

За матеріалами телемосту «Невиношування: сучасні аспекти ведення вагітності, важливі кроки від зачаття до народження здорової дитини»

Підготувала Л. В. Пахаренко

20 березня 2025 року відбувся телеміст «Невиношування: сучасні аспекти ведення вагітності, важливі кроки від зачаття до народження здорової дитини», який об'єднав акушерів-гінекологів і лікарів суміжних спеціальностей.

З доповіддю «**Просування кордонів: ключові стратегії для покращення прогнозу при невиношуванні вагітності**» виступив Ашер Баширі – доктор медичних наук, професор, директор відділу материнства та клініки профілактики повторної втрати вагітності Медичного центру університету Сорока (Беер-Шева, Ізраїль), президент Всесвітнього конгресу з повторних втрат вагітності (WCRPL).

У своїй доповіді він висвітлює актуальні питання, зокрема: продукт зачаття і генетичний аналіз, спосіб життя та його вплив на невиношування вагітності (НВ), анатомічні особливості матки при НВ, підтримка вагітності дидрогестероном, дослідження DYPIRPL, сурогатне материнство та ін.

Звичне НВ (ЗНВ) визначається як втрата двох або більше вагітностей, за винятком позаматкової вагітності або міхурцевого занеску. Поширеність ЗНВ становить 3–5% [1]. Виділяють первинне та вторинне ЗНВ. Базові обстеження для пар із НВ включають дослідження гіперкоагуляції, визначення батьківського каріотипу, обстеження ендокринної системи, а також візуалізаційні методи дослідження матки [1, 2]. Відповідно до настанов Європейської спільноти репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE), методом лікування з найбільш доказовою базою є призначення низькомолекулярного гепарину, левотироксину (при гіпотиреозі) та виконання септектомії за наявності перегородок у матці.

Ашер Баширі продемонстрував результати дослідження своєї команди, опубліковані в монографії “Recurrent pregnancy loss”. Він зауважив, що 50% випадків НВ класифікуються як випадки невідомої етіології, якщо продукт зачаття не піддається каріотипуванню [2, 3]. До інших причин НВ належать ендокринні фактори (19%), антифосфоліпідний синдром (16%), анатомічні патології (12%) та хромосомні аберації (3%). «Ми провели генетичний аналіз продуктів зачаття при НВ і встановили, що в 40% випадків виявлено аномальний каріотип», – зазначив Ашер Баширі. Доповідач рекомендує завжди проводити генетичне обстеження у випадках втрати вагітності. Він також на-

вів дані дослідження Copenhagen Pregnancy Loss Study (COPL), під час якого було проведено аналіз крові жінок із метою визначення еуплоїдії чи анеуплоїдії плода [4]. У дослідження увійшли 1000 жінок віком старше 18 років із втратою вагітності до 22 тижнів гестації (тобто 154 дні) та внутрішньоутробною вагітністю, підтвердженою ультразвуковим дослідженням (включно з анембріональним мішком). Критеріями виключення з дослідження були вагітність невідомої локалізації та міхурцевий занесок. Гестаційний вік плода становив від 35 до 149 днів (у середньому 70,5 днів [SD 16,5] або 10 тижнів + 1 день). Тест на основі cffDNA (cell-free fetal DNA) продемонстрував чутливість у виявленні анеуплоїдії 85% (95% довірчий (ДІ) [79–90]) і специфічність 93% (95% ДІ [88–96]) порівняно з прямим секвенуванням тканин. Серед 1000 результатів тесту на основі cffDNA 446 (45%) були еуплоїдними, 405 (41%) – анеуплоїдними, 37 (4%) мали множинні анеуплоїдії та 112 (11%) були непереконаливими. У 105 (32%) з 333 вагітних або не змогли зібрати тканини, або взяли зразок, класифікований як невідома тканина, що створювало високий ризик бути материнським. Таким чином, тестування на основі cffDNA при втраті вагітності демонструє потенціал і ефективність методу розрізнення еуплоїдної та анеуплоїдної втрати вагітності для покращення клінічного ведення та переваг подальших досліджень репродуктивної медицини й жіночого здоров'я. Такі обстеження вже проводяться на практиці.

Ашер Баширі підкреслив важливість генетичних досліджень, прикладом чого, на його думку, є те, що Нобелівську премію з фізіології та медицини 2010 року отримав професор Роберт Г. Едвардс «за внесок у розвиток екстракорпорального запліднення», а Денніс Юк Мін Лоз, професор медичного факультету Китайського університету Гонконгу (CU Medicine), який дослідив, що дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) плода присутня в крові матері (за допомогою методу неінвазивного пренатального тестування (НІПТ)), був визнаний переможцем «Премії за прорив у науках про життя» 2021 року.

Доповідач зазначив, що існує багато факторів ризику НВ, зокрема:

1. *Вік матері* – один з основних факторів. Зі зростанням віку матері ймовірність живонародження плода знижується [5].

2. *Кількість попередніх викиднів*. Навіть за відсутності в анамнезі попередніх викиднів ризик НВ все ще існує. Ризик викидня становить 11% у будь-якої пари.

За наявності 6 викиднів ризик НВ становить 63%. Враховуючи це, обстеження слід проводити одразу, не очікуючи другого викидня [6].

3. *Вік батька*. Ризик викидня зростає з віком батька (після 40–45 років) [7].

4. *Фрагментація ДНК сперми*. Імовірність НВ зростає зі збільшенням фрагментації ДНК сперми [8]. На сьогодні в клінічних настановах немає рекомендації обов'язкової оцінки фрагментації ДНК сперматозоїдів у пар із проблемою ЗНВ.

