

Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, А.А. АГАДЖАНОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ

ДИДРОГЕСТЕРОН В ЛЕЧЕНИИ УГРОЖАЮЩЕГО И ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША

В статье приведены результаты исследований, посвященные эффективности лечения гестагенами угрожающего и привычного выкидыша. Обобщены данные метаанализов, касающихся сравнительной оценки использования различных гестагенов во время беременности. Изложены рекомендации зарубежных обществ, занимающихся лечением репродуктивных нарушений и ведением ранних сроков беременности у женщин с угрожающим и привычным выкидышем.

Ключевые слова: привычный выкидыш, угрожающий выкидыш, невынашивание беременности, гестагены, дидрогестерон, прогестерон, беременность.

N.K. TETRUASHVILI, A.A. AGADZHANOVA

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology V.I. of the Ministry of Health of Russia
DYDROGESTERONE IN THE TREATMENT OF THE THREATENED AND HABITUAL MISCARRIAGE

The article presents the findings of the studies evaluating the efficacy of gestagens in the treatment of the threatened and habitual miscarriage. It summarizes a number of meta-analysis related to the comparative evaluation of the use of various gestagens during pregnancy. The foreign societies' guidelines for the treatment of reproductive disorders and the management of early pregnancy in women with the threatened and habitual miscarriage are outlined.

Keywords: habitual miscarriage, threatened miscarriage, miscarriage, gestagens, dydrogesterone, progesterone, pregnancy.

Привычный выкидыш – дискуссионная проблема современного акушерства. Несмотря на продолжающиеся исследования, в данной области до сих пор остается нерешенным вопрос об эффективности и целесообразности использования медикаментозной терапии для пролонгирования беременности. Так, ведущими международными обществами акушеров-гинекологов Великобритании и США не регламентируется использование медикаментов у женщин с двумя потерями беременности [1, 2]. Однако намечающаяся тенденция планирования беременности в старшем репродуктивном возрасте, возрастающий процент бесплодия выкидышей с увеличением числа неудач побуждают исследователей к поиску новых подходов в ведении беременности у женщин с неоднократными потерями беременностей.

Исследования последних лет показали, что у женщин с привычным выкидышем после третьего эпизода потери беременности в течение последующих двух лет достоверно повышен риск возникновения вторичного бесплодия [3].

Для предотвращения дальнейших нарушений репродуктивной функции, большинство специалистов, занимающихся проблемой привычного выкидыша, рекомендуют начинать обследование и терапию уже после двух последовательных потерь беременности [3].

В 2017 году Европейское общество по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) опубликовало однозначные рекомендации, согласно которым дидрогестерон (Дюфастон) – единственный гестаген, который имеет доказательную базу и может быть назначен для сохране-

ния беременности с самых ранних сроков женщинам с привычным выкидышем [4]. Столь безапелляционное заявление было обосновано специалистами ESHRE целой серией исследований, согласно результатам которых дидрогестерон в 2,1 раза повышает шанс сохранить беременность при угрожающем выкидыше и в 2,4 раза снижает риск выкидыша по сравнению с плацебо, в то время как вагинальный биоидентичный прогестерон достоверного эффекта не оказывает [5–7]. Рекомендации ESHRE уже послужили основанием для пересмотра прогестеронотерапии в национальных клинических рекомендациях в ряде европейских стран (Германия, Австрия, Швейцария) [8].

Обращаясь к истории исследования воздействия гестагенов на беременность, можно отметить, что первые метаанализы носили противоречивый характер. Так, еще в 1989 году S. Daya, проанализировав результаты 3 различных исследований и обобщив данные за 20 лет при помощи метаанализа, пришел к выводу о статистически достоверной эффективности лечения прогестероном женщин с привычным выкидышем [9]. Проведенный позже анализ использования прогестерона для предотвращения выкидышей на ранних сроках не выявил достоверно значимых различий с/без назначения терапии гестагенами (данные Кокрановской библиотеки) [10]. При этом анализировались все случаи угрожающего выкидыша без учета возраста, паритета, наличия или отсутствия привычного выкидыша, всего обобщены данные 14 исследований на примере 1988 женщин. С точки зрения других исследователей, такие результаты получены в результате анализа

пациентов и со спорадическими, и с привычными выкидышами без учета причинных факторов, в таком аспекте назначение прогестерона не может быть эффективным [11]. Когда те же авторы Кокрановского обзора выделили подгруппу пациенток с привычным выкидышем (данные трех исследований), то было убедительно показано снижение частоты выкидышей при лечении прогестероном по сравнению с плацебо [10].

