовка при невынашивании беременности включает систему мероприятий, проводимых врачом женской консультации, акушерского и гинекологического стационаров. Профилактические мероприятия проводят вне и во время беременности. Всех женщин после самопроизвольного аборта и преждевременных родов берут на диспансерное наблюдение, включающее специальное обследование (целенаправленный сбор анамнеза, выяснение особенностей менструальной функции по тестам функциональной диагностики, гистеросальпингография, ультразвуковое сканирование, по показаниям бактериологическое, вирусологическое, иммунологическое и генетическое исследование) и лечение выявленных отклонений. Во время беременности выделяют группу риска по невынашиванию, намечают сроки и способы лечебно-профилактических мероприятий, санации очагов инфекции, трудоустройство, создание оптимальных условий для развития беременности. Всех беременных с самопроизвольными выкидышами в анамнезе госпитализируют для обследования и лечения до проявления клинических признаков угрозы прерывания (за 2 нед. до сроков предшествующих выкидышей).

Для прегавивидарной подготовки женщин при недостаточности лютеиновой фазы и снижении уровня половых гормонов может быть использована циклическая гормональная терапия. В первую фазу цикла назначаются эстрогены: эстрогель (1 раз в день на кожу живота, поясничной области, плеч или предплечий, площадь нанесения должна быть не менее площади 2 ладоней; доза определяется индивидуально и зависит от общей продукции эстрогенов), прогинова или эстрофем (в дозе 2–4 г с 5-го по 18-й день цикла, а при недостаточном росте эндометрия – до 25-го дня), во вторую фазу – прогестины: утрожестан (по 200–300 мг/сут. внутрь или перорально во II фазу на 10–14 дней), прогестерон, дюфастон (по 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день цикла). Можно проводить подготовку к беременности назначением эстроген-гестагенных комбинаций в циклическом режиме или только гестагенов во II фазу на 2–3 цикла. Доза назначенных прогестагенов не нарушает процесса овуляции, при приеме препарата возможно наступление беременности, прерывать которую нет необходимости.

При поражении рецепторного аппарата эндометрия необходимо сочетание гормональной терапии в малых дозах с немедикаментозными методами лечения: иглорефлексотерапия, электрофорез с медью (Си) № 15 с 5-го дня цикла, лазерная терапия, КВЧ-воздействие, гипербарическая оксигенация и др. Повышению чувствительности рецепторов эндометрия способствуют препараты интерферона (генферон, кипферон, виферон) в суточной дозе 1 000 000 ЕД 10–12 дней во вторую фазу менструального цикла в течение 3 циклов.

Прегавивидарная подготовка пациенток с гиперандрогенией надпочечникового генеза включает: дексаметазон по 0,125–0,5 мг/сутки или метипред по 2–4 мг под контролем 17-ОНР, ДГЭА-С в плазме крови или 17-КС в моче до норма-

лизации менструальной функции; метаболическую терапию или витамины с повышенной дозой фолиевой кислоты; возможен прием контрацептивов с антиандрогенным эффектом – Ярина, Джес, Диана-35 в течение 2–3 циклов.

При прегавивидарной подготовке пациенток с гиперандрогенией яичникового генеза необходимо проводить снижение веса (диета, физические упражнения) с назначением гестагенов во II фазу цикла: утрожестан 100 мг 2 раза в день, дюфастона 10 мг 2 раза в день, с 16-го дня цикла 10 дней в течение 2–3 циклов под контролем базальной температуры; дексаметазона 0,5 мг/сутки до нормализации 17-КС в моче или Т в плазме крови. Возможен прием препарата «Диана-35» с верошпироном по 100 мг/сутки в I фазу цикла. При отсутствии эффекта от стимуляции рекомендовано применение прямых стимуляторов овуляции после предварительной десенсибилизации гипоталамо-гипофизарной области или оперативное лечение. Временное восстановление овуляторных циклов после оперативного лечения и дает ановуляцию к концу года.

При прегавивидарной подготовке пациенток с гиперандрогенией смешанного генеза необходимо обратить внимание на нормализацию углеводного и липидного обмена (диета, разгрузочные дни, физические упражнения); прием седативных средств (перитол, дефенин, рудотель); иглорефлексотерапию; комплексную метаболическую терапию (для снижения иммуносупрессии дексаметазона, профилактики обострения вирусной инфекции); возможен прием контрацептивов Ярина, Джес, Диана-35 в сочетании при лечении гирсутизма. При нормальных уровнях углеводного и липидного обмена применяются гестагены во II фазу цикла на фоне приема дексаметазона 0,5 мг/сутки, затем стимуляция овуляции клостилбегидом. При повышенном уровне пролактина в схему стимуляции овуляции включают парлодел 2,5 мг 2 раза/день на 10–14-й дни цикла, но не более 3 циклов. При отсутствии эффекта – оперативное лечение поликистозных яичников.

Прегавивидарная подготовка женщин с гиперпролактинемией проводится парлоделом, бромэргонном, норпролактом, достинексом в индивидуально подобранных дозах до нормализации пролактина в крови.

У пациенток с инфекционным генезом невынашивания прегавивидарная подготовка начинается с общеукрепляющей и метаболической терапией, а также с проведения курсов антибиотикотерапии с учетом чувствительности флоры к антибиотикам, начиная с 1-го дня цикла (макролиды, тетрациклины, фторхинолоны, цефалоспорины). В следующем цикле проводится повторное исследование и при необходимости курс лечения повторяется. В случае недостаточности лютеиновой фазы параллельно проводятся курсы циклической гормональной терапии.

