

РЕЗОЛЮЦІЯ І УКРАЇНСЬКОГО ФОРУМУ З НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

23–24 ТРАВНЯ 2024 РОКУ ВІДБУВСЯ І УКРАЇНСЬКИЙ ФОРУМ
ІЗ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ (НВ).

ВІТЧИЗНЯНІ ЕКСПЕРТИ ОБГОВОРILI ПИТАННЯ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ВИРІШЕННЯ
В РЕАЛІЯХ СЬОГОДЕННЯ, ЗОКРЕМА СТВОРЕННЯ НАЦІОНАЛЬНОГО ПРОТОКОЛУ
З МЕНЕДЖМЕНТУ НВ

ВСТУП

Необхідність створення національних протоколів у сфері жіночого здоров'я на підставі міжнародних стандартів з урахуванням вітчизняного досвіду та своєчасного перегляду наявних нормативних документів не викликає жодних сумнівів.

МОЗ України з 2018 року було розроблено й затверджено низку важливих клінічних протоколів, які є консенсусним симбіозом вітчизняної практики та кращих міжнародних рекомендацій:

1. У напрямі гінекології:

2021 рік – «Гіперплазія ендометрія» (наказ МОЗ від 05.05.2021 № 869).

2022 рік – «Аномальні вагінальні виділення» (наказ МОЗ від 15.12.2022 № 2264).

2022 рік – «Ектопічна вагітність» (наказ МОЗ від 24.09.2022 № 1730).

2022 рік – «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» (наказ МОЗ від 17.06.2022 № 1039).

2022 рік – «Передменструальний синдром» (наказ МОЗ від 13.07.2022 № 1218).

2023 рік – «Запальні захворювання органів малого таза» (наказ МОЗ від 18.05.2023 № 928).

2023 рік – «Злоякісні новоутворення тіла матки» (наказ МОЗ від 30.09.2023 № 1713).

2023 рік – «Лейоміома матки» (наказ МОЗ від 25.01.2023 № 147).

2024 рік – на етапі завершення знаходиться протокол зі скринінгу раку шийки матки, ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки.

2. У напрямі акушерства:

2022 рік – «Гіпертензивні розлади у вагітних» (наказ МОЗ від 24.01.2022 № 151).

2022 рік – «Кесарів розтин» (наказ МОЗ від 05.01.2022 № 8).

2022 рік – «Нормальна вагітність» (наказ МОЗ від 09.08.2022 № 1437).

2022 рік – «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини» (наказ МОЗ від 26.04.2022 № 692).

2022 рік – «Фізіологічні пологи» (наказ МОЗ від 26.01.2022 № 170).

2023 рік – «Жовтяниця новонароджених дітей» (наказ МОЗ від 27.04.2023 № 783).

2023 рік – «Затримка росту плода» (наказ МОЗ від 02.10.2023 № 1718).

2023 рік – «Передчасний розрив плідних оболонок» (наказ МОЗ від 25.08.2023 № 1533).

2024 рік – «Медичний аборт» (наказ МОЗ від 01.02.2024 № 170).

Сьогодні в Україні визріла гостра потреба розроблення та впровадження нормативного документа з НВ. Це зумовлено поточними катастрофічними демографічними показниками в країні. Так, на початок травня 2023 року на території України лишилось приблизно 29 млн осіб, з них дітей до 16 років – 4,8 млн. В ООН констатували, що темп скорочення населення України є одним із найшвидших у світі: якщо у 2021 році в нашій країні народилося 277 793 малюків, то у 2023 році показник народжуваності впав до 193 200 дітей [1].

Тобто народжуваність в Україні критично падає і важливо зберігати кожен вагітність задля збереження кожної дитини. Саме тому потрібно мати такий нормативний документ із НВ, який допоможе посилити роботу в цьому напрямі, буде простим і зрозумілим для акушерів-гінекологів, враховуватиме національні особливості, поточний стан медичної галузі та доступні лікарські засоби.

НЕВИНОШУВАННЯ:

ВІД СТАТИСТИКИ ДО ПРАКТИКИ

НВ – це втрата внутрішньоматкової вагітності в терміні ≤ 20 тижнів або ≤ 24 тижнів гестації [2, 3]. За визначенням ВООЗ, НВ – вигнання / екстракція ембріона або плода в терміні < 22 тижнів гестації або вагою < 500 г [4].

Ранньою втратою вагітності вважається НВ в терміні ≤ 12 тижнів. Слід зазначити, що сьогодні проблема ранньої втрати вагітності стає дедалі більш актуальною. Рання втрата вагітності поділяється на:

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професорка, членкиня-кореспондентка НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головна наукова співробітниця відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Н.П. ГОНЧАРУК

д. мед. н., професорка кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, директорка КНП «Київський міський пологовий будинок № 1», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7207-3696

Н.Ю. ПЕДАЧЕНКО

д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-0821-2943

Д.Г. КОНЬКОВ

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-9375-7509

А.М. КАЛІНЧУК

пренатологиня, лікарка УЗД відділення пренатальної діагностики Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, м. Київ

Е.Г. МАНЖАЛІЙ

д. мед. н., доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, президентка Української печінкової фундації, виконавча директорка Інституту глобального довголіття, голова гепатологічного центру клініки Verum Expert, м. Київ
ORCID: 0000-0003-0920-4627

Т.К. ЗНАМЕНСЬКА

д. мед. н., професорка, заступниця директора з перинатальної медицини, завідувачка відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», президентка Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-5402-1622

Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., старша наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», наукова консультантка медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3003-3650

М.В. ХАЙТОВИЧ

д. мед. н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

- втрату ембріона (до 8 повних тижнів гестації), зокрема плідне яйце / ембріон, що зникають, та молярна вагітність;
- втрату плода (9–12 тижнів), зокрема ектопічна вагітність, спонтанний аборт та штучний аборт.

Повторна втрата вагітності – це 2 і більше невдалих клінічних вагітностей, підтверджених УЗД або гістопатологічним дослідженням [3].

Загроза НВ – вагінальна кровотеча за життєздатної внутрішньоматкової вагітності та закритої шийки матки. Кровотеча на ранніх термінах вагітності може використовуватися як альтернативний термін для загрози викидня [3].

Завмерла вагітність – спонтанна рання втрата вагітності в терміні до 12 тижнів, що охоплює патологічний симптомокомплекс:

- нежиттєздатність плода (ембріона);
- патологічну інертність біометрії;
- порушення в системі гемостазу.

Мертвонародження – втрата вагітності в терміні ≥ 22 –28 тижнів гестації, залежно від країни / регіону [2, 4].

Передчасні пологи, за визначенням ВООЗ, – живонародження в терміні < 37 тижнів гестації [4].

НВ – значуща проблема сьогодення як для всього світу загалом, так і для України зокрема.

Щорічно в усьому світі 23 млн жінок стикаються з проблемою НВ: приблизно одна з чотирьох вагітностей закінчується викиднем, майже 11 зі 1000 вагітностей є позаматковими, в 1 зі 100 жінок трапляються повторні викидні (3 або більше поспіль) [5].