Ашер Баширі та його команда запропонували *прогностичний інструмент для прогнозування живонародження серед жінок із проблемою НВ* [9]. Авторами проведено дослідження великої кількості пар. Ця модель включає проведення оцінки впливу різних факторів на результати вагітності, багатоваріантний аналіз та обчислення відношення шансів (ВШ), використання зваженого індексу для створення прогностичного інструменту НВ. Установлено, що значна кількість негативних факторів асоціюється з нижчою частотою живонародження. Існують інші прогностичні моделі, наприклад, модель Бригама та співавторів, результати використання яких засвідчують, що шанси живонародження залежать від віку матері та кількості попередніх випадків НВ [10]. Якщо враховувати лише вік матері та кількість втрачених вагітностей, навіть якщо в жінки віком 40 років було 6 втрат вагітностей, імовірність живонародження становить 50%. За наявності додаткових факторів – індексу маси тіла (ІМТ), куріння, проведення екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) – імовірність живонародження знижується до 26%.

Тому під час проведення аналізу кожного випадку, окрім віку та кількості втрачених вагітностей, необхідно врахувати якомога більше факторів [7]. Доповідач наголосив, що важливо переконати пару зі ЗНВ, що вона не має нульових шансів на успішну вагітність.

5. *Вітамін D* є вкрай важливим імуномодулятором. У багатьох пар зі ЗНВ виявлено недостатність вітаміну D [11–14].

6. Додатково такі фактори, як *куріння, ожиріння, споживання алкоголю та кофеїну* (300 мкг на добу) збільшують ризик втрати вагітності [1, 15–18]. Ось чому саме *зміна способу життя* є ключовим чинником покращення стану жінки.

Усі ступені ожиріння (I, II та III) не лише підвищують ризик НВ, а й також частоту інших ускладнень вагітності та пологів – гестаційного діабету, гіпертензії, необхідність проведення кесаревого розтину та індукції пологів. У всьому світі ожиріння пов'язане з ускладненнями під час вагітності та з НВ [19].

Доповідач продемонстрував результати трьох наукових робіт щодо впливу ожиріння на НВ. Результати дослідження M. Metwally et al. (2010) свідчать про те, що важливим фактором, що прогнозує виникнення НВ в наступній вагітності, є ожиріння ($p = 0,04$) [20]; результати дослідження Sugiura-Ogasawara Maumi (2015) підтверджують, що ожиріння є незалежним фактором ризику подальшого НВ в жінок із раннім ЗНВ (ВШ 1,7–3,5) [21]; дані дослідження M. V. Cavalcante et al. (2019) свідчать про наявність зв'язку між ожирінням і ЗНВ [19]. Таким

чином, ожиріння в матері (ІМТ ≥ 30 кг/м²) значно підвищує ризик НВ.

У дослідженні доповідача встановлено, що серед жінок віком до 35 років високий ризик НВ був пов'язаний із наявністю ожиріння. Натомість у жінок старше 35 років значущим фактором ризику НВ був вік [22].

Ашер Баширі підкреслив, що при ожирінні поширеність дефіциту вітаміну D є більшою, ніж у загальній популяції. Тому консультація до зачаття для жінок із ризиком НВ може включати загальні рекомендації щодо розгляду додаткового призначення вітаміну D з профілактичною метою, особливо для жінок з ожирінням [1, 23]. Існує дозозалежний зв'язок між ІМТ та рівнем вітаміну D. Жінкам з ожирінням слід розглянути можливість прийому добавок фолієвої кислоти у вищих дозах для зменшення ризику розвитку дефектів нервової трубки у плода [24].

У рекомендаціях Робочої групи з профілактичних послуг Сполучених Штатів (The United States Preventive Services Task Force – USPSTF) щодо застосування аспірину для профілактики ускладнень вагітності зазначено, що низькі дози аспірину рекомендуються, якщо:

- пацієнтка має ≥ 1 фактор високого ризику:
 - прееклампсія в анамнезі;
 - багатоплідна вагітність;
 - хронічна гіпертонія;
 - прегестаційний діабет I або II типу;
 - захворювання нирок;
 - аутоімунні захворювання;
 - поєднання кількох факторів помірному ризику.
- За наявності ≥ 2 факторів помірному ризику:
 - відсутність пологів в анамнезі;
 - ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²);
 - прееклампсія в сімейному анамнезі;
 - афроамериканське походження;
 - низький дохід;
 - вік ≥ 35 років;
 - фактори особистого анамнезу;
 - запліднення *in vitro*.

– Також слід розглянути призначення низьких доз аспірину, якщо пацієнтка має 1 із факторів помірному ризику.

Застосування низьких доз аспірину знижує частоту прееклампсії серед жінок із високим ризиком, зокрема з ожирінням [25].

7. *Анатомічні особливості*. На сьогодні анатомічні особливості жіночих статевих органів, зокрема матки, ефективно діагностуються за допомогою 3D-візуалізації. За наявності анатомічних аномалій матки ризик втрати вагітності в II триместрі зростає в 5 разів. Тому важливо проводити корекцію аномалій матки до настання вагітності, наприклад, за наявності в ній перегородки (за допомогою септектомії) [26–29].

Особливу увагу у своїй доповіді Ашер Баширі приділив **ролі прогестагенів у запобіганні втрат вагітності**. Він зазначив, що для підтримки вагітності при ЗНВ з моменту імплантації для перебігу вагітності вкрай важливо запобігати не лише раннім, але й пізнім ускладненням, як-от передчасним пологам тощо [30, 31]. При цьому постає питання: який тип підтримки необхідно надати – лише прогестаген чи щось додаткове? У клі-

ніці профілактики повторної втрати вагітності медичного центру університету Soroka було проведено дослідження, результати якого свідчать про підвищення рівня живонароджуваності серед пацієток зі ЗНВ при застосуванні дидрогестерону незалежно від інших методів лікування [32]. Ашер Баширі зазначив, що в його клініці призначають дидрогестерон усім пацієткам з ідіопатичним ЗНВ. *Фахівці впевнені в безпеці препарату*, адже він давно застосовується та має доведену ефективність при невиношуванні.