При хроническом вирусоносительстве (ВПГ и ЦМВИ) рекомендуется до беременности восстановить измененные иммунные нарушения. Проводятся курсы метаболической терапии, назначаются иммуномодуляторы: Лавомакс по 125 мг в сутки в течение 10 дней, Панавир по 1–2 таблетки 3 раза

в сутки, Т-активин, Тимоген, Алпизарин и др. Для ВПГ существует специфическое лечение, проводимое при выраженных клинических проявлениях и частых реактивациях: Ацикловир или Завиракс (и ряд других противовирусных препаратов), после завершения терапии – вакцинация противогерпетической вакциной.

Прегравидарная подготовка при аутоиммунных нарушениях заключается в подборе антиагрегантов и/или антикоагулянтов индивидуально. У женщин с АФС количество беременностей с благополучным исходом без фармакологического вмешательства не превышает 10%, а в случае применения низких доз аспирина – около 40% и отмечается значительное увеличение благополучных исходов в случае комбинации низких доз аспирина и НМГ – в 70% беременностей. Широко используются препараты, улучшающие микроциркуляцию – Флебодиа 600 по 1 таблетке в сутки в течение месяца. При гиперфункции тромбоцитов – курантил, трентал, аспирин в индивидуально подобранных дозах, до нормализации показателей агрегации тромбоцитов. Глюкокортикоиды назначают через 2–3 дня после овуляции в предполагаемом фертильном цикле. В случае наступления беременности на 2–3-й неделе проводится оценка гемостаза, активности волчаночного антикоагулянта и уточняются дозы антиагрегантов и глюкокортикоидов. При гиперкоагуляции можно использовать фраксипарин (фрагмин, клексан) в дозе 0,3 мл в сутки или гепарин в дозе от 7,5 до 20 тыс. ЕД в сутки с 5-й по 15-й день цикла, в котором разрешается беременность. Одним из определяющих факторов в применении низкомолекулярных гепаринов в акушерстве является отсутствие тератогенного и эмбриотоксического эффектов, поскольку они не проникают через плаценту. В нашей стране наиболее часто используются далтепарин натрий (фрагмин), надропарин кальций (фраксипарин), эноксапарин натрий (клексан). Они назначаются в профилактических дозах в течение всей беременности и после родов в течение 2–3 месяцев, так как это время наибольшего риска развития тромбоза эмболии.

Для профилактики инфекционных осложнений применяют метаболические комплексы, растительные адаптогены (эхинацея, элеутерококк, женьшень и др.), препараты системной энзимотерапии (вобэнзим, флогэнзим), иммуноглобулин, индукторы интерферона.

У женщин с пороками развития матки и ИЦН прегравидарная подготовка проводится с учетом анамнеза и вида порока. Подготовка к беременности складывается из проведения антибактериальной или противовирусной терапии, применения иммуномодуляторов. Нормализация II фазы цикла осуществляется с помощью циклической гормональной терапии в сочетании с физиолечением (электрофорез Си и др.). Если консервативные методы подготовки к беременности не дают должного результата, то прибегают к оперативному лечению.

В последние годы во многих странах мира получила широкое распространение периконцепционная профилактика при планировании беременности, если предыдущие беременности оказались неблагополучными. Цель такой профилактики состоит в обеспечении оптимальных условий для созревания яйцеклетки, ее имплантации и раннего развития плода. Периконцепционная профилактика до и после зачатия включает в себя систему мероприятий, направленных на устранение некоторых факторов риска врожденных дефектов развития и в широком смысле на улучшение состояния здоровья будущих родителей.

На первом этапе проводится медико-генетическое консультирование, определяются показания и возможная эффективность периконцепционных мероприятий. Суть всех мероприятий заключается в санации хронических очагов инфекции и оптимизации соматического здоровья будущих супругов.

На втором этапе существенное место в подготовке супругов к зачатию занимает «периконцепционное лечение». На этом этапе назначается обоим супругам комплекс витаминов с микроэлементами, фолиевая кислота в дозе 4 мг в сутки, сбалансированное питание, обогащенное продуктами с повышенным содержанием фолиевой кислоты (шпинат, бобы, помидоры, печень и почки). Такое «лечение» проводится за 2–3 месяца до предполагаемого зачатия обоим супругами и 2–3 месяца после зачатия – беременной женщине. Периконцепционное лечение наиболее эффективно в профилактике ВПР, привычных спонтанных аборт и других состояний. Наибольшая эффективность показана при дефектах нервной трубки, при орофациальных расщелинах, врожденных пороках сердца, редукционных пороках конечностей, дефектах мочевого тракта, множественных ВПР и многих других состояниях. Эффективность периконцепционной профилактики в разных странах составляет от 60% до 100%, при пороках сердца – 30–40% и при пороках конечностей от 36 до 80%. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. СПб. 2002. С. 57.
2. Подзолкова Н.М., Истратов В.Г., Золотухина Т.В. и др. Клинические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003. № 2. С. 40–44.
3. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2007. № 1. С. 81–95.
4. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2004. № 53 (1). С. 37–41.
5. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю. Невынашивание беременности. М. 2010. С. 48.
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М. 2005. С. 304.
7. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. № 2. С. 62–64.
8. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Миронов А.В. Прогнозы лечения невынашивания беременности в I триместре прогестагенами. Гинекология. 2006. № 8. С. 4.
9. Тихомиров А.Л. Прогестерон-дефицитные нозологии и их коррекция. Научно-практическая монография. М. 2009. С. 15.