Що до України, то на сьогодні спостерігається найбільший спад народжуваності за всі роки незалежності. Загалом показники народжуваності в країні падають ще з 2013 року – приблизно на 7% на рік. Повномасштабне вторгнення призвело до найбільшої кризи народжуваності, зокрема і через брак жіночого населення: з 2021 до 2023 рр. рівень народжуваності впав на 28% [1].

Психологічні наслідки ранньої втрати вагітності є глибоко травмувальними не тільки для жінки, а також для її партнера. Викидень зумовлює значний психологічний вплив на особисте та професійне життя пари [6]. Жінки та їхні партнери відчувають депресію, горе, тривогу, гнів та безнадійність [6, 7]. До 50% жінок страждають на психологічні розлади протягом року після події [8]. Не менш ніж 43% партнерів-чоловіків відчувають ту чи іншу форму психологічного дистресу протягом 3 місяців після події [8].

Попри належний рівень допомоги щодо фізичних наслідків втрати вагітності, як і раніше

відсутня своєчасна та достатня психологічна допомога [9], яка є вкрай важливою, оскільки рання діагностика психічних проблем може знизити психологічне навантаження.

До причин НВ належать: спосіб життя, генетичні, анатомічні, мікробіологічні, ендокринологічні, аутоімунні чинники, порушення згортання крові тощо [10]. І якщо на деякі чинники можна впливати (асоційовані з медичною діагностикою та лікуванням), то на інші впливати досить складно. Так, наприклад, вагомість способу життя сягає до 50% серед інших чинників, і в умовах війни дотримуватися здорового способу життя – задача непроста. Крім того, спосіб життя охоплює такі небажані чинники ризику: стрес, споживання кави, вживання алкоголю та нікотину, психотропних речовин, дефіцит вітаміну D і фолатів, індекс маси тіла, культуру статевих відносин (захворювання, що передаються статевим шляхом, та інфекційно-запальні захворювання) [11].

Приблизно 70% вагітностей втрачаються до народження [2, 3, 12]: з них 30% – це невдала імплантація, ще 30% – доклінічне НВ і 10% – клінічне НВ, на яке можна впливати. Після того як жінка отримала позитивний тест на вагітність, ризик НВ становить майже 15% [5].

Зазвичай підхід до лікування НВ визначається професійною спільнотою з урахуванням доступних у країні методів лікування. У європейських країнах застосовується консервативний підхід, коли терапія гестагенами призначається тільки за умови повторних випадків загрозового викидня або звичного викидня [13, 14]. В Україні ж традиційно застосовується проактивний підхід, коли всім жінкам за загрози викидня, звичного викидня – призначають терапію, спрямовану на збереження вагітності (прогестагени). Ця ситуація свідчить про потребу створення стандарту надання медичної допомоги з НВ з урахуванням вітчизняних реалій.

ГОРМОНАЛЬНА ПІДТРИМКА ДО ВАГІТНОСТІ: КОМУ, КОЛИ І ЯК?

Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) – клінічний діагноз, асоційований із порушенням фертильності. Основними механізмами НЛФ є порушення фолікулогенезу на тлі різних станів (редукція оваріального резерву, стрес, гіперпролактинемія та інші ендокринні патології, що порушують секрецію гонадотропінів, гіпофункція жовтого тіла на тлі запального процесу (ендометріоз)), деякі автори відносять недостатню секреторну трансформацію ендометрія на дію прогестерону до НЛФ [15].

Важливо розуміти, що планування вагітності за вищезазначених станів повинно бути проактивним. Першим підходом до лікування потенційного дефіциту лютеїнової фази (ЛФ) є корекція основного захворювання. Якщо основної патології не виявлено, то лікування є емпіричним і полягає в корекції прогестеронової недостатності.

Цілі емпіричного лікування:

- покращення овуляторної функції;
- сприяння дозріванню ендометрія;
- підвищення сприйнятливості ендометрія;
- підтримання імплантації та розвитку вагітності.

Емпіричні стратегії охоплюють донацію прогестагенів, призначення прогестагенів + естрогенів, хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) або стимуляцію яєчників кломіфеном чи гонадотропінами [15].

Говорячи про НВ, слід окремо зупинитися на ендометріозі, який значно підвищує ризик безпліддя та НВ. Ендометріоз впливає на безліч аспектів репродуктивної системи жінок, як-от [16, 17]: зворотний зв'язок на вісь гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, овуляцію, якість яйцеклітин, функцію жовтого тіла, фолікулогенез, роботу маткових труб, функцію ендометрія. Встановлено, що у 30–50% жінок з ендометріозом знижена репродуктивна функція [18].

Мета лікування пацієнок з ендометріозом – підтримання ЛФ задля збереження вагітності. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) від 2022, методи лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя, що пригнічують овуляцію, неефективні й не повинні використовуватися. Тому безплідним жінкам з ендометріозом із метою поліпшення фертильності не рекомендовано призначати лікування, що пригнічує яєчники [19].

Також важливо зазначити, що останнє міжнародне керівництво з діагностики й менеджменту СПКЯ (2023) акцентує на тому, що жінки із СПКЯ мають підвищені ризики ускладнень вагітності, тому таким пацієнткам слід забезпечити визначення статусу СПКЯ під час допологового догляду, а також відповідний моніторинг і підтримку [20]. Вагітні із СПКЯ мають підвищений ризик більшого гестаційного приросту ваги, викидня, гестаційного діабету, артеріальної гіпертензії під час вагітності та прееклампсії, затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), низької для гестаційного віку ваги дитини під час народження, передчасних пологів, кесаревого розтину [20]. Тобто у вагітних із СПКЯ також доцільно використовувати проактивний підхід менеджменту НВ – підтримання ЛФ і призначення прогестагенів.

Ефективність методів збереження вагітності давно досліджена та зазначена в багатьох керівництвах спеціалізованих асоціацій. Так, дієвість гестагенів визнана ESHRE, Німецьким товариством гінекології та акушерства (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, DGGG), Австрійським товариством гінекології та акушерства (Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, ÖGGG), Швейцарським товариством гінекології та акушерства (Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, SGGG), Американським коледжем акушерів-гінекологів (American College of Obstetricians and

Gynecologists, ACOG), Національним інститутом охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), Королівським коледжем акушерів і гінекологів Австралії та Нової Зеландії (Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, RANZCOG), Королівським австралійським коледжем лікарів загальної практики (Royal Australian College of General Practitioners, RACGP), Міжнародною федерацією акушерів та гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) [14, 21–25]. Також у рекомендаціях ESHRE, DGGG, ÖGGG, SGGG, ACOG, RACGP зазначена ефективність модифікації способу життя і прегравідарної підготовки. Дієвість інших методів (як-от глюкокортикоїди, ХГЛ, гепарин або низькі дози аспірину, постільний режим) не доведена.

СУЧАСНЕ ВЕДЕННЯ ЗАГРОЗЛИВОГО І ЗВИЧНОГО ВИКИДНЯ. ГЕСТАГЕНИ В ТЕРАПІЇ НВ

Прийняття рішень про застосування тих або інших медичних технологій має базуватися на комплексному аналізі всіх наявних наукових доказів їхньої ефективності та безпеки, а також на доступності препарату в конкретній країні. Однак вітчизняні реалії на сьогодні такі, що неможливо повністю взяти за основу чинні міжнародні протоколи, щоб імплементувати їх у практику. Це зумовлено тим, що в європейських країнах застосовуються дещо інші клінічні підходи, різняться показання до використання медичних стратегій та засобів, відрізняється також наявність лікарських препаратів на фармацевтичному ринку. Тому під час розробки нової клінічної настанови варто спиратися на світовий клінічний досвід та дослідження, але водночас враховувати національні особливості й доступні на сьогодні в Україні препарати.