Спеціалісти клініки провели мультиваріантний аналіз випадків ЗНВ, який враховував вік матері, кількість втрачених вагітностей, ІМТ та призначене лікування. Результати свідчать, що дидрогестерон є незалежним фактором, який підвищує ймовірність живонародження (скориговане ВПШ 1,592; 95% ДІ [1,051–2,413], $p = 0,028$), що є статистично значущим результатом [32]. *Отже, дидрогестерон є незалежним фактором, який покращує перебіг вагітності при ЗНВ.*

Ашер Баширі наголосив, що Міжнародна федерація гінекології та акушерства (The International Federation of Gynaecology and Obstetrics – FIGO) визнала позитивний вплив дидрогестерону на жінок зі ЗНВ [33]. Прийом дидрогестерону під час вагітності має сприятливий профіль безпеки для плода – наразі відсутні переконливі докази будь-яких аномалій плода [33, 34].

У клінічному науковому центрі та клініці профілактики повторної втрати вагітності медичного центру університету Soroka (Беер-Шева, Ізраїль) наразі проводиться нове проспективне дослідження за участі компанії Abbott – **DY**дрогестерон і **PIBF** при **RPL** (ЗНВ) (**DYPIRPL**). У дослідженні вивчаються рівні індукованого прогестероном блокувального фактора (**PIBF**) у різні триместри вагітності в жінок із НВ, які отримували лікування дидрогестероном, а також у здорових вагітних. Пацієткам із НВ призначатимуть дидрогестерон у дозі 10 мг двічі на добу, починаючи з моменту овуляції до 20-го тижня вагітності – як стандартне лікування для всіх жінок із НВ в цій клініці. Проведено визначення рівнів прогестерону, метаболіту прогестерону, прогестерон-індукованого блокувального фактора, співвідношення Т-хелперів 1-го і 2-го типів і цитокінів. Такий широкий спектр обстежень необхідний для впровадження індивідуалізованого підходу до визначення тривалості прийому дидрогестерону в жінок зі ЗНВ.

Наступною була доповідь на тему «Сучасне ведення загрозового та звичного викидня», з якою виступив **Дмитро Геннадійович Коньков** – доктор медичних наук, професор, директор Навчально-наукового інституту інноваційних медичних та освітніх технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, виконавчий директор Асоціації акушерів-гінекологів України (AOGU), член Європейської Ради та Колегії акушерства та гінекології (EBCOG), Міжнародного союзу фундаментальної та клінічної фармакології (IUPHAR), Міжнародної асоціації медичної освіти (AMEE), секретар Української асоціації медичних освітніх симуляційних технологій (UAMEST), експерт Україно-Швейцарської програми «Розвиток медичної освіти».

Доповідач зазначив, що першочерговим при розгляді питання НВ є встановлення як причин, так і факторів ризику, що призводять до цієї патології вагітності.

Що призначати і як діяти? За словами доповідача, відповідно до принципів доказової медицини, слід дотримуватися персоналізованого підходу. Ухвалення рішень щодо застосування тих чи інших медичних технологій має базуватися на комплексному аналізі всіх наявних наукових доказів їхньої ефективності та безпеки, а також на доступності препаратів у конкретній країні.

До видів надання допомоги при НВ належать: призначення прогестагенів, хоріонічного гонадотропіну, реузс-профілактика, фітотерапія (зокрема китайська), акупунктура та інші альтернативні підходи. Існує 3 дослідження за участю пацієток із двома або більше викиднями в анамнезі, які продемонстрували, що застосування прогестагенів, імовірно, збільшує кількість живонароджень [35]. Шість рандомізованих контрольованих досліджень за участю пацієток із принаймні 1 викиднем також підтверджують цей ефект. Наразі доведено, що прогестагени чинять незначний вплив або зовсім не впливають на частоту вроджених аномалій (відносний ризик (ВР) 1,06; 95% ДІ [0,76–1,48]) та інші серйозні несприятливі події під час вагітності (ВР 1,07; 95% ДІ [0,83–1,40]) [35].

Професор Д. Г. Коньков продемонстрував дані дослідження китайських науковців [36]. Прогестагени призначалися 81 080 пацієткам (88,6%), серед яких найчастіше застосовували пероральний прогестерон (39,7%), пероральний дидрогестерон (34,4%), ін'єкції прогестерону (26,0%), пероральний алілестренол (0,7%) і гель прогестерону (0,4%). 10 991 (12,0%) пацієтка отримувала більше одного виду прогестагенів. Трьома найпопулярнішими комбінаціями були:

- пероральний дидрогестерон + ін'єкції прогестерону (5,6%);
- пероральний прогестерон + ін'єкції прогестерону (4,7%);
- пероральний дидрогестерон + пероральний прогестерон (1,1%).

Частота призначення дидрогестерону поступово зростала, тоді як частота застосування прогестерону, особливо ін'єкційного, знижувалася. Серед 34 760 випадків призначення прогестагенів із повною інформацією про їхнє застосування основними помилками були: низька частота прийому (18,4%), висока разова доза (15,9%) і низька разова доза (11,3%).

Професор зазначив, що сьогодні багато професійних товариств акушерів-гінекологів і медичних організацій впроваджують рекомендації щодо застосування прогестагенів у жінок із загрозою НВ. У Саудівській Аравії рекомендовано застосування пероральних прогестагенів, зокрема дидрогестерону, у ранні терміни вагітності жінкам із загрозою викидня та ідіопатичним повторним викиднем [37]. Дидрогестерон також рекомендований міжнародними організаціями з ведення пацієток із НВ.

