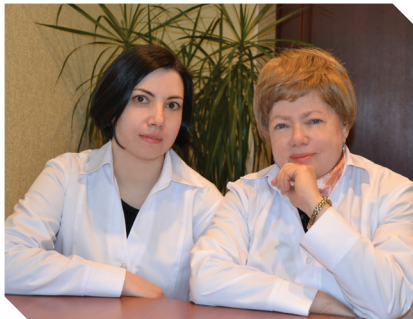


ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



Ю.А. ДУБОССАРСКАЯ

д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

ORCID: 0000-0002-4040-227X

З.М. ДУБОССАРСКАЯ

д. мед. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

ORCID: 0000-0002-9271-7601

Контакты:

Дубоссарская Юлианна Александровна
Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО
49100, Днепр, Вернадского, 9
тел. +38 (0562) 68 52 62
e-mail perinat.dma@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности – актуальная проблема современного акушерства, включающая самопроизвольные аборт и преждевременные роды. Ранние самопроизвольные аборт, проявляющиеся кровотечением из половых путей и болями в нижних отделах живота при маточной беременности в сроке от зачатия до 11 недель + 6 дней, являются спорадическими и происходят в 15–25% случаев всех клинически подтвержденных беременностей [1]. Примерно 80% выкидышей случается в течение первого триместра беременности, из них 50–70% обусловлены хромосомными аномалиями плода [1, 2].

Наиболее распространенными и значимыми факторами риска ранних потерь беременности считаются: возраст матери при зачатии и количество предшествующих выкидышей [3–5]. Частота клинически подтвержденных самопроизвольных абортов у женщин различных возрастных групп резко возрастает от 9–11% в возрасте 20–29 лет до 75% в возрасте старше 45 лет [4]. Повышение риска выкидыша у женщин позднего репродуктивного возраста связано с увеличением хромосомных аномалий плода, вероятно, в результате ухудшения качества ооцитов, а также со снижением функции яичников. Отцовский возраст также является фактором риска, при этом риск самопроизвольного аборта является самым высоким в парах, в которых при зачатии возраст женщины превышает 35 лет, а мужчины – 40 лет [5]. Риск выкидыша также прогрессивно увеличивается после каждой последующей потери беременности,

составляя соответственно 5–13% при первой беременности, 14–21% – после первого выкидыша, 24–29% – после второго прерывания беременности и 31–45% – после третьего [6].

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) определяется двумя или более неудачными клиническими беременностями подряд и встречается у 1–3% супружеских пар [1, 2]. ПНБ обусловлено хромосомными аномалиями, анатомическими факторами, в том числе истмико-цервикальной недостаточностью, антифосфолипидным синдромом и наследственными тромбофилиями, иммунными, эндокринными и инфекционными причинами [1, 2]. ПНБ обычно повторяется на аналогичном сроке гестации при последующих беременностях [3]. Частыми причинами ПНБ являются эндокринопатии, в том числе сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), однако в 50% случаев после полного клинико-лабораторного обследования этиология ПНБ остается невыясненной [1, 3].

НЛФ была впервые описана в 1949 году как патологическое состояние, при котором уровень эндогенного прогестерона не является достаточным для поддержания функционального секреторного эндометрия, успешной имплантации и роста эмбриона. Споры относительно клинической значимости НЛФ обусловлены отсутствием надежного теста для диагностики этого расстройства, которое взаимосвязано с бесплодием, ранними абортами, предменструальным синдромом, ожирением, эндометриозом, дисфункцией щитовидной железы, гиперпролактинемией и другими патологиями [7]. Одним из распространенных методов, используемых для диагностики НЛФ,

является измерение уровня сывороточного прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла. Однако этот гормон секретируется в виде импульсов, которые отражают импульсы лютеинизирующего гормона, поэтому уровни прогестерона могут колебаться восьмикратно в течение 90 минут [7]. Кроме этого, следует учитывать недостаточную корреляцию между уровнем прогестерона в сыворотке крови и в эндометрии, а также изменение функции желтого тела в различных менструальных циклах. Таким образом, уровень прогестерона в сыворотке крови не является диагностическим критерием для оценки НЛФ [3, 7]. Однако после того как беременность подтверждена, динамическое определение уровня хорионического гонадотропина человека совместно с уровнем прогестерона при угрожающем аборте является биохимическим критерием для благоприятного или неблагоприятного прогноза беременности [2].