Найновіший метааналіз застосування прогестагенів у жінок із загрозою викидня або повторним викиднем (2024) показав, що прогестагени збільшують кількість живонароджених малюків (відносний ризик (BP) 1,04, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,99–1,10); можливо, збільшують кількість живонароджених за загрози викидня в жінок із викиднем в анамнезі (BP 1,06, 95% ДІ: 0,97–1,16); імовірно збільшують кількість живонароджених у жінок з двома і більше викиднями в анамнезі (BP 1,08, 95% ДІ: 0,98–1,19); мають незначний вплив або зовсім не впливають на вроджені аномалії (BP 1,06, 95% ДІ: 0,76–1,48) та інші серйозні несприятливі події вагітності (BP 1,07, 95% ДІ: 0,83–1,40) [26].

Досліджувалися різні види прогестагенів щодо їхньої ефективності та безпеки застосування під час вагітності. У результаті прогестерон і дидрогестерон наразі є єдиними прогестагенами, що затверджені для використання в акушерстві. Прогестагени різняться між собою за структурою, біодоступністю та низкою інших фармакологічних характеристик. Так, прогестерон має стероїдну структуру з трьома циклогексановими кільцями та одним циклопентановим кільцем; його прогестагенна активність опосередковується через 3-кетогрупу та подвійний зв'язок між атомами вуглецю 4 і 5. Дидрогестерон є стереоізомером прогестерону з метильною групою за вуглеця 10 в α -орієнтації, а не в β -орієнтації, і воднем за вуглеця 9 в β -орієнтації, а не в

ВАГІТНІСТЬ І ПОЛОГИ

α-орієнтації. Дидрогестерон також має додатковий подвійний зв'язок між вуглецями 6 і 7. Ці унікальні молекулярні особливості створюють «зігнуту» конформацію з підвищеною жорсткістю порівняно з прогестероном, що, як вважається, пояснює високу селективність дидрогестерону щодо рецепторів прогестерону [27]. Прогестерон виробляється для терапевтичного використання з кореня ямсу [12]. Спочатку терапевтичному використанню прогестерону перешкождала його низька біодоступність, але в 1970-х роках було пока-

зано, що зменшення розміру частинок прогестерону за допомогою мікронізації може підвищити його біодоступність. Системна біодоступність перорального та вагінального мікронізованого прогестерону все ще порівняно низька, – 5% і 4–8% відповідно [28]. Дидрогестерон натомість спеціально розроблений для перорального приймання та має вищу біодоступність, ніж мікронізований прогестерон (28%) [29, 30].

Однак у різних країнах підходи до терапії загрози викидня різняться (таблиця).

Таблиця. Підходи до терапії гестагенами невиношування вагітності

Нозологія	Організація, рік	Рекомендація: дидрогестерон	Рекомендація: мікронізований вагінальний прогестерон
Звичний викидень (ЗВ)	Міжнародна федерація акушерів-гінекологів (FIGO), 2023 [25]	Застосування перорального прогестагену (дидрогестерону) під час вагітності може бути розглянуто , оскільки є певний позитивний вплив на звичний викидень у I триместрі.	Приймання вагінального прогестерону під час вагітності не рекомендується, оскільки не має сприятливого впливу на перший триместр за ЗВ.
ЗВ	Європейське товариство репродукції людини та ембріології (ESHRE), 2023 [14]	Є докази того, що дидрогестерон , ініційований за підтвердження серцебиття плода, може бути ефективним .	Вагінальний прогестерон може покращити частоту живонароджуваності в жінок із трьома або більше втратами вагітності та вагінальними кровотечами під час поточних вагітностей.
ЗВ	Товариства акушерства та гінекології Німеччини, Швейцарії та Австрії (DGGG, OEGGG, SGGG), 2022 [21]	Для профілактики ЗВ у вагітних з ідіопатичним рецидивним викиднем: жінкам з ідіопатичним ЗВ може бути призначена терапія мікронізованим прогестероном або синтетичними прогестагенами як профілактика викидня в I триместрі вагітності.	Для профілактики ЗВ у вагітних з ідіопатичним рецидивним викиднем: жінкам з ідіопатичним ЗВ може бути призначена терапія мікронізованим прогестероном або синтетичними прогестагенами як профілактика викидня в I триместрі вагітності.
ЗВ і загроза викидня	Китайська асоціація репродуктивної медицини (CARM), 2021 [31]	Порівняно з іншими прогестагенами дидрогестерон пов'язаний із більш низькою частотою викиднів і більш високою частотою живонароджуваності в пацієнток з ідіопатичним рецидивним викиднем. Пероральний дидрогестерон є кращим варіантом за звичного й загрозового викиднів. Загроза: починаючи із 40 мг негайно, потім приймати по 10 мг кожні 8 годин до зникнення симптомів. ЗВ: дидрогестерон перорально , 30 мг на добу.	Загроза викидня, ЗВ: вагінальний прогестерон, що вводиться в добовій дозі 200–300 мг, розділених на 1 або 2 прийоми, водночас одноразова доза не має перевищувати 200 мг.
ЗВ	Рекомендації щодо повторного викидня, Ізраїль, 2021 [32]	Було помічено, що підтримання прогестероном має перевагу для жінок зі ЗВ. Метааналізи та систематичні огляди виявили переваги конкретних препаратів, зокрема дидрогестерону .	Відсутня рекомендація.
ЗВ і загроза викидня	Товариство акушерів-гінекологів Малайзії (Obstetrical and Gynaecological Society of Malaysia, OGSMS), 2020 [33]	Загроза викидня: У жінок без викиднів в анамнезі: можна розглянути можливість застосування дидрогестерону перорально. У жінок, які мають в анамнезі ≥ 1 попередній викидень: дидрогестерон 10 мг 2 рази на день від початку кровотечі до 16 тижнів вагітності. ЗВ: є деякі докази того, що пероральний дидрогестерон , застосовуваний за підтвердження серцевої діяльності плода, ефективний . Дидрогестерон перорально 20 мг/добу за підтвердженої вагітності до 20 тижнів гестації.	Загроза викидня: мікронізований вагінальний прогестерон застосовувати не рекомендується. У жінок, які мають в анамнезі ≥ 1 попередній викидень: мікронізований прогестерон 400 мг двічі на добу вагінально.
ЗВ і загроза викидня	Рекомендації Саудівської Аравії, 2019 [34]	Існують вагомі докази того, що дидрогестерон ефективний у профілактиці та лікуванні загрозового та звичного викиднів.	Наявних доказів недостатньо, щоб рекомендувати застосування вагінальних гестагенів (капсули, свічки, або гель) для лікування загрозових або звичних викиднів.
ЗВ і загроза викидня	Королівський коледж акушерів і гінекологів Австралії та Нової Зеландії (RANZCOG), 2018 [22]	Приймання прогестагену в жінок: за клінічного діагнозу загрози викидня сприяє зменшенню кількості спонтанних викиднів і може бути розглянутим. Систематичний огляд застосування дидрогестерону продемонстрував значне зниження частоти викиднів у жінок групи ризику зі сприятливим профілем безпеки . ЗВ: рутинне застосування прогестагенів не покращує результати вагітності й не рекомендується.	Загроза викидня: не згадується. ЗВ: рутинне застосування прогестагенів не покращує результати вагітності й не рекомендується.
ЗВ і загроза викидня	Європейський прогестиновий клуб (European Progestin Club), 2015 [35]	У жінок із клінічним діагнозом загрози викидня спостерігається зниження частоти мимовільних викиднів у разі застосування дидрогестерону . У жінок із клінічним діагнозом ЗВ (≥ 3 викидні в анамнезі) відзначається зниження частоти викиднів у разі застосування дидрогестерону .	Відсутня рекомендація.
ЗВ і загроза викидня	Федерація акушерів-гінекологів Індії (FOGSI), 2015 [36]	Загроза викидня: дидрогестерон перорально – навантажувальна доза 40 мг із подальшим прийманням 20–30 мг на добу протягом 7 днів після зупинки кровотечі. ЗВ: дидрогестерон перорально по 10 мг до 20 тижнів гестації.	Загроза викидня: мікронізований прогестерон: 400 мг/добу вагінально до зупинки кровотечі. ЗВ: мікронізований прогестерон: 400 мг/добу вагінально до 20 тижнів вагітності.