В оновленій настанові Європейської асоціації репродукції людини та ембріології (ESHRE) 2022 року рекомендовано застосування вагінального прогестерону в дозі 400 мг двічі на добу для жінок зі ЗНВ невідомої етіології та вагінальною кровотечею в поточній вагіт-

ності для підвищення рівня живонародження (з моменту початку кровотечі до 16 повних тижнів вагітності). Існують докази того, що пероральний прийом дидрогестерону, розпочатий після підтвердження серцевої діяльності плода, може бути ефективним [1]. Ізраїльська медична асоціація (The Israel Medical Association) рекомендує лікування дидрогестероном. Метааналізи й систематичні огляди вказують на переваги конкретних препаратів, зокрема дидрогестерону [38].

За даними мережевого метааналізу Zhao H et al., найнижчий ризик викидня відзначено при застосуванні перорального дидрогестерону (The surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) 100,0%). Для вагінального прогестерону цей показник був дещо вищим (SUCRA 67,9%) [39]. Призначення перорального мікронізованого прогестерону має найвищий ризик викидня (SUCRA 15,7%). За даними FIGO, починати застосування вагінального прогестерону після позитивного тесту на вагітність не рекомендується жінкам без симптомів і без повторних викиднів. Застосування дидрогестерону може відігравати певну роль, але необхідні додаткові масштабні плацебо-контрольовані дослідження для визначення часу початку лікування, дозування та тривалості курсу. Застосування прогестагенів рекомендоване для зниження частоти викиднів у пацієнок із загрозою переривання вагітності. Пероральний прогестаген (дидрогестерон) під час вагітності може розглядатися як засіб, що чинить позитивний вплив у випадках ЗНВ в I триместрі [33].

Доповідач наголосив, що в пацієнок із кровотечею на ранніх термінах вагітності та ЗНВ в анамнезі перевагу слід надавати саме препарату Дуфастон®, а не вагінальному прогестерону. Доведено, що Дуфастон® зупиняє кровотечу майже вдвічі швидше, ніж мікронізований вагінальний прогестерон [40].

Що важливо запам'ятати? Низький рівень прогестерону асоціюється з підвищенням ризиком НВ [41]. У клінічних дослідженнях Дуфастон® продемонстрував ефективність у пацієнок із загрозливим і звичним викиднем [42, 43]. Препарат є зручним у застосуванні завдяки пероральній формі та демонструє високий рівень задоволеності серед пацієнок [44]. Установлено, що Дуфастон® має вивчений профіль безпеки як для вагітної, так і для плода [45, 46]. Слід пам'ятати про важливість надання психологічної допомоги жінкам із НВ [47].

Доказова база щодо ефективності застосування гестагенів у разі невиношування постійно зростає. У нещодавно оновлених клінічних рекомендаціях країн, зокрема Великої Британії (NICE), Ізраїлю, Китаю та інших, йдеться про те, що гестагени в певних клінічних ситуаціях рекомендовані для запобігання втраті вагітності [38, 48–50]. Прямі порівняльні рандомізовані дослідження гестагенів при вагітності з високим ризиком невиношування засвідчили:

- вищу частоту живонароджень при застосуванні препарату Дуфастон® порівняно з мікронізованим прогестагеном (IPD LOTUS);
- в 1,7 раза швидше зупинення кровотечі при загрозливому викидні при застосуванні препарату Дуфастон®, ніж при застосуванні мікронізованого прогестагену (Kale et al., 2021) [40].

Крім того, важливо зазначити, що не існує біологічної правдоподібності в тому, що прогестагени можуть спричиняти тератогенність у людини [51, 52]:

- прогестини є гормонами та діють через рецептори;
- більшість негенітальних структур не мають специфічних статевих рецепторів, особливо під час раннього органогенезу, коли розвиваються серце та кінцівки;
- тканини, які не мають рецепторів до прогестерону, навряд чи ізольовано та специфічно відповідатимуть на його дію, якщо інші тканини або органи також не реагують.

Доповідач підкреслив, що, згідно з даними систематичного огляду літератури й метааналізом, дидрогестерон не є додатковим фактором ризику розвитку вроджених вад [53]. Результати цього дослідження мають найвищий на сьогодні рівень доказовості з питання вроджених вад. Дидрогестерон демонструє сприятливий профіль безпеки під час вагітності, зокрема й при призначенні в I триместрі вагітності внаслідок повторного/загрозливого викидня, а також як лютеїнова підтримка в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Пероральний дидрогестерон застосовується з 1960-х років у лікуванні низки станів, пов'язаних із дефіцитом прогестерону, і має добре вивчений профіль безпеки [45, 54]. Зв'язку між вадами розвитку плода та застосуванням дидрогестерону в I триместрі вагітності не виявлено [55]. Більш ніж 113 мільйонів жінок [45], щонайменше 20 мільйонів вагітних [45, 54] у понад 100 країнах світу [56] отримували лікування дидрогестероном.

На завершення своєї доповіді Д. Г. Коньков зазначив, що «Дуфастон® – це як кисень для вагітності» [57–61]. На його думку, багато фахівців вже переконалися на власному досвіді в клінічній ефективності цього препарату. При звичному невиношуванні рекомендоване призначення препарату Дуфастон® у дозі 10 мг 1 раз на добу до 20 тижня вагітності, після чого дозу можна поступово зменшувати. При загрозливому викидні – 40 мг (4 таблетки) одноразово, далі по 10 мг кожні 8 годин. Якщо симптоми не зникають або з'являються повторно, дозу слід збільшити на 1 таблетку Дуфастон® кожні 8 годин [58].

Доповідь «Клініко-фармакологічні аспекти невиношування вагітності» представила Ганна Володимирівна Зайченко, докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри фармакології НМУ імені О. О. Богомольця, членкиня Європейської асоціації клінічної фармакології та фармакотерапії (ЕАСРТ), Міжнародного союзу фундаментальної та клінічної фармакології (IUPHAR), Британського товариства фармакологів (BPS), Голова Київського регіонального відділення ВГО «Асоціація фармакологів України».