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Целью данного обзора является обобщение опубликованных исследований, посвященных клиническим аспектам применения вагинального прогестерона у женщин с угрожающим выкидышем и ПНБ.

Ведущая роль прогестерона, определяющая его в качестве основного «гормона беременности», реализуется благодаря различным механизмам. Прогестерон обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия и успешную имплантацию эмбриона, участвует в модуляции иммунного ответа со стороны организма матери путем стимулирования лимфоцитов к синтезу прогестерон-индуцированного блокирующего фактора; обеспечивает рост, развитие и васкуляризацию матки, а также снижает сократительную активность миометрия [9]. При угрожающем аборте показаниями для применения препаратов прогестерона являются: ПНБ, НЛФ, вылеченное бесплодие и беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий [2].

Микронизированный прогестерон (препарат Утрожестан®), по химической структуре полностью идентичный молекуле эндогенного прогестерона, в организме превращается в активные метаболиты, обуславливающие наряду с гестагенным эффектом анксиолитическое, токолитическое, антиальдостероновое и антиандрогенное действие. Кроме того, метаболит прогестерона 5-α-прегнанолен

обеспечивает нейропротективное действие и половую дифференцировку мозга плода.

В последние годы опубликованы систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих применение вагинального прогестерона с плацебо или отсутствием лечения для профилактики преждевременных родов и улучшения неонатальных исходов при одноплодной беременности и короткой шейке матки [8]. Однако доказательная база использования гестагенов при угрожающем выкидыше и ПНБ все еще остается недостаточной [9].

Н.А. Wahabi и соавторы провели мета-анализ с целью определения эффективности и безопасности гестагенов в лечении угрожающего выкидыша [9, 10]. Критериями отбора были рандомизированные или квази-рандомизированные контролируемые исследования, которые сравнивали применение различных гестагенов (вагинального прогестерона или дидрогестерона) с плацебо при угрожающем выкидыше, если жизнеспособность эмбриона или плода подтверждалась до начала лечения (табл.).

В указанный мета-анализ вошли 4 исследования, общее количество участниц составило 421. В трех исследованиях критериям включения соответствовали все пациентки, из четвертого была взята только одна соответствующая критериям подгруппа участниц. Полученные данные свидетельствуют о снижении частоты спонтанного выкидыша при использовании прогестагенов по сравнению с плацебо – относительный риск (ОР) составил 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,35–0,79. Не было выявлено увеличения частоты дородовых кровотечений (ОР 0,76; 95% ДИ 0,30–1,94) или гипертензивных нарушений при беременности (ОР 1,00; 95% ДИ 0,54–1,88). Частота врожденных аномалий плода не отличалась между новорожденными от матерей, которые получали или не получали прогестагены (ОР 0,70; 95% ДИ 0,10–4,82).

Результаты мета-анализа подтвердили, что использование гестагенов является эффективным при лечении угрожающего выкидыша без повышения частоты возникновения врожденных аномалий плода. Однако обращает на себя внимание факт объединения данных по различным гестагенам (препараты прогестерона: вагинальные суппозитории 25 мг и гель 90 мг; дидрогестерон) независимо от дозы, продолжительности и способа применения. Прове-

Таблица. Исследования эффективности и безопасности гестагенов в лечении угрожающего выкидыша [10]