В 2017 году Европейское общество по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) опубликовало однозначные рекомендации, согласно которым дидрогестерон (Дюфастон) – единственный гестаген, который имеет доказательную базу и может быть назначен для сохранения беременности с самых ранних сроков женщинам с привычным выкидышем. Рекомендации ESHRE уже послужили основанием для пересмотра прогестероно-терапии в национальных клинических рекомендациях в ряде европейских стран (Германия, Австрия, Швейцария)

Понимание роли гормональных нарушений в патогенезе привычного выкидыша претерпело много изменений за последние десятилетия. Если ранее основными показаниями к гормональной терапии прогестероном были состояния, сопровождающиеся недостаточностью лютеиновой фазы, когда речь шла о восполнении гормонального дефицита [12, 13], то позднее множество публикаций свидетельствует о иммуномодулирующем воздействии прогестерона и его производных. Проведенные исследования показали, что прогестерон как непосредственно, так и опосредованно через систему регуляторных протеинов, наиболее изученным из которых является прогестерон индуцированный блокирующий фактор (PIBF), изменяет соотношения между Th1- и Th2-клетками, спектр продуцируемых цитокинов, подавляет киллерные реакции отторжения в эндометрии и децидуальной ткани, улучшает распознавание фетальных антигенов через систему HLA-G [14, 15].

Еще в 2005 году в своей обзорной статье С. J. Gruber обобщил различные экспериментальные и клинические данные о воздействии производного прогестерона (дидрогестерона) на регуляцию иммунных клеточных соотношений при привычных ранних потерях беременности [16]. Среди механизмов, подтвержденных в клеточных культурах и у экспериментальных животных, описаны снижение продукции Т-клетками провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферона- γ (ИФН- γ), повышение уровней интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-6, а также индукции синтеза антиотцовских антител. Иммуномодулирующее воздействие дидрогестерона, наряду с уже известными эффектами (снижение синтеза простагландинов, релаксация матки, улучшение кровотока), позднее дает осно-

вание для исследований в области его применения у женщин с привычными ранними выкидышами [17]. Так, K. Walch с соавт. в 2005 году была проведена работа по изучению эффективности назначения дидрогестерона в дозе 20 мг у женщин с привычным выкидышем неясного генеза после овуляции, до наступления беременности и в первом триместре [18]. Исследовались уровни провоспалительных и регуляторных цитокинов в крови и PIBF в моче. Была показана эффективность терапии у пациенток с привычным выкидышем по сравнению с контрольной группой без использования гестагенов, а также воздействие терапии на цитокиновый профиль с преобладанием протективных регуляторных цитокинов после лечения [19]. Однако серьезные детальные исследования были проведены в течение последних 7 лет, когда внимание ученых и клиницистов было обращено на проблему привычного выкидыша как на одно из проявлений нарушений фертильности. Стало понятным, что данная проблема находится на стыке предупреждения бесплодия и акушерских осложнений второго-третьего триместров.

В этой связи дидрогестерон широко применяется для прегравидарной подготовки и лечения бесплодия, обусловленного недостаточностью лютеиновой фазы при различных заболеваниях [20, 21]. В дозе 10–20 мг во второй фазе менструального цикла дидрогестерон способствует подготовке эндометрия к наступлению беременности, вызывая его полноценную секреторную трансформацию [22, 23]. Кроме этого, назначение дидрогестерона с 5-го по 25-й день цикла в дозе 20–30 мг позволяет уменьшить интенсивность симптомов эндометриоза, не подавляя овуляцию, повышая шансы пациентки забеременеть [24]. При наступлении беременности для поддержки лютеиновой фазы и предотвращения невынашивания прием препарата следует продолжать до 20-й недели беременности по 20 мг в день с последующим постепенным снижением дозы.

Дидрогестерон широко применяется для прегравидарной подготовки и лечения бесплодия, обусловленного недостаточностью лютеиновой фазы. При наступлении беременности для поддержки лютеиновой фазы и предотвращения невынашивания прием препарата следует продолжать до 20-й недели беременности по 20 мг в день с последующим постепенным снижением дозы

Возможно, описанные эффекты связаны именно с воздействием дидрогестерона на цитокиновый профиль, который является схожим у пациенток с привычным выкидышем и эндометриозом. Так, при наружном генитальном эндометриозе состав перитонеальной жидкости демонстрирует избыточность провоспалительных цитокинов при сниженном уровне регуляторных факторов. В этих условиях нормализация баланса цитокинов способствует восстановлению фертильности и предотвращению ранних потерь беременности.