Викидень зазвичай визначається як втрата вагітності до появи життєздатності плода. Доповідачка навила невтішну статистику: за оцінками, щороку у світі відбувається близько 23 мільйонів викиднів, тобто 44 втрати вагітності щохвилини. Загальний ризик викидня становить 15,3% від усіх визнаних вагітностей. Популяційна поширеність жінок, які мали один ви-

кидень, становить 10,8%, два викидні – 1,9%, три або більше викиднів – 0,7% [62]. У різних країнах поширеність НВ різниться: в Австралії – 10,5%, в Японії – 10,7%, у Китаї – 12,5% [63]. В Україні цей показник коливається в межах 15–27% [64, 65].

Серед провідних причин НВ в багатьох країнах – вік матері, стрес, ожиріння, проблеми зі здоров'ям, пов'язані зі способом життя, діабет, гіпертонія тощо. За прогнозами Ради Європейського Союзу, через війну та залежно від її тривалості, населення України може скоротитися на 24–33% [66, 67]. Попри професійний рівень допомоги при фізичних наслідках втрати вагітності, належна психологічна підтримка залишається недостатньою [68]. Рання діагностика може зменшити психологічне навантаження [47]. Психологічної підтримки потребує не лише жінка, а і її партнер.

Тактика лікування визначається професійною спільнотою з урахуванням доступних у країні методів. У деяких європейських державах застосовується консервативний підхід – призначення гестагенної терапії лише за наявності в анамнезі 3 і більше втрат вагітності та за умови загрози в поточній вагітності [1, 50, 69]. В Україні поширений проактивний підхід – призначення гестагенів задля збереження вагітності усім жінкам із загрозою переривання або звичного викидня.

З 2009 року у світі почали з'являтися неспростовні докази щодо ефективності прогестагенів. Уже з 2011 року в Кокранівській базі з'явилися дані про позитивний ефект призначення прогестагенів, а саме під час вагітності з високим ризиком (НВ, вагітність, яка настала після застосування екстракорпорального запліднення (ЕКЗ)) [30, 70]. У 2019–2023 роках були отримані дані про вищу частоту живонароджень при застосуванні дидрогестерону порівняно з плацебо та іншими гестагенами. У дослідженні IPD LOTUS доведено більшу ймовірність народження дитини при застосуванні дидрогестерону порівняно з мікронізованим прогестероном при ЕКЗ [46].

Основні результати систематичних оглядів літератури та мережевих метааналізів щодо застосування гестагенів у разі загрозового абортів з 2017 року свідчать про те, що:

- Дуфастон® достовірно знижує ймовірність викидня порівняно зі стандартною терапією [70];
- дидрогестерон знижує частоту викиднів порівняно з відсутністю лікування [71];
- дидрогестерон демонструє зниження ризику викидня порівняно з контрольною групою [72];
- дидрогестерон сприяє підвищенню частоти живонароджень [73].

Дидрогестерон і прогестерон мають подібне молекулярне походження. Обидві молекули синтезовані з рослинних стеролів, що є природним джерелом (корінь дикого ямсу або соя) [74, 75]. Протягом кількох етапів натуральне джерело перетворюється на молекулу прогестерону з його відомою плоскою просторовою структурою [76]. Це фармакологічний продукт, який імітує повною мірою структуру прогестерону.

Молекула дидрогестерону має вигнуту структуру [74]. Під час технологічного методу з ультрафіолетовим опромінюванням відбувається «згинання»

молекули прогестерону та утворюється унікальна 3D-структура з високою селективністю до рецепторів прогестерону. Дуфастон® (дидрогестерон) виробляється відповідно до стандартів якості. Компанія Abbott нагороджена сертифікатом Європейської фармакопеї за виробництво дидрогестерону, який відповідає високому стандарту якості Європейської фармакопеї [77, 78]. Дидрогестерон компанії Abbott використовується як стандартний зразок для Європейської та Американської фармакопеї [77–80].

Основні характеристики молекули дидрогестерону з вигнутою структурою:

– висока пероральна біодоступність при внутрішньому прийомі [54] – у 3,5 раза вища, ніж у мікронізованого вагінального прогестерону, і в 5,6 раза – ніж у перорального прогестерону [81, 82]. Дидрогестерон краще резорбується з пероральною біодоступністю (28%) порівняно з < 5% для перорального мікронізованого прогестерону [81].

– Висока селективність [83]. Дидрогестерон – це високоселективний прогестаген, який через свою унікальну структуру майже виключно зв'язується з рецепторами прогестерону, що обумовлює меншу ймовірність розвитку побічних ефектів (пов'язаних з іншими рецепторами), як це може бути у випадку інших прогестагенів. Це забезпечує:

- відсутність глюкокортикоїдної активності (впливу на стінку судин або імунну систему) [58, 84, 85];
- відсутність антигонадотропної активності (відсутність інгібування овуляції при прийомі препарату в терапевтичних дозах) [58, 84, 85];
- слабо виражену антиандрогенну дію порівняно з прогестероном (менший вплив на волосся та шкіру) [85].

– Ефективність зберігається навіть при п'ятикратно нижчій добовій дозі порівняно з мікронізованим вагінальним прогестероном [82]. Дидрогестерон характеризується швидким початком дії – досягає піка концентрації в плазмі крові через 0,5–1,5 години після введення [58] та максимальної концентрації в плазмі у 2 рази швидше, ніж мікронізований вагінальний прогестерон [58, 86].

Одним із перших симптомів викидня є кровотеча. Тому шлях введення препарату має значення. За словами професорки Г. В. Зайченко, бактеріальний вагіноз поширений серед вагітних, причому в понад 50% випадків його перебіг безсимптомний [87, 88], а також підвищує ризик передчасних пологів приблизно вдвічі [89].