Критерии	Gerhard, 1987	Palagiano, 2004	El-Zibdeh, 2009	Pandian, 2009
Дизайн исследования	Двойное слепое	Двойное слепое	Двойное слепое	Открытое со слепой оценкой
Способ рандомизации	Не описан	Не описан	По дням недели	В конвертах
Размер выборки, n	64 (в мета-анализ включено 34)	50	146	191
Гестационный возраст при включении	1 триместр беременности	6–12 недель беременности	5–8 недель беременности	5–16 недель беременности
Исследуемый препарат и дозы	Вагинальный прогестерон – суппозитории 25 мг в день или плацебо до остановки кровотечения + 14 дней	Вагинальный прогестерон – гель 90 мг 1 раз в день или плацебо в течение 5 дней, наблюдение 60 дней	Дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день <i>per os</i> (n = 86) или плацебо (n = 60) до остановки кровотечения + 7 дней	Дидрогестерон 40 мг, затем по 10 мг 2 раза в день <i>per os</i> (n = 96) или плацебо (n = 95) до 16 недель гестации
Оцениваемые конечные точки	Выкидыш Преждевременные роды Вес плода при рождении	Выкидыш Болевой синдром Частота схваток Кровопотеря	Выкидыш Преждевременные роды Врожденные пороки развития у плода Дородовое кровотечение Преэклампсия	Выкидыш Преждевременные роды Врожденные пороки развития у плода Дородовое кровотечение Преэклампсия

денная работа была лимитирована небольшим числом исследований (4), их низким методологическим качеством и небольшим количеством участниц (421), что ограничивает мощность мета-анализа [10] и, следовательно, его выводы.

Для оценки влияния вагинального прогестерона в I триместре беременности на частоту живорождения и выживания новорожденных у женщин с ПНБ неясного генеза в анамнезе в 2010–2013 гг. было проведено международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PROMISE (Progesterone in Recurrent Miscarriages) в Великобритании (36 центров) и в Нидерландах (9 центров) [11]. В исследование включались пациентки в возрасте 18–39 лет с 3 и более выкидышами в I триместре беременности в анамнезе, у которых в результате тщательного обследования были исключены известные причины невынашивания (эндокринопатии, антифосфолипидный синдром и др.). Из 1 568 пациенток после информированного согласия отобрали 836 женщин с ПНБ неясного генеза в анамнезе. Беременных распределили методом рандомизации в режиме онлайн. Проведено сравнение результатов лечения вагинальным микроинформированным прогестероном в виде капсул (препарат Утрожестан®) по 400 мг 2 раза в день (404 женщины) и плацебо 2 раза в день (432 женщины). Исходные данные (возраст, индекс массы тела, этническая принадлежность матери, статус курения и паритет) участниц были сопоставимы в обеих группах. Терапию начинали после положительного теста мочи на беременность (и не позднее 6 недель беременности) и продолжали только до 12 недель гестации (или прекращали раньше, если беременность прерывалась до 12 недель).

Основными критериями оценки считали рождение живого плода в сроке после 24 недель беременности (первичный результат); клиническую беременность в сроке 6–8 недель; пролонгирование беременности до 12 недель; выкидыш; срок беременности при родоразрешении; неонатальную выживаемость до 28 дней жизни; врожденные аномалии плода (вторичный результат). Оценка первичных результатов была выполнена у 98,8% пациенток (всего у 826 женщин из 836, в том числе у 398 женщин в группе прогестерона и 428 женщин в группе плацебо). Установлено, что частота родившихся живыми детей в группе прогестерона составила 65,8% (262 из 398 женщин), в группе плацебо – 63,3% (271 из 428 женщин) (ОР 1,04; 95% ДИ 0,94–1,15; $p = 0,45$, различие 2,5%; 95% ДИ -4,0–9,0). Не выявлено значимых различий между группами для любого из вторичных результатов и частоты побочных эффектов.