Отже, для кожного препарату є своє місце та показання для застосування в терапії загрози НВ – і для прогестерона, і для дидрогестерона, оскільки обидва препарати покращують шанси жінки виносити вагітність.

Цікавими є результати метааналізу Y. Zhao та співав. (2024), який охопив 59 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) з 10 424 учасницями, відповідно до яких пероральний дидрогестерон мав найнижчий ризик викидня (показник SUCRA (площа поверхні під кумулятивною кривою) 100,0%), а наступний – вагінальний прогестерон (SUCRA 67,9%) [37]. Водночас пероральний мікронізований прогестерон мав найвищий ризик викидня (SUCRA 15,7%) [26].

Порівняно з плацебо / без лікування дидрогестерон значно знижував частоту викиднів (13,4 проти 24,1%, BP 0,57, 95% ДІ 0,40–0,79, $p < 0,05$) і підвищував рівень живонароджуваності (81,9 проти 9,7%, BP 1,19, 95% ДІ 1,06–1,35, $p < 0,05$) у пацієнок із загрозою викидня [25]. Ці результати узгоджуються з дослідженням дидрогестерону під час лікування загрози викидня (BP 0,47, 95% ДІ 0,31–0,70) [25].

Говорячи про клінічну ефективність препаратів, не слід забувати й про їхню безпечність. У рекомендаціях FIGO із застосування прогестагенів у менеджменті звичного викидня в І триместрі вагітності зазначається, що оскільки немає чітких доказів побоювань щодо профілю безпеки або аномалій плоду в разі застосування прогестагенів (перорального / ін'єкційного / вагінального / ректального тощо) під час вагітності, їхнє призначення емпірично або в межах досліджень не протипоказане [25].

Резюмуючи питання гестагенів у терапії НВ, слід зазначити, що наявні на сьогодні закордонні рекомендації відображають сукупність доказів і підтримують використання дидрогестерону як за загрозливого, так і за повторного викидня, що відображає доведений профіль ефективності та безпеки.

ЗАВМЕРЛА ВАГІТНІСТЬ

Завмерлу вагітність від самовільного аборту (викидня) відрізняє саме відсутність самостійного спорожнення порожнини матки [13, 38, 39]:

- велика частина випадків невиношування і вагітностей, що не розвиваються (до 80%), припадає на І триместр гестації;
- під час зупинки розвитку гестації, виявленої на підставі ультразвукових ознак, протягом двох тижнів самостійне спорожнення порожнини матки відбувається в 61% жінок (результати спостереження за 203 пацієнтками з 282, які погодилися на вичікувальну тактику);
- імовірність самостійного спорожнення порожнини матки протягом 2 тижнів становить 53% за анембріонії та 35% за загибелі ембріона;
- ще у 2,5% протягом тих же 2 тижнів очікувальної тактики виникають показання для дилатації та кюретажу (інфекційно-запальні ускладнення або кровотеча);
- у 36,5% вагітностей, які залишилися, плідне яйце й далі затримується в порожнині матки і все одно вимагає її артіфіціального спорожнення.

УЗД-ЛАЙФХАКИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ

Ультразвукова цервікометрія – найпотужніший метод візуальної діагностики для визначення ризиків передчасних пологів (ПП). За її допомогою можна виявити маркер ПП і в такий спосіб встановити в жінки ризик скорих пологів або передчасних пологів у більш віддалених термінах.

У 2018 році 16 різних світових організацій (ACOG, ISUOG, NICE, RCOG, BOOZ та інші) на основі 49 власних настанов синтезували визначення поняття «коротка шийка матки» – це довжина шийки матки (ШМ) за ультразвукової цервікометрії 25 мм та менше в терміні до 24 тижнів вагітності (менше 3 перцентилі).

Більшість жінок із ШМ понад 15 мм завдовжки народжують після 34 тижнів, за довжини ШМ 15 мм та менше ймовірність ПП становить 50%, за довжини 10 мм та менше – 90%. Третина ПП відбудеться за нормальної довжини ШМ.

Метод виміру довжини ШМ стандартизований, й у 2022 році Міжнародне товариство ультразвуку в акушерстві та гінекології (International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, ISUOG) розробило протокол, що чітко описує, як має відбуватися ця процедура [40]:

- дослідження необхідно виконувати методом трансвагінального УЗД від зовнішнього до внутрішнього вічка ШМ;
 - спеціаліст, який виконує діагностику, має бути сертифікований Фондом медицини плода (Fetal Medicine Foundation);
 - дослідження виконується на пустий сечовий міхур;
 - ноги вагітної мають бути зігнуті в колінах;
 - необхідна візуалізація всієї ШМ на екрані монітора;
 - важливим є правильне розміщення каліперів від зовнішнього до внутрішнього вічка (за наявності серкляжу довжину ШМ слід міряти від нього до зовнішнього вічка);
 - виконати три послідовні виміри й взяти найменший результат;
 - оцінювати ШМ в динаміці;
 - оцінити та описати додаткові явища (сладж, ліycopодібне розширення внутрішнього вічка, утворення в цервікальному каналі тощо).
- На сьогодні частою проблемою є гіпердіагностика короткої ШМ. Тож можна сформулювати поради, які дадуть змогу уникнути помилок під час ультразвукової цервікометрії:
- виконувати дослідження в правильні терміни (18–24 тижні);
 - виміри ШМ слід проводити без поспіху, щоб не отримати хибних результатів;
 - виконувати обстеження потрібно без натискання датчика, оскільки воно зумовлює видовження ШМ, і це призводить до суттєвої помилки в вимірюванні довжини ШМ;
 - має бути видимий увесь ендocerвікс;
 - необхідно звертати увагу на додаткові маркери, наприклад, сладж – продукт життєдіяльності мікроорганізмів, який є ізольованим предиктором ПП навіть за відсутності укорочення ШМ;
 - звертати увагу варто лише на зімкнуту частину ШМ без урахування ліycopодібного розширення;

- як предиктор ПП використовувати довжину ШМ ≤ 25 мм;
- доказів на користь оцінювання довжини ШМ до вагітності та в I триместрі, мало, але довжину ШМ в I триместрі можна взяти за стартовий показник.