Скрупулезный детальный анализ, проведенный профессором Н. Сагп (Израиль) в 2016 году, позволил прояснить эффективность воздействия препаратов прогестерона на ранних сроках беременности. Метаанализ выявил, что дидрогестерон в 2,1 раза повышает шанс сохранить беременность по сравнению со стандартной терапией, что свидетельствует о реальной эффективности лечения. Данные по микронизированному вагинальному прогестерону оказались статистически недостоверными для лечения угрожающего выкидыша [25].

В данный метаанализ были включены:

- 5 исследований по дидрогестерону с участием 660 пациенток, в которых сравнивали дидрогестерон со стандартным лечением,
- 2 исследования по микронизированному прогестерону (интравагинальное применение),
- 1 исследование по масляному раствору прогестерона

Оказалось, что отношение шансов демонстрирует сокращение числа выкидышей на фоне применения прогестагенов, причем применение дидрогестерона достоверно снижает риск выкидыша (ОР = 0,47; 95% ДИ = 0,3–0,7), в то время как данные по применению микронизированного прогестерона оказались статистически недостоверными (ОР = 0,47; 95% ДИ = 0,2–1,1).

Другой серьезный систематический обзор 2017 года посвящен исследованию эффективности различных гестагенов при угрожающем выкидыше. Были включены все имеющиеся в настоящее время восемь рандомизированных контролируемых исследований и одно квази-рандомизированное исследование по угрожающему выкидышу при терапии микронизированным прогестероном и дидрогестероном [26].

Актуальность приведенных данных подтверждена в статье Н. Сагп с учетом всех опубликованных работ на 2018 г.: дидрогестерон значительно снижает риск потери беременности при угрожающем и привычном выкидыше, в то время как вагинальный биоидентичный прогестерон достоверного эффекта по сравнению с плацебо не имеет

Целью работы стала оценка эффективности прогестеронотерапии у женщин с угрозой прерывания беременности. Авторы показали, что частота выкидыша была значительно ниже в группе пероральной терапии дидрогестероном по сравнению с контрольной группой (11,7% по сравнению с 22,6%; отношение шансов 0,43; 95% ДИ 0,26–0,71; $P = 0,001$), а в группе интравагинального применения прогестерона частота прерывания беременности была ниже, чем в контрольной группе, но эти различия не достигали уровня статистической значимости (15,4% против 20,3%; отношение шансов 0,72; 95% ДИ 0,39–1,34; $P = 0,30$). По результатам метаанализа авторы сделали вывод, что терапия прогестероном, в частности пероральный прием дидрогестерона, эффек-

тивна в отношении профилактики прерывания беременности при угрозе выкидыша.

Не менее обнадеживающие результаты получены по дидрогестерону при привычном выкидыше. Н. Сагп в 2015 г. (Израиль) включил в свой метаанализ три исследования с общим числом участниц 600 (275 принимали дидрогестерон, 325 входили в контрольную группу). Назначение дидрогестерона было ассоциировано со статистически значимым снижением шансов выкидыша (ОШ=0,29, 95% ДИ 0,13–0,64), при этом различия в отношении врожденных аномалий или гестационных осложнений между группами отмечено не было [27].

В 2017 году G. Saccone с коллегами опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа рандомизированных контролируемых исследований. Авторы проанализировали 10 публикаций с участием 1586 женщин с привычным выкидышем. Для гестагенной поддержки назначали прогестерон, медроксипрогестерон, простой эфир циклопентиленопрогестерона, дидрогестерон и 17-гидроксипрогестерона капронат. Объединенные результаты 10 исследований показали, что женщины с идиопатическим привычным выкидышем в анамнезе, которым был назначен гестаген, имели более низкий риск повторного выкидыша (ОР 0,72; 95% ДИ 0,53–0,97) и более высокий коэффициент рождаемости (ОР = 1,07; 95% ДИ = 1,02–1,15) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. При этом не было выявлено статистически значимых различий в анализах по подгруппам вагинального прогестерона (ОР = 0,96, 95% ДИ = 0,79–1,17), а при назначении дидрогестерона риск выкидыша сокращается на 53% (ОР = 0,47; 95% ДИ = 0,30–0,73) [28].