Важным аспектом для практического врача является безопасность применения препаратов прогестерона для будущего ребенка, особенно в I триместре беременности. В исследовании PROMISE врожденные аномалии плода наблюдались у 3,5% новорожденных, в том числе у 8 из 266 детей (3,0%) в группе прогестерона и у 11 из 276 детей (4,0%) в группе плацебо (ОР 0,75; 95% ДИ 0,31–1,85; $p = 0,54$). Врожденные урогенитальные аномалии были отмечены у 1 новорожденного в каждой группе (гипоспадия в группе прогестерона и киста мочевого пузыря в группе плацебо), что составило по 0,4% (ОР 1,04; 95% ДИ 0,07–16,50; $p = 0,98$). Таким образом, авторы исследования не обнаружили уве-

личения риска врожденных аномалий плода у женщин, получавших вагинальный прогестерон (Утрожестан®) в дозе 800 мг в сутки, по сравнению с плацебо.

Необходимо отметить, что исследование PROMISE не оценивало эффективность лечения другими препаратами прогестерона или терапию, инициированную в лютеиновую фазу менструального цикла.

Авторы этого исследования не получили данных, что терапия прогестероном в I триместре беременности улучшает исходы у женщин с ПНБ неясного генеза. Однако, по мнению экспертов [12], исследование PROMISE продемонстрировало, что инициированная после 5–6 недель беременности терапия прогестероном при ПНБ неясного генеза является запоздалой. Средний гестационный возраст при выкидышах у пациенток, выбывших из исследования PROMISE, составил 7,3 недели (межквартильный диапазон от 6,0 до 8,7) в группе прогестерона и 7,1 недели (межквартильный диапазон от 6,0 до 8,5) в группе плацебо (ОР 0,0; 95% ДИ -0,6–0,4; $p = 0,87$) [11]. Для успешной имплантации эмбриона и улучшения исхода беременности оправданным должно быть начало терапии вагинальным прогестероном, начиная с этапа прегравидарной подготовки в лютеиновую фазу цикла, а также пролонгация гормонального лечения после 12 недель беременности по показаниям, о чем свидетельствует многолетний позитивный опыт применения вагинального прогестерона в циклах вспомогательных репродуктивных технологий [7].

ВЫВОДЫ

Таким образом, PROMISE [11] является первым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, в котором в качестве конечной точки использовался показатель частоты живорождения, в то время как в предыдущих публикациях [9, 13] применялся относительный риск невынашивания беременности. Тем не менее, существенные ограничения мета-анализа H.A. Wahabi с коллегами и исследования PROMISE не позволяют адекватно оценить потенциальное снижение риска невынашивания беременности при применении прогестерона. Проведение многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PRISM (Progesterone In Spontaneous Miscarriage) с участием 4 150 женщин для оценки эффективности прогестерона в снижении частоты выкидышей у пациенток с угрожающим абортom в 47 больницах Великобритании, результаты которого ожидаются в 2018 году, позволяет надеяться на получение объективных данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion." *Fertil Steril* 98.5 (2012): 1103–11. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048
2. Клінічний протокол із акушерської допомоги «Невиношування вагітності». Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 624 від 03.11.2008. *Clinical protocol for obstetric care "Miscarriage"*. Order of the Ministry of Health of Ukraine № 624 from 03.11.2008.
3. Van Niekerk, E.C., Siebert, I., Kruger, T.F. "An evidence-based approach to recurrent pregnancy loss." *South African Journal of Obstetrics and Gynaecology* 19.3 (2013): 61–65.
4. Nybo Andersen, A.M. "Maternal age and fetal loss: Population based register linkage study." *BMJ* 320.7251 (2000): 1708–12.