Під час цервікометрії не береться до уваги розширення частина ШМ від внутрішнього вічка до зімкнутої частини шийки. Проте в описовій частині протоколу слід зазначити наявність розширення цервікального каналу (лійкоподібна деформація) і вказати його тип, адже Т-подібне розширення є найменш небезпечним, а U-подібна деформація – найбільш ризикова щодо ПП. Водночас деформація внутрішнього вічка ШМ з пролабіюванням плідних оболонок без вкорочення ШМ не є чинником ризику ПП.

Діагностика

Якщо на УЗД порожнина матки порожня, необхідно дослідити рівень ХГЛ, щоб визначити, чи пройдено **дискримінаційну зону** [37, 41]:

- гестаційний мішок має бути візуалізований до 5,5 тижнів вагітності;
- гестаційний мішок слід візуалізувати за рівня ХГЛ 1500–2400 мМО/мл для трансвагінального УЗД або понад 3000 мМО/мл для трансабдомінального УЗД;
- якщо рівень ХГЛ вище дискримінаційної зони й у матці не візуалізується гестаційний мішок, то може бути позаматкова вагітність;
- багатоплідна вагітність є винятком і може мати більш високе значення ХГЧ на ранніх термінах вагітності, оскільки трофобласти виробляють більше ХГЧ під час множинних імплантацій;
- низький рівень ХГЛ (< 200 мМО/мл) може ускладнити діагностику;
- якщо пацієнтка стабільна й не скаржиться на біль, проводити спостереження та моніторинг рівня ХГЛ можна кожні кілька днів;
- якщо низькі рівні ХГЛ вийдуть на плато й значно знизяться, пацієнтка, найімовірніше, самостійно перенесе викидень або відбудеться трубний аборт; однак якщо значення ХГЛ підвищуються, то необхідне контрольне УЗД, щоб визначити наявність маткової або позаматкової вагітності й необхідне подальше відповідне лікування;
- рівень ХГЛ має підвищуватися щонайменше на 53% кожні 2 дні протягом I триместру.

Рекомендації ISUOG щодо оцінювання пренатальної життєздатності розроблені з метою допомогти уникнути можливості заподіяння лікарями ненавмисної шкоди потенційно нормальній вагітності [42, 43].

Діагностичні критерії нежиттєздатності вагітності:

- куприково-тім'яний розмір (КТР) ≥ 7 мм і відсутність серцебиття;
- середній діаметр плідного мішка ≥ 25 мм і відсутність ембріона;
- відсутність ембріона із серцебиттям ≥ 2 тижні після сканування, яке показало гестаційний мішок без жовткового мішка;

- відсутність ембріона із серцебиттям ≥ 11 днів після сканування, яке показало гестаційний мішок із жовтковим мішком.

Прогностичні критерії завмерлої вагітності:

- КТР < 7 мм без серцебиття;
- середній діаметр плідного мішка 16–24 мм і відсутність ембріона;
- відсутність ембріона із серцебиттям через 7–13 днів після сканування, яке показало гестаційний мішок без жовткового мішка;
- відсутність ембріона із серцебиттям через 7–10 днів після сканування, яке показало гестаційний мішок із жовтковим мішком;
- відсутність ембріона ≥ 6 тижнів після останньої менструації;
- порожній амніон;
- збільшений жовтковий мішок (> 7 мм);
- невеликий гестаційний мішок порівняно з розміром ембріона (різниця < 5 мм між середнім діаметром мішка та КТР);

Наявність однієї або кількох із цих ознак має спонукати до подальшого дослідження життєздатності вагітності.

Ведення завмерлої вагітності відповідно до французьких клінічних рекомендацій із втрати вагітності [44] таке:

- жінкам із завмерлою вагітністю на ранніх термінах показана:
 - вакуум-аспірація (клас рекомендації А);
 - мізопростол (клас рекомендації В);
- у жінок із неповним викиднем на ранніх термінах слід застосовувати:
 - вакуум-аспірацію (клас рекомендації А);
 - вичікувальну тактику (клас рекомендації А).

Ефективність вичікувальної тактики досить низька [39, 45]: частота спонтанного спорожнення порожнини матки в жінок із неповним абортom становить 72%, з порожнім плідним мішком – 53%, з викиднем, що не відбувся, – 35%.

Частота хірургічного втручання через інфекцію або гінекологічні кровотечі за вичікувальної тактики становить 2,5%.

Відкладати зачаття після НВ на ранніх термінах жінкам, які хочуть знов завагітніти, не рекомендується (клас рекомендації А) [44].

ВПЛИВ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ НА ВИБІР ТЕРАПІЇ У ВАГІТНОЇ

Понад 50% вагітних приймають принаймні один препарат, а середня кількість рецептів на одну вагітну коливається від 3 до 5 (окрім вітамінів та препаратів заліза). Водночас печінка є основним місцем метаболізму ліків [46].

Високий рівень естрогену під час вагітності спричиняє накопичення жовчі в печінці та уповільнює метаболізм. Печінковий кровотік під час вагітності збільшується до 160% після збільшення серцевого викиду. Зміна печінкового кровотоку водночас впливає на розподіл ліків, які значною мірою екстрагуються печінкою [47].

Часто вагітних рекомендують лікувати найменшою ефективною дозою. Але проблема цієї рекомендації полягає в тому, що вона призводить до зменшення дози тоді, коли потреба в дозі зростає.

Тож якщо вагітна мусить використовувати певний препарат, його доза має бути не тільки низькою і зазначеною в інструкції до медичного застосування, але й ефективною [47].

Оскільки гестагени є найбільш часто використовуваними ліками у вагітних із невиношуванням, на особливостях їхнього застосування слід зупинитися докладно. Терапію прогестагенами належить призначати виключно в рекомендованих інструкцією дозах та режимах. Печінка не може швидко метаболізувати велику кількість естрогену й прогестерону, що синтезується під час вагітності [48]. Високі дози прогестагенів можуть спричинити підвищення рівня печінкових ферментів, яке зазвичай зростає через 1–2 тижні лікування і полягає переважно в підвищенні рівня амінотрансфераз у сироватці крові без змін концентрацій лужної фосфатази й білірубину [49]. Ці зміни зазвичай короточасні й швидко зникають після корекції дози або відміни препарату. Є повідомлення щодо проявів підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові вагітних і щодо жовтяниці під час терапії прогестинами, але зв'язок із гормонотерапією цих побічних ефектів не завжди був чітким [49].

Результати РКД довели, що пероральний дидрогестерон і вагінальний мікронізований прогестерон у I триместрі вагітності в рекомендованих дозах чинять мінімальний вплив на печінку: мікронізований прогестерон змінював печінкові проби в 0,4% випадків, дидрогестерон – у 0,2% [50, 51].