Косвенно об эффективности воздействия дидрогестерона на имплантацию и плацентацию свидетельствуют и результаты гестагенной поддержки дидрогестероном в программах ЭКО. В двойном ослепленном плацебо-контролируемом международном исследовании LOTUS I сравнивали эффективность дидрогестерона (30 мг/сут, по 10 мг 3 раза в день) и микронизированного вагинального прогестерона (600 мг/сут, по 200 мг трижды в день) для поддержки лютеиновой фазы после ЭКО [29]. В группе дидрогестерона беременность была достигнута у 37,6% женщин, в группе микронизированного прогестерона – у 33,1%; рождаемость, соответственно, составила 34,6% (172 матери и 213 новорожденных) и 29,8% (142 и 158). При этом значительная часть потерь беременности произошла после успешной имплантации между 4-й и 12-й нед. беременности: самопроизвольный выкидыш произошел у 27,2% в группе микронизированного прогестерона и лишь у 20,1% женщин в группе дидрогестерона. В ходе исследования была отмечена хорошая переносимость дидрогестерона, а профили безопасности обоих средств не различались [29].

Актуальность этих данных подтверждена в статье Н. Сагп с учетом всех опубликованных работ на 2018 г.: дидрогестерон значительно снижает риск потери беременности при угрожающем и привычном выкидыше, в то время как вагинальный биоидентичный прогестерон достоверного эффекта по сравнению с плацебо не имеет [30].

воздействия и эффективность при различных нозологиях продолжают активно изучаться. В последние годы получены убедительные доказательства его клинической эффективности у пациенток с угрожающим и привычным выкидышем, а также в программах ЭКО. Опыт клинического применения более чем в 100 странах мира показал высокую безопасность препарата при беременности: более 113 млн женщин принимали дидрогестерон по разным показаниям, из них более 20 млн – во время бере-

менности, при этом не отмечено какого-либо негативного влияния на мать и плод [35].