Доповідачка звернула увагу на те, що дидрогестерон має посилений прогестагенний ефект [46, 53, 57, 58, 81–83, 90–93] та сприятливий профіль безпеки:

- *не спричиняє* механічного пошкодження і подразнення слизової оболонки піхви;
- *не порушує* біоценоз піхви;
- *зручний* у застосуванні – пацієнтки надають перевагу пероральному прийому гестагенів порівняно з вагінальним;
- має *високу біодоступність* при пероральному прийомі.

Доведено, що дидрогестерон не пов'язаний із вродженими аномаліями [93]. 65 років клінічного засто-

сування – це колосальний досвід і значний обсяг даних щодо ефективності та безпеки [45, 54]. Першим дітям в Україні, які народилися завдяки препарату Дуфастон®, вишвилилося вже 25 років.

Узагальнюючи, Г.В. Зайченко зазначила, що проблема НВ залишатиметься актуальною [63]. До 2030 року прогнозується зростання кількості викиднів, якщо вік матері й надалі підвищуватиметься. Проте за умови покращення способу життя та медичних технологій, глобальний рівень викиднів може стабілізуватися або навіть знизитися.

У країнах, що розвиваються, через обмежений доступ до медичної допомоги рівень викиднів, імовірно, залишатиметься на рівні 15–17%, якщо не буде проведено суттєвих реформ охорони здоров'я. Важливу роль у зменшенні кількості викиднів у 2025 році та в майбутньому відіграватимуть вік, здоров'я не лише жінки, а і її партнера, спосіб життя та доступ до якісної медичної допомоги. Прогноз підкреслює як ризики, так і можливості для покращення, при цьому економічні витрати продовжуватимуть зростати, якщо не будуть реалізовані профілактичні заходи [94].

ПОСИЛАННЯ

1. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender AR, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(1):hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002.
2. Arora M, Bashiri A, Mukhopadhyay N. Recurrent pregnancy loss. 4th Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2025. 529 p.
3. Bashiri A, Harlev A, Agarwal A. Recurrent Pregnancy Loss. Evidence-Based Evaluation, Diagnosis and Treatment [Internet]. 4th Edition. Springer Cham; 2016. 208 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-27452-2>.
4. Schlaikjaer HT, Ambye L, Gruhn JR, Petersen JF, Wrønding T, Amato L, et al. Cell-free fetal DNA for genetic evaluation in Copenhagen Pregnancy Loss Study (COPL): a prospective cohort study. *Lancet*. 2023;401(10378):762-71. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02610-1.
5. Peuranpää PL, Gissler M, Peltopuro P, Tiitinen A, Hautamäki H. The effect of paternal and maternal factors on the prognosis of live birth in couples with recurrent pregnancy loss. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(12):1374-85. doi: 10.1111/aogs.14469.
6. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167-76. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
7. Du Fossé NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley EEL. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(5):650-69. doi: 10.1093/humupd/dmaa010.
8. McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019;112(1):54-60.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.003.
9. Bashiri A, Giliutin M, Ziedenberg H, Plakht Y, Baumfeld Y. A proposed prognostic prediction tool for a live birth among women with recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(19):3736-42. doi: 10.1080/14767058.2020.1839877.
10. Kolte AM, Westergaard D, Lidgaard Ø, Brunak S, Nielsen HS. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study. *Hum Reprod*. 2021;36(4):1065-73. doi: 10.1093/humrep/deaa326.
11. Andersen LB, Dechend R, Karumanchi SA, Nielsen J, Joergensen JS, Jensen TK, et al. Early pregnancy angiogenic markers and spontaneous abortion: an Odense Child Cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):594.e1-e11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.007.
12. Hou W, Yan XT, Bai CM, Zhang XW, Hui LY, Yu XW. Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(9):1004-8. doi: 10.1038/ejcn.2016.83.
13. Nagwa AE, Fadeel A, Nabil Aboushady RM, Soliman HF. Association between Vitamin D deficiency and occurrence of miscarriage among women. *IOSR J Nursing Health Sci*. 2019;8(3):53-62. doi: 10.9790/1959-0803055362.
14. Wang L-Q, Yan X-T, Yan C-F, Zhang X-W, Hui L-Y, Xue M, et al. Women with recurrent miscarriage have decreased expression of 25-Hydroxyvitamin D3-1 α -Hydroxylase by the fetal-maternal interface. *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0165589. doi: 10.1371/journal.pone.0165589.
15. Zhang BY, Wei YS, Niu JM, Li Y, Miao ZL, Wang ZN. Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;108(2):135-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.09.019.
16. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*. 2011;29(6):507-13. doi: 10.1055/s-0031-1293204.
17. Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G. Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(2):220-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.024.
18. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based case-control study. *BJOG*. 2007;114(2):170-86. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01193.x.
19. Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, Araujo JE, Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(1):30-8. doi: 10.1111/jog.13799.
20. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2010;94(1):290-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.021.
21. Sugiyama-Ogasawara M. Recurrent pregnancy loss and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):489-97. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.12.001.
22. Bashir M, Fagier Y, Ahmed B, C Konje J. An overview of diabetes mellitus in pregnant women with obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;93:102469. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102469.
23. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137(2):447-52. doi: 10.1093/jn/137.2.447.
24. Huang HY, Chen HL, Feng LP. Maternal obesity and the risk of neural tube defects in offspring: A meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(2):188-97. doi: 10.1016/j.orcp.2016.04.005.
25. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for prediabetes and type 2 Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326(8):736-43. doi: 10.1001/jama.2021.12531.
26. Yassaee F, Mostafaeae L. The role of cervical cerclage in pregnancy outcome in women with uterine anomaly. *J Reprod Infertil*. 2011;12(4):277-9.
27. Leo L, Arduino S, Febo G, Tassarolo M, Lauricella A, Wierdis T, et al. Cervical cerclage for malformed uterus. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1997;24(2):104-6.
28. Golan A, Langer R, Wexler S, Segev E, Niv D, David MP. Cervical cerclage's role in the pregnant anomalous uterus. *Int J Fertil*. 1990;35(3):164-70.
29. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW, et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1260-67. doi: 10.1093/humrep/deab037.
30. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1815-24. doi: 10.1056/NEJMoa1813730.
31. Ku CW, Allen JC Jr, Lek SM, Chia ML, Tan NS, Tan TC. Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):360. doi: 10.1186/s12884-018-2002-z.
32. Bashiri A, Galperin G, Zeadna A, Baumfeld Y, Wainstock T. Increased live birth rate with dydrogesterone among patients with recurrent pregnancy loss regardless of other treatments. *J Clin Med*. 2023;12(5):1967. doi: 10.3390/jcm12051967.
33. Shehata H, Elifturi A, Doumouchtsis SK, Zini ME, Ali A, Jan H, et al. FIGO Good Practice Recommendations on the use of progesterone in the management of recurrent first-trimester miscarriage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;161(1):3-16. doi: 10.1002/ijgo.14717.
34. Tetrushvili N, Domar A, Bashiri A. Prevention of Pregnancy loss: combining progesterone treatment and psychological support. *J Clin Med*. 2023;12(5):1827. doi: 10.3390/jcm12051827.
35. Zhao Y, D'Souza R, Gao Y, Hao Q, Kallas-Silva L, Steen JP, et al. Progesterone in women with threatened miscarriage or recurrent miscarriage: A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(9):1689-701. doi: 10.1111/aogs.14829.
36. Pang YY, Ma CL. Real-world pharmacological treatment patterns of patients with threatened miscarriage in China from 2014 to 2020: A cross-sectional analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47(2):228-36. doi: 10.1111/jcpt.13536.
37. Arab H, Alharbi AJ, Oraif A, Sagr E, Al Madani H, Abduljabbar H, et al. The role of progesterone in threatened and idiopathic recurrent miscarriage. *Int J Womens Health*. 2019;11:589-96. doi: 10.2147/IJWH.S224159.
38. Mashiach S. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies, and treatment. *Isr Med Assoc J*. 2021;23(1):64-5.
39. Zhao H, He W, Yang Z. A pairwise and network meta-analysis comparing the efficacy and safety of progesterone in threatened abortion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;156(3):383-93. doi: 10.1002/ijgo.13707.
40. Kale AR, Kale AA, Yelikar K. A Comparative, randomized control trial in patients of per vaginal bleeding comparing efficacy of oral dydrogesterone versus vaginal progesterone in successful pregnancy outcome for patients with recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(6):591-5. doi: 10.1007/s13224-021-01473-2.