Дидрогестерон є високоселективним гестагеном із добре вивченим профілем безпеки, зокрема для печінки. Він трансформується в печінці з утворенням тільки одного метаболіта (20- α -дигідродидрогестерон), а тому має низьке стероїдне навантаження на печінку [52].

Про що варто пам'ятати під час призначення прогестагенів:

- метаболізм прогестагенів може прискорюватися під час одночасного приймання речовин, що індукують ферменти цитохрому P450, як-от антиконвульсанти (фенобарбітал, феноїтоїн, карбамазепін), протимікробні препарати (рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц) фітопрепарати, що містять звіробій, шавлію або гінкго білоба;
- ритонавір та нелфінавір відомі як сильні інгібітори ферментів цитохрому й демонструють ферментоіндуквальні властивості за одночасного застосування зі стероїдними гормонами;
- клінічно підвищений метаболізм може призвести до зниження ефекту прогестагенів.

Важливо пам'ятати, що взаємодії лікарських препаратів індивідуальні й у різних пацієнток можуть істотно відрізнятися, тому однозначно прогнозувати будь-які клінічні прояви подібних взаємодій неможливо.

ВПЛИВ ПЕРШОЇ ПОЛОВИНИ ВАГІТНОСТІ НА НАРОДЖЕННЯ ЗДОРОВОЇ ДИТИНИ

Найбільш чутливим до впливу на внутрішньоутробний розвиток плода патологічних зовнішніх та внутрішніх чинників, а також до дії ліків є I триместр вагітності.

Критичними періодами закладки органів та систем у майбутньої дитини в I триместрі є:

- 4–5 тижень: формування печінки, підшлункової залози, органів травлення та дихання; структурне посилення мозку, серця; закладка нирок, епіфіза; органів зору, слуху;
- 6–8 тижень: оформлення кісткової системи; продовження органогенезу всіх систем організму, головного мозку тощо;
- 9–12 тижень: завершення критичного періоду формування органів, початок дрібної диференціації та зростання.

Багато видів акушерської патології починають формуватися в I триместрі, розвиваються в II триместрі, а реалізуються в III триместрі вагітності.

У питанні гормонального лікування в I триместрі вагітності та ризику вроджених деформацій акушери-гінекологи мають дотримуватися стандартів лікування і не перевищувати дози, зазначені в інструкціях до медичного застосування препаратів:

- Прогестерон – гормон, який готує матку до прийняття та підтримання ембріона, призначається жінкам у I триместрі вагітності жінкам, які проходять процедуру екстракорпорального запліднення, мали повторні викидні або мають ризик викидня.
- В умовах дефіциту прогестерону маса тіла плода вірогідно нижча, можливий розвиток ЗВУР (порушуються процеси імплантації та формування плаценти).
- Важливо переконатися, що будь-які ліки, прийняті під час вагітності, не шкодять матері або дитині. Гестагени на ранніх термінах вагітності не спричиняють несприятливих ефектів для плода [39].
- Скомпрометована вагітність може бути причиною НВ, формування ЗВУР та низької маси тіла під час народження. Саме ці впливи можуть мати подальші наслідки, зокрема порушення фертильності в чоловіків та жінок.

У РКД доведено однаковий сприятливий профіль безпеки дидрогестерону та мікронізованого прогестерону для плоду. Прямі порівняльні рандомізовані дослідження не виявили впливу прогестагенів на розвиток вроджених вад у дітей, зокрема вроджених вад серця [51, 53–55].

На сьогодні немає доказів, які підтверджують зв'язок між вродженими вадами розвитку та застосуванням дидрогестерону в разі загрози викидня і звичного НВ. Дидрогестерон успішно використовується в > 90 країнах понад 60 років [51]. Його кумулятивний вплив за показаннями (1960–2017 рр.) становить > 113 млн жінок і > 20 млн вагітностей [56].

Дані систематичного огляду й метааналізу від 2024 року (6 досліджень, 1512 осіб) чітко вказують на сприятливий профіль безпеки дидрогестерону: ризик вроджених вад без дидрогестерону становив 38 випадків на 1 тис., з дидрогестероном – 35 випадків на 1 тис. [57]. Тобто частота вроджених вад не збільшувалася значуще під час застосування даного засобу в I триместрі вагітності. Результати цього дослідження мають найбільш високий на сьогодні рівень доказовості з питання вроджених вад. Отже, призначення гормональної терапії дидрогестероном жінкам у I триместрі вагітності є безпечним як для матері, так і для плода.

ВИСНОВКИ

Вчасна профілактика НВ та збереження вагітності в жінок груп ризику невиношування в умовах катастрофічного зменшення народжуваності та втрати жіночої популяції – на сьогодні чи не найголовніше завдання для акушерів-гінекологів. Тому доцільно розглянути застосування проактивного підходу, який передбачає призначення терапії прогестаг-

нами жінкам із загрозою переривання вагітності та звичним викиднем. Масштабні РКД та метааналізи довели ефективність та безпеку застосування дидрогестерону із цією метою. Використання дидрогестерону за загрозового й повторного викиднів також підтримують міжнародні профільні товариства, що відображено в численних консенсусах та рекомендаціях.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. На 28% скоротилась народжуваність в Україні від початку великої війни. [Інтернет]. Оpendatob. 2023. Доступно: <https://opendatob.ua/analytics/birth-crisis-2023>. The birth rate in Ukraine has decreased by 28% since the beginning of the Great War. [Internet]. Opendatob. 2023. Available from: Access mode: <https://opendatob.ua/analytics/birth-crisis-2023>.
2. ESHRE Guideline Group on RPL. The European Society of Human Reproduction and Embryology Guidelines. Hum Reprod Open 2018 Apr 6;2018(2):hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004
3. Keyhan S, Muasher L, Muasher SJ. Chapter 16. Spontaneous Abortion and Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, Treatment. In: Lobo RA, Gershenson DM, Lentz GM, et al., eds. Comprehensive Gynecology. 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2017: 329–347.
4. WHO Definitions and indicators in family planning and maternal and child health and reproductive health. [Internet]. World Health Organization. 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/108284/E68459.pdf?seq=5>
5. Quenby S, Gallosi D, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. Lancet. 2021; 397(10285): 1658–1667. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
6. El Hachem H, Crepau V, May-Panloup P, et al. Recurrent pregnancy loss: Current perspectives. Int J Womens Health. 2017; 9: 331–345. DOI: 10.2147/IJWH.S100817
7. Tavoli Z, Mohammadi M, Tavoli A, et al. Quality of life and psychological distress in women with recurrent miscarriage: A comparative study. Health Qual Life Outcomes. 2018; (1). DOI: 10.1186/s12955-018-0982-z
8. Lok IH, Neugebauer R. Psychological morbidity following miscarriage. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007; 21(2): 229–247. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.11.007
9. What is the psychological impact of miscarriage? [Internet]. FIGO. 2018. Available from: <https://www.figo.org/news/what-psychological-impact-miscarriage>.
10. Bashiri A, Harlev A, Agarwal A. Recurrent Pregnancy Loss: Evidence-Based Evaluation. Diagnosis and Treatment. 2016 Jan. DOI: 10.1007/978-3-319-27452-2
11. Arias-Sosa LA, Acosta ID, Lucena-Quevedo E, et al. Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss. J Assist Genet 2018 Mar;35(3):355–366. DOI: 10.1007/s10815-017-1108-y
12. Macklon NS, Geraedts JPM, Fauser BCJM. Conception to ongoing pregnancy: The "black box" of early pregnancy loss. Hum Reprod Update. 2002;8(4):333–343. DOI: 10.1093/humupd/8.4.333
13. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE guideline [NG126]. [Internet]. NICE. 2019. April 17. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>
14. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2023. [Internet]. ESHRE. 2023. Available from: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>.
15. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion (2021). [Internet]. ASMR. 2021 Available from: <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/diagnosis-and-treatment-of-luteal-phase-deficiency-a-committee-opinion-2021/>
16. Stille J.A.W., Birt JA, Sharpe-Timms KL. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. Cell Tissue Res. 2012; 349(3):849–862. DOI: 10.1007/s00441-011-1309-0.
17. Hill CJ, Fakhredin M, Maclean A, et al. Endometriosis and the Fallopian Tubes: Theories of Origin and Clinical Implications. J. Clin. Med. 2020; 9(6):1905. DOI: 10.3390/jcm9061905.
18. Hodgson RM, Lee HL, Wang R, et al. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. Fertil Steril. 2020 Feb; 113(2): 374–382. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.031.
19. Becker C.M., Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod. Open. 2022 Feb 26; 2022(2):hoac009. DOI: 10.1093/hropen/hoac009.

20. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. [Internet]. Monash University. 2023. Available from: https://www.monash.edu/___data/assets/pdf_file/0003/3371133/PCOS-Guideline-Summary-2023.pdf.
21. 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). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018; 78(4):364–381. DOI:10.1055/a-0586-4568
22. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Progesterone support of the luteal phase and in the first trimester. [Internet]. Available from: https://ranzcof.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Progesterone-support-of-the.pdf?ext=.pdf
23. American Society for Reproductive Medicine. Fertility and Sterility. [Internet]. Published by Elsevier Inc. 2015. Vol. 103, No. 4, April. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.12>
24. Li YH, Marren A. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. The Royal Australian College of General Practitioners. AJPVOL. 47, NO. 7, JULY 2018. DOI: 10.31128/AJGP-01-18-4459
25. Shehata H, Elifituri A, Doumouchtsis SK. FIGO Good Practice Recommendations on the use of progesterone in the management of recurrent first-trimester miscarriage. Int J Gynecol Obstet. 2023. 161:3–16. DOI: 10.1002/ijgo.14717.
26. Zhao Y, D'Souza R, Gao Y, et al. Progesterone in women with threatened miscarriage or recurrent miscarriage: A meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2024 Mar 13. DOI: 10.1111/aogs.14829
27. Colombo D, Ferraboschi P, Prestileo P, Toma L. A comparative molecular modeling study of dydrogesterone with other progestational agents through theoretical calculations and nuclear magnetic resonance spectroscopy. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2006;98:56–62. DOI: 10.1016/j.jsmb.2005.07.009.
28. Stanczyk FZ, Haggood JP, Winer S, Mishell Jr.R. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. Endocr. Rev. 2013;34:171–208 DOI: 10.1210/er.2012-1008.
29. Rizner TL, Brožić P, Doucette C, et al. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. Steroids. 2011;76:607–615 DOI: 10.1016/j.steroids.2011.02.043
30. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas. 2003; 46: S7–S16. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.11.013
31. Chinese Association of Reproductive Medicine. Standards and Specifications Clinical practice guidelines for progesterone in pregnancy maintenance and luteal phase support. Chin J Reprod Contracep 2021;41(2):95–105. DOI: 10.1111/jebm.12346
32. Israel Guidelines Recurrent Pregnancy Loss: Bashiri A, Orbito R, Carp H, et al. Recurrent Pregnancy Loss. [Internet]. Position Paper Number 215. 2021. Available online: https://ima-contentfiles.s3.amazonaws.com/Ne167_pregnancyLost.pdf
33. Obstetrical and Gynaecological Society of Malaysia. [Internet]. OGSMS. 2020. Available from: https://ogsm.org.my/guidelines_gen.php.
34. Arab H, Alharbi AJ, Oraif A, et al. The Role Of Progesterone In Threatened And Idiopathic Recurrent Miscarriage. International Journal of Women's Health. 2019;11:589–596. DOI: 10.2147/IJWH.S224159
35. Schindler AE, Carp H, Druckmann R, et al. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens. Gynecol Endocrinol 2015;31(6):447–449. DOI: 10.3109/09513590.2015.1017459
36. FOGSI position statement on the use of progestogens. [Internet]. Available from: <https://www.fogsi.org/wp-content/uploads/2015/11/Progesterone-position-paper-Oct-2015.pdf>.
37. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril. 2008 Nov. 90(5 Suppl):S206–12. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.049
38. ACOG's Guide to Managing Miscarriage: Follow Patient Preference. Updated clinical management of early pregnancy loss focuses on patient choice / Ed. S. Gupta. [Internet]. Medpagetoday. 04.22.2015. Available from: <http://www.medpagetoday.com/OBGYN/Pregnancy/51131>
39. Casikar I, Riemke TJ, Alhamdan D, Condous G. Expectant management of spontaneous first-trimester miscarriage: prospective validation of the 2-week rule. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2010. 35(2):223–7. DOI: 10.1002/uoq.7486
40. Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, et al. ISUOG Practice Guidelines on the role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022 60(3):435–56. DOI: 10.1002/uoq.26020.
41. Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. 2002 Sep. 100(3):505–10. DOI: 10.1016/S0029-7844(02)0142-7
42. Lewis R. First Do No Harm: Guidelines Define a Nonviable Pregnancy. [Internet]. Medscape Medical News. 2024 12 Sep. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/812346>.
43. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M, et al. Diagnostic Criteria for Nonviable Pregnancy Early in the First Trimester. N Engl J Med. 2013 Oct 10. 369(15):1443–51. DOI: 10.1056/NEJMra1302417.
44. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Jun 21:18–26. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.01
45. Ghosh J, Papadopoulos A, Devall AJ, et al. Methods for managing miscarriage: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jun 16(6):CD012602. DOI: 10.1002/14651858.CD012602.pub2.
46. Zgheib NK, Branch RA. Drug metabolism and liver disease: a drug-gene-environment interaction. Drug Metab Rev. 2017 Feb; 49(1):35–55. DOI: 10.1080/03602532.2016.1271807.
47. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. Clin Liver Dis. 2017 Feb;21(1):1–20. DOI: 10.1016/j.cld.2016.08.001.
48. García ALA. Effect of Pregnancy on Pre-existing Liver Disease Physiological Changes During Pregnancy. Annals of Hepatology. 2006 Jul–Sep;5(3):184–6.
49. Liver Tox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [Internet]. Progestins 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548237/>.
50. Sukhikh G, Baranov I, Melnichenko G, et al. Lotus I: A Phase III randomized controlled trial of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in vitro fertilization, with focus on the Russian subpopulation. Scientific and Practical Journal. Obstetrics and Gynecology. 2017 Jul 25. DOI: 10.18565/aig.2017.7.75-95.
51. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G, et al. 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. Human Reproduction. 2017; 32(5): 1019–1027. DOI: 10.1093/humrep/dey023
52. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дуфастон®. [Internet]. Доступно: <https://mozdocs.kiev.ua/liktiview.php?id=15524>.
53. Instruction for the medical use of the drug Dufaston®. [Internet]. Available from: <https://mozdocs.kiev.ua/liktiview.php?id=15524>.
54. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. PLoS ONE 2020;15(11):e241044. DOI: 10.1371/journal.pone.0241044
55. Griesinger G, Blockeel C, Tournaye H. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? Fertil Steril 2018;110(45):0212. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.034
56. Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. Hum Reprod 2018;33(12):2212–21. DOI: 10.1093/humrep/dey306
57. Podzolkova N, Tatarchuk T, Doshchanova A, et al. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study. Reproductive Endocrinology. 2016;32(3):246–9. DOI: 10.3109/09513590.2015.1115832.
58. Katalinic A, Nofitz MR, Garcia-Velasco JA, et al. No additional risk of congenital anomalies after first-trimester dydrogesterone use: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Open. 2024 Jan 23;2024(1):hoae004. DOI: 10.1093/hropen/hoae004.