Предстоят дальнейшие исследования эффективности препарата во второй половине беременности для определения дополнительных возможностей использования дидрогестерона в акушерской практике.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First trimester and Second-trimester Miscarriage. *Green-top Guideline*, 17 April: 2011-18.
2. Early pregnancy loss. *Practice Bulletin*, 150. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1258–67.
3. Kling C, Hedderich J, Kabelitz D. Fertility after recurrent miscarriages: results of an observational cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 297(1): 205–219.
4. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). 154p. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>.
5. Carp HJ. Progesterone in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Aug 1; 27(2): 55–62.
6. Kumar A. et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial *Fertility and Sterility* 2014; 5: 0015-0282.
7. Coomarasamy A1. et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages (PROMIS). *N Engl J Med*. 2015 Nov 26; 373(22): 2141–8.
8. Toth B, Würfel W, Bohlmann M et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 364–381.
9. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *S. Daya. Br J Obstet. Gynaecol*. 1989. 96, 3: 275-280.
10. Oates-Whitehead R.M. Progesterone for preventing miscarriage. R.M. Oates-Whitehead [et al.]. The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews [Электронный ресурс]. [Б. м.]: John Wiley & Sons Ltd., 2007. DOI: 10.1002/14651858.CD003511. Электрон. опт. диск (CD ROM).
11. Carp HJ.A. Hormones, cytokines and fetal anomalies in habitual abortion. HJ.A. Carp, A. Torchinsky, A. Fein. *Gynecol. Endocrinol*. 2001. 15, 6. 472-483.
12. Roberts CP. Endocrinopathies associated with recurrent pregnancy loss. C.P. Roberts, A.A. Murphy. *Semin. Reprod. Med*. 2000. 18, 4. 357-362.
13. Arredondo F. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. F. Arredondo, L.S. Noble. *Semin. Reprod. Med*. 2006. 24, 1. 33-39.
14. Nardo LG. Progesterone supplementation to prevent recurrent miscarriage and to reduce implantation failure in assisted reproduction cycles. L.G. Nardo, H.N. Sallam. *Reprod. Biomed. Online*. 2006. 13, 1. 47-57.
15. The endometrium. Editors: S.R Glasser, J.D. Aplin, L.C. Giudice. *Taylor & Francis*, 2002, 675 p.
16. Gruber C.J. The role of dydrogesterone in recurrent (habitual) abortion. C.J. Gruber, J.C. Huber. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2005. 97, 5. 426-430.
17. Сотникова, Н.Ю. Цитокиновый профиль женщин с угрозой невынашивания беременности и его модуляция препаратом дюфастон / Н.Ю. Сотникова, Л.В. Посисеева, Ю.С. Анциферова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – №2. – С. 42-46. /Sotnikova NYu. Cytokine profile of women with the threatened miscarriage and its modulation with Duphaston / Sotnikova NYu, Posiseeva LV, Antsiferova YuS. // *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznei*. - 2006. – No.2. - p. 42-46.
18. Walch K. Oral dydrogesterone treatment during the first trimester of pregnancy: the prevention of miscarriage study (PROMIS). A double-blind, prospectively randomized, placebo-controlled, parallel group trial. K. Walch, L. Hefter, F. Nagele. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med*. 2005. 18, 4. 265-269.
19. Raghupathy R. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. R. Raghupathy, E. Al Mutawa, M. Makhsed. *BIOG*. 2005. 112, 8. 1096-1101.
20. Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32(2): 97–106.
21. Carp HJ. Progesterone in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Aug 1; 27(2): 55–62.
22. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*. 2009 Dec; 65 Suppl 1: 3–11.
23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 26.07.2017. / Instruction leaflet for medical use of Duphaston® of July 26, 2017.
24. Шестакова И.Г. Подготовка к беременности пациенток с эндометриозом // *StatusPraesens*. – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. – №1 [18]. – С. 65–72. / Shestakova IG. How to prepare patients with endometriosis for making pregnancy / *StatusPraesens*. – Moscow: StatusPraesens Journal Publishing House, 2014. – №1 [18]. – p. 65-72.
25. Carp HJ. Progesterone in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Aug 1; 27(2): 55–62.
26. Lee HJ, Park TC, Kim HJ et al. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*. Vol. 2017, Article ID 3616875, 10 pp. doi. org/10.1155/2017/3616875.
27. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol. Endocrinol*. 2015. 31. 6. 422–430 [PMID:13042138].
28. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil. Steril*. 2017. 107. 2. 430–438 [PMID: 27887710].
29. Сухих Г.Т., Баранов И.И., Мельниченко Г.А., Башмакова Н.В., Блоккил К., Грисингер Г., Ломакина А.А., Пексман-Фейз К. Lotus I: Рандомизированное III фазы контролируемое исследование сравнения пероральной формы дидрогестерона и вагинальной формы микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах экстракорпорального оплодотворения, фокус на субанализ российской популяции. Акушерство и гинекология. 2017; 7: 75–95. /Sukhikh GT, Baranov II, Melnichenko GA, Bashmakova NV, Blokkill K., Griesinger G, Lomakina AA, Pecksmann-Fejz K. Lotus I: Phase III randomized controlled trials comparing oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal-phase support in women undergoing extracorporeal fertilization cycles, and focus on the sub-analysis of the Russian population. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2017; 7: 75-95.
30. H.J.A. Carp (2018): Progesterone and pregnancy loss, Climacteric, DOI: 10.1080/13697137.2018.1436166.
31. Schindler AE, Carp H, Druckmann R, Genazzani AR, Huber J, Pasqualini J, Schweppe KW, Sze-keres-Bartho J. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 15: 1–3.
32. Griesinger G, Blockeel C, Tournaye H. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? *Fertility and Sterility*®. 109, 5, May 2018, 756–762.
33. Zaqout M, Astem E, Abuqamar M, Abughazza O, Panzer J, de Wolf D. The impact of oral intake of dydrogesterone on fetal heart development during early pregnancy. *Pediatr Cardiol* 2015; 36: 1483–8.
34. Н.К. Тетраушвили, А.А. Агаджанова. Ведение пациенток с одно- и многоплодной беременностью и привычным выкидышем в анамнезе // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 2. С. 52–57. / Tetraushvili NK, Agadzhanov AA. Management of patients with single and multiple pregnancies and a habitual miscarriage in an anamnesis // *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2018. No 2. p. 52-57.
35. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2017; 32(5): 1019–27.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тетраушвили Нана Картлосовна – д.м.н., зав. 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

Агаджанова Анна Арамовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России