41. Zhang HX, Qin YZ, Liu WH, Hao R. Hypothyroidism and first-trimester spontaneous miscarriages. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(2):182-5.
42. El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(5):431-4. doi: 10.1016/j.jsmb.2005.08.007.
43. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas.* 2009;65(1):47-50. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.11.016.
44. Tomic V, Tomic J, Klaić DZ, Kasum M, Kuna K. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;186:49-53. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.002.
45. 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 in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1019-27. doi: 10.1093/humrep/dex023.
46. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C, Olofsson JI, Driessen S, 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):e0241044. doi: 10.1371/journal.pone.0241044.
47. El Hachem H, Crepauv V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: Current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017;9:331-45. doi: 10.2147/IJWH.S100817.
48. Qiao J. Clinical practice guidelines for progesterone in pregnancy maintenance and luteal phase support. *Chin J Reprod Contracept.* 2021;41:95-105. doi: 10.3760/cma.j.cn101441-20200930-00543.
49. TSOP guidelines. 1st version, second edition. TOBE; 2021.
50. National Institute for Health and Care Excellence. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management [Internet]. NICE guideline [NG126]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG126>.
51. Brent RL. Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: the last chapter of an erroneous allegation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(11):906-18. doi: 10.1002/bdra.20184.
52. Dailey J, Rosman L, Silbergeld EK. Evaluating biological plausibility in supporting evidence for action through systematic reviews in public health. *Public Health.* 2018;165:48-57. doi: 10.1016/j.puhe.2018.08.015.
53. Katalinic A, Nofz MR, Garcia-Velasco JA, Shulman LP, van den Anker JN, Strauss Iii JF. No additional risk of congenital anomalies after first-trimester dydrogesterone use: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open.* 2024;2024(1):hoae004. doi: 10.1093/hropen/hoae004.
54. Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(2):97-106. doi: 10.3109/09513590.2015.1121982.
55. Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum Dev.* 2009;85(6):375-7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.12.016.
56. Podzolkova N, Tatarчук T, Doshchanova A, Eshimbetova G, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(3):246-9. doi: 10.3109/09513590.2015.1115832.
57. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas.* 2009;65(1):3-11. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.10.011.
58. Regulatory directive documents of the Ministry of Health of Ukraine. Instructions for medical use of Duphaston® [Internet]. 2012. Available from: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=30976>.
59. Simoncini T, Caruso A, Giretti MS, Scorticati C, Fu XD, Garibaldi S, et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril.* 2006;86(4):1235-42. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.018.
60. Divakova TS, Famina MP. Effects of dydrogesterone and acetylsalicylic acid on placental angiogenesis in complicated pregnancies. *Med J.* 2014;(2):3.
61. Abdel-Razik M, El-Berry S, Mostafa A. The effects of nitric oxide donors on uterine artery and sub-endometrial blood flow in patients with unexplained recurrent abortion. *J Reprod Infertil.* 2014;15(3):142-6.
62. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, PodsekM, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: The epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021;397(10285):1658-67. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
63. Revankar S. Miscarriage statistics by risk percentage, country, demographics and facts [Internet]. Coolest Gadgets; 2025. Available from: <https://www.coolest-gadgets.com/miscarriage-statistics/>.
64. Vorobyova II, Zhivetskaya-Denisova AA, Tkachenko VB, Rudakova NV, Tolkach SM. Miscarriage of pregnancy: Current views on the problem (literature review). *Health Woman.* 2017;3(119):113-7.
65. Vovk IB, Vdovichenko YP, Trokhimovich OV, Zadorozhna TD, Gorovenko NG. Early reproductive expenses. Kyiv; 2016. 253 p.
66. National Institute for Strategic Research. Socio-demographic situation in Ukraine: the paths of the heirs of the war [Internet]. 2022. Available from: <https://niss.gov.ua/news/komentari-ekspertiv/sotsialno-demografichna-sytuatsiya-v-ukrayini-shlyakhy-podolannya>.
67. NoBrainer Data. The Demographic Tragedy of Ukraine: A Second Holodomor? [Internet]. 2022. Available from: <https://nobrainerdata.com/2022/06/17/the-demographic-tragedy-of-ukraine-a-second-holodomor/>.