5. De la Rochebrochard, E., Thonneau, P. "Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage: Results of a multicentre European study." *Hum Reprod* 17.6 (2002): 1649–56.
6. Stirrat, G.M. "Recurrent miscarriage." *Lancet* 336.8716 (1990): 673–5.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion." *Fertil Steril* 103.4 (2015): 27–32.
8. Romero, R., Nicolaides, K.H., Conde-Agudelo, A., et al. "Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study." *Ultrasound Obstet Gynecol* (2016). DOI: 10.1002/uog.15953
9. Carp, H.J. "Progestogens in the prevention of miscarriage." *Horm Mol Biol Clin Investig* (2015). DOI: 10.1515/hmbci-2015-0058
10. Wahabi, H.A., Abed Althagafi, N.F., Elawad, M. "Progestogen for treating threatened miscarriage (Review)." *Cochrane Database Syst Rev* 12 (2011): CD005943. DOI: 10.1002/14651858.CD005943.pub4
11. Coomarasamy, A., Williams, H., Truchanowicz, E., et al. "A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages." *N Engl J Med* 373 (2015): 2141–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1504927
12. Carpentier, P.A., Stanford, J.B., Boyle, P.C. "Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages." *N Engl J Med* 374 (2016): 894. DOI: 10.1056/NEJMc1600491
13. Haas, D.M., Ramsey, P.S. "Progestogen for preventing miscarriage." *Cochrane Database Syst Rev* 10 (2013): CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub3. Review. □

ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ: ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ю.А. Дубоссарская, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
З.М. Дубоссарская, д. мед. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Привычное невынашивание беременности определяется двумя или более неудачными клиническими беременностями подряд и встречается у 1–3% супружеских пар. Оно обусловлено хромосомными аномалиями, анатомическими факторами, в том числе истмико-цервикальной недостаточностью, антифосфолипидным синдромом и наследственными тромбофилиями, иммунными, эндокринными и инфекционными причинами.

Целью данного обзора является обобщение опубликованных исследований, посвященных клиническим аспектам применения вагинального прогестерона у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием беременности.

При угрожающем аборте показаниями для применения препаратов прогестерона являются: привычное невынашивание беременности, недостаточность лютеиновой фазы, вылеченное бесплодие и беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий. Приведены сведения, что в связи с импульсной секрецией гормона уровень прогестерона в сыворотке крови не является диагностическим критерием для оценки недостаточности лютеиновой фазы.

В последние годы опубликованы систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих применение вагинального прогестерона с плацебо или отсутствием лечения, для профилактики преждевременных родов и улучшения неонатальных исходов при одноплодной беременности и короткой шейке матки. Но доказательная база использования гестагенов при угрожающем выкидыше и привычном невынашивании беременности все еще остается недостаточной.

Результаты мета-анализа H.A. Wahabi и соавторов, объединившего 4 исследования, подтвердили, что использование гестагенов является эффективным при лечении угрожающего выкидыша без повышения частоты возникновения врожденных аномалий плода. Вместе с тем в этом мета-анализе были объединены данные по различным гестагенам (прогестерон, дидрогестерон) независимо от дозы, продолжительности и способа применения.

Описаны существенные ограничения рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PROMISE, которые не позволяют адекватно оценить потенциальное снижение риска невынашивания беременности при применении прогестерона.

Проведение рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PRISM с участием 4 150 женщин для оценки эффективности прогестерона в снижении частоты выкидышей у пациенток с угрожающим абортом, результаты которого ожидаются в 2018 году, позволяет надеяться на получение объективных данных.

Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, угрожающий аборт, привычное невынашивание беременности, вагинальный прогестерон.

ЗАСТОСУВАННЯ МІКРОНІЗОВАНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ: ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Ю.О. Дубоссарська, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
З.М. Дубоссарська, д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Звичне невиношування вагітності визначається двома або більше невдалими клінічними вагітностями поспіль і зустрічається у 1–3% подружніх пар. Воно обумовлене хромосомними аномаліями, анатомічними факторами, в тому числі істміко-цервикальною недостатністю, антифосфоліпідним синдромом і спадковими тромбофіліями, імунними, ендокринними й інфекційними причинами.

Метою даного огляду є узагальнення опублікованих досліджень, присвячених клінічним аспектам застосування вагінального прогестерону в жінок із загрозовим викиднем і звичним невиношуванням вагітності.