РЕЗОЛЮЦІЯ І УКРАЇНСЬКОГО ФОРУМУ З НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

23–24 травня 2024 року відбувся І Український форум із невиношування вагітності

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професорка, членкиня-кореспондентка НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головна наукова співробітниця відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

Н.П. Гончарук, д. мед. н., професорка кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, директорка КНП «Київський міський пологовий будинок № 1», м. Київ

Н.Ю. Педаченко, д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Д.Г. Коньков, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

А.М. Калінчук, пренатологиня, лікарка УЗД відділення пренатальної діагностики Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, м. Київ

Е.Г. Манжалій, д. мед. н., доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, президентка Української печінкової фундації, виконавча директорка Інституту глобального довголіття, голова гепатологічного центру клініки Verum Expert, м. Київ

Т.К. Знаменська, д. мед. н., професорка, заступниця директора з перинатальної медицини, завідувачка відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», президентка Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», м. Київ

Т.М. Тутченко, к. мед. н., старша наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», наукова консультантка медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ

М.В. Хайтович, д. мед. н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Сьогодні є гостра потреба в розробці та впровадженні нормативного документа з невиношування вагітності. Це обумовлено катастрофічним станом відтворення українського населення, а саме щорічним зниженням кількості пологів, показників народжуваності та демографічною кризою в Україні загалом. Втрата вагітності спричиняє не тільки акушерські ускладнення, але й завдає істотної шкоди психічному здоров'ю жінки та її партнера, зокрема спричиняючи депресивний стан і посттравматичний стресовий розлад. Представлена резолюція є спільною позицією провідних фахівців України з питань невиношування вагітності на підставі вітчизняного досвіду, результатів рандомізованих контрольованих досліджень та метааналізів, а також клінічних рекомендацій наукових товариств світу. Представлена інформація покликана допомогти лікарям удосконалити клінічні підходи до менеджменту невиношування вагітності в умовах сьогодення, щоб зберегти кожну вагітність і не втратити жодного малюка.

У межах Форуму розглядалися практичні питання діагностики та лікування невиношування вагітності, сучасного ведення загрозового і звичного викиднів, гормональної підтримки вагітних і використання гестагенів, значення впливів у першій половині вагітності для народження здорової дитини, вплив захворювань печінки на вибір терапії для вагітної та інші.

Світовий клінічний досвід переконливо засвідчив високу дієвість прогестагенів у терапії загрозових і повторних викиднів. Однак не всі гестагени однаково ефективно знижують ризик викидня і сприяють живонародженню за загрозового викидня. Найбільш дієвими є мікронізований прогестерон та дидрогестерон. Дидрогестерон відрізняється від прогестерону вищою спорідненістю з прогестероновими рецепторами. Накопичена потужна доказова база на користь високого профілю ефективності та низької частоти ускладнень у матері та плода для дидрогестерона, використання якого схвалено провідними світовими асоціаціями.

Також слід враховувати взаємодії лікарських препаратів і їхній вплив на печінку. Препарати, які показані вагітним, слід призначати в найменшій терапевтичній дозі, яка водночас має бути ефективною.

Ключові слова: Український форум із невиношування вагітності, резолюція, втрата вагітності, загрозовий викидень, повторний викидень, прогестагени, дидрогестерон.

RESOLUTION OF THE I UKRAINIAN FORUM ON MISCARRIAGES

On May 23–24, 2024, the 1st Ukrainian Forum on Miscarriages took place.

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"; chief researcher, Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

N.P. Honcharuk, MD, professor, Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, director of the Kyiv City Maternity Hospital No. 1, Kyiv

N.Y. Pedachenko, MD, professor, Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

D.H. Konkov, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

A.M. Kalinchuk, prenatalologist, ultrasound doctor, Department of Prenatal Diagnostics, Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine, Kyiv

E.H. Manzhalij, MD, associate professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, O.O. Bogomolets National Medical University, president of the Ukrainian Liver Foundation, CEO of Global Longevity Institute, chief of Hepatology department in clinic Verum Expert, Kyiv

T.K. Znamenska, MD, professor, deputy director of perinatal medicine, head of the Neonatology Department of SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", president of the Association of Neonatologists of Ukraine, Kyiv

T.M. Tutchenko, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Department of Reproductive Health of SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", scientific consultant of the "DILA" Medical Laboratory, Kyiv

M.V. Haytovych, MD, professor, head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Today, there is an urgent need to develop and implement a regulatory document on abortion. This is due to the catastrophic state of reproduction of the Ukrainian population – the annual decrease in the number of labor, birth rates and the demographic crisis in Ukraine in general. Pregnancy loss not only causes obstetric complications, but also causes significant damage of the mental health of the woman and her partner, including depression and post-traumatic stress disorder.

This resolution is a joint position of the leading specialists of Ukraine on the issue of miscarriages based on domestic experience, results of randomized controlled trials and meta-analyses, as well as clinical recommendations of scientific societies of the world. The presented information is designed to help improve clinical approaches to the management of miscarriage in today's conditions, in order to save every pregnancy and to not lose a baby.

During the Forum, the practical issues of diagnosis and treatment of miscarriage, modern management of threatened and habitual miscarriage, hormonal support of pregnant women and the use of progestogens, the influence of the first half of pregnancy on the birth of a healthy child, the impact of liver diseases on the choice of therapy in a pregnant woman, and others issues were considered.

World clinical experience has convincingly proven the high effectiveness of progestogens in the therapy of threatened and repeated miscarriages. However, not all progestogens are equally effective in reducing the risk of miscarriage and live birth in case of threatened miscarriage. Micronized progesterone and dydrogesterone are the most effective. Dydrogesterone differs from progesterone in its mechanism of action and affinity for progesterone receptors. A strong evidence base has been accumulated about a high profile of effectiveness and a low frequency of maternal and fetal complications for dydrogesterone, the use of which is approved by leading foreign associations.

Drug interactions and their effects on the liver should also be taken into account. Drugs that are indicated for pregnant women should be prescribed in the smallest therapeutic dose, which should be effective.

Keywords: Ukrainian Forum on Miscarriages, resolution, pregnancy loss, threatened miscarriage, repeated miscarriage, progestagens, dydrogesterone.