68. International Federation of Gynecology and Obstetrics. What is the psychological impact of miscarriage? [Internet]. FIGO; 2018. Available from: <https://www.who.org/news/what-psychological-impact-miscarriage>.
69. Toth B, Würfel W, Bohlmann M, Zschocke J, Rudnik-Schöneborn S, 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):364-81. doi: 10.1055/a-0586-4568.
70. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(12):983-90. doi: 10.3109/09513590.2012.702875.
71. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Bahkali KH. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD005943. doi: 10.1002/14651858.CD005943.pub5.
72. Wang XX, Luo Q, Bai WP. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(4):794-802. doi: 10.1111/jog.13909.
73. Li L, Zhang Y, Tan H, Bai Y, Fang F, Faramand A, et al. Effect of progesterone for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2020;127(9):1055-63. doi: 10.1111/1471-0528.16261.
74. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric.* 2005;8(1):3-63. doi: 10.1080/13697130500148875.
75. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2008;61(1-2):171-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.11.013.
76. Morrill GA, Kostellow AB, Askari A. Progesterone binding to the alpha1-subunit of the Na/K-ATPase on the cell surface: insights from computational modeling. *Steroids.* 2008;73(1):27-40. doi: 10.1016/j.steroids.2007.08.012.
77. PharmaCompass. Dydrogesterone CEP granted [Internet]. Available from: <https://www.pharmacompass.com/certificates-of-suitability-products-cep/dydrogesterone>.
78. European Pharmacopoeia. Certificate of Suitability No. R0-CEP 2019-114-Rev 00. Dydrogesterone [Internet]. European Pharmacopoeia; 2019. Available from: <https://www.lgcstandards.com/DE/en/search?text=Dydrogesterone>.
79. European Pharmacopoeia. Dydrogesterone No 07/2022:2357 [Internet]. European Pharmacopoeia; 2022. Available from: <https://www.lgcstandards.com/DE/en/search?text=Dydrogesterone>.
80. The United States Pharmacopoeia USP Certificate. Dydrogesterone [Internet]. USP Template No CERT1-07. 2021. Available from: <https://www.usp.org/reference-standards>.
81. Stanczyk FZ, HapgoodJP, Winer S, MishellDR. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: Differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev.* 2013;34(2):171-208.
82. Paulson RJ, Collins MG, Yankov VI. Progesterone pharmacokinetics and pharmacodynamics with 3 dosages and 2 regimens of an effervescent micronized progesterone vaginal insert. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4241-9. doi: 10.1210/je.2013-3937.
83. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003;46(1):7-16. doi: 10.1016/j.maturitas.2003.09.014.
84. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2008;61(1-2):171-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.11.013.
85. Rižner TL, Brožič P, Doucette C, Turek-Etienne T, Müller-Vieira U, Sonneveld E, et al. Selectivity and potency of the retro progesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids.* 2011;76(6):607-15. doi: 10.1016/j.steroids.2011.02.043.
86. State register of medicinal products of Ukraine. Instructions for medical administration of medicinal progesterone, micronized 100 mg or 200 mg. [Internet]. Available from: <http://www.drz.com.ua/>.
87. Kamga YM, Ngunde JP, Akochere JKT. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors in pregnant women receiving antenatal care at the Kumba Health District (KHD), Cameroon. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):166. doi: 10.1186/s12884-019-2312-9.
88. Mengistie Z, Woldeamanuel Y, Asrat D, Adera A. Prevalence of bacterial vaginosis among pregnant women attending antenatal care in Tikur Anbessa University Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2014;7:822. doi: 10.1186/1756-0500-7-822.
89. Faruqi A. Bacterial Vaginosis: Risk of adverse pregnancy outcome. *J Gynecol Res Obstet.* 2018;4(2):15-7. doi: 10.17352/jgro.000051.
90. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(1):68-72. doi: 10.1080/09513590701584857.
91. Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril.* 2011;95(6):1961-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.148.
92. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(5):416-20. doi: 10.1016/j.jsmb.2005.08.012.
93. Katalinic A, Shulman LP, Strauss JF, Garcia-Velasco JA, van den Anker JN. A critical appraisal of safety data on dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2022;45(2):365-73. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.03.032.
94. Cumming GP, Klein S, Bolsover D, Lee AJ, Alexander DA, Maclean M, et al. The emotional burden of miscarriage for women and their partners: trajectories of anxiety and depression over 13 months. *BJOG.* 2007;114(9):1138-45. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01452.x.

Стаття надійшла до редакції 31.03.2025. – Дата першого рішення 03.04.2025. – Стаття подана до друку 08.05.2025