При загрозовому аборті показаннями для застосування препаратів прогестерону є: звичне невиношування вагітності, недостатність лютеїнової фази, вилікуване безпліддя і вагітність, що настала в результаті допоміжних репродуктивних технологій. Наведено відомості, що в зв'язку з імпульсною секрецією гормону рівень прогестерону в сироватці крові не є діагностичним критерієм для оцінки недостатності лютеїнової фази.

В останні роки опубліковані систематичний огляд і мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнюють застосування вагінального прогестерону з плацебо або відсутністю лікування для профілактики передчасних пологів і поліпшення неонатальних результатів при одноплідній вагітності та короткій шийці матки. Але доказова база використання гестагенів при загрозовому викидні та звичному невиношуванні вагітності все ще залишається недостатньою.

Результати мета-аналізу H.A. Wahabi і співавторів, який об'єднав 4 дослідження, підтвердили, що використання гестагенів є ефективним при лікуванні загрозового викидні без підвищення частоти виникнення вроджених аномалій плода. Водночас у цьому мета-аналізі були об'єднані дані за різними гестагенами (прогестерон, дидрогестерон) незалежно від дози, тривалості та способу застосування.

Описано суттєві обмеження рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження PROMISE, які не дозволяють адекватно оцінити потенційне зниження ризику невиношування вагітності при застосуванні прогестерону.

Проведення рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження PRISM за участю 4 150 жінок для оцінки ефективності прогестерону в зниженні частоти викиднів у пацієнок із загрозовим аборт, результати якого очікуються 2018 року, дозволяє сподіватися на отримання об'єктивних даних.

Ключові слова: недостатність лютеїнової фази, загрозовий аборт, звичне невиношування вагітності, вагінальний прогестерон.

MICRONIZED PROGESTERONE USE FOR MISCARRIAGE: DISCUSSION QUESTIONS OF CLINICAL TRIALS

Y.O. Dubossarska, MD, professor, head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, FPE State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine"
Z.M. Dubossarska, MD, professor of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, FPE State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine"

Recurrent miscarriage is defined by two or more consecutive unsuccessful clinical pregnancies and occurs in 1–3% of couples. It is caused by a chromosomal abnormality, anatomical factors, including cervical incompetence, antiphospholipid syndrome and hereditary thrombophilia, immune, endocrine, and infectious causes.

The purpose of this review is to summarize published studies on the clinical aspects of the vaginal progesterone use in women with threatened miscarriage and recurrent miscarriage.

Indications for progesterone drugs use for the threatened abortion are: habitual miscarriage, luteal phase deficiency, pregnancy and infertility cured, which came as a result of assisted reproductive technology. It is intended that serum progesterone level is not a diagnostic criterion for evaluation of the luteal phase deficiency in connection with impulse hormone secretion.

A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials published in recent years comparing the use of vaginal progesterone to placebo or no treatment for the prevention of preterm birth and improve neonatal outcomes in singleton gestation and a short cervix. But the evidence is the progestogens use for the threatened miscarriage and recurrent miscarriage is still insufficient.

Results of a meta-analysis performed Wahabi H.A. et al. that united the 4 studies, have confirmed that progestogen is effective in the treatment of threatening miscarriage without an increase in the incidence of fetus congenital anomalies. However, data in this meta-analysis were combined various gestagens (progesterone, dydrogesterone), regardless of the dose, duration, and method of application.

Described the significant limitations of randomized placebo-controlled trial PROMISE, which do not adequately assess the potential reduction in risk of miscarriage during progesterone use. Conducting a large randomized double-blind placebo-controlled multi-centre trial PRISM involving 4150 women for study progesterone effectiveness in reducing miscarriage rates in women with early pregnancy bleeding, the results of which are expected in 2018, gives hope to receive objective data.

Keywords: luteal phase insufficiency, threatened miscarriage, recurrent miscarriage, vaginal progesterone.