

Клинические рекомендации

## **Привычный выкидыш**

МКБ-10: **O26.2, N96**

Год утверждения (частота пересмотра): **2021**

ID:

URL

Возрастная группа: **Взрослые / дети**

Профессиональные ассоциации:

- **ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ)**

## Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	9
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	11
2.1 Жалобы и анамнез .....	11
2.2 Физикальное обследование .....	13
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	13
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	22
2.5 Иные диагностические исследования.....	24
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	26
3.1 Немедикаментозные методы лечения ПВ.....	26
3.2 Медикаментозные методы лечения ПВ во время беременности .....	27
3.3 Хирургические методы лечения ПВ на прегравидарном этапе .....	30
3.4 Хирургические методы лечения беременных с ПВ .....	31
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....	33
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	33
6. Организация оказания медицинской помощи.....	34

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	34
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	35
Список литературы.....	37
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	51
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	54
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	56
Приложение Б Алгоритмы действия врача .....	58
.....	59
Приложение В. Информация для пациента .....	60
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	62

## Список сокращений

АМГ	антимюллеров гормон
АФС	антифосфолипидный синдром
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГИТ	гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ГКС	глюкокортикостероиды
ЗРП	задержка роста плода
ИЦН	истмико-цервикальная недостаточность
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
КТГ	кардиотокография
КС	кесарево сечение
ЛГ	лютеинизирующий гормон
МРТ	магнитно-резонансная томография
МЦ	менструальный цикл
НИПТ	неинвазивное пренатальное тестирование (определение внеклеточной ДНК плода по крови матери)
НЛФ	недостаточность лютеиновой фазы
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НФК	нефракционированный гепарин
ПВ	привычный выкидыш
ПКЯ	поликистозные яичники
ПРПО	преждевременный разрыв плодных оболочек
ПССГ	половые стероиды связывающий глобулин
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПН	плацентарная недостаточность
ПР	преждевременные роды
ТТГ	тиреотропный гормон
ТПО	тиреопероксидаза
ТЭО	тромбоэмболические осложнения
УВ	угрожающий выкидыш
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХА	хромосомная анеуплоидия

ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
ХЭ	хронический эндометрит
ЧСС	частота сердечных сокращений
ШМ	шейка матки
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение

## Термины и определения

**Привычный выкидыш (ПВ)** - наличие у женщины двух и более клинических потерь беременности от одного и того же партнера в сроках до 22 недель и/или с весом плода менее 500 г.

### Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

#### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Привычный выкидыш (ПВ) – наличие у женщины двух и более клинических потерь беременности от одного и того же партнера в сроках до 22 недель и/или с весом плода менее 500 г [1], [2].

Учитывая возрастающий с увеличением числа неудач риск потери желанной беременности, большинство специалистов, занимающихся проблемой ПВ, в настоящее время пришли к выводу, что достаточно двух выкидышей, чтобы отнести супружескую пару к категории ПВ с последующим обследованием и комплексом мер по подготовке к беременности [3], [4], [5], [6].

#### **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Среди причин ПВ выделяют: генетические (3-6%), анатомические (10-16%), инфекционно-воспалительные (10-15%), эндокринные (12-15%), аутоиммунные (до 15%), тромбофилические (10%). При отсутствии выявленных факторов выделяют идиопатический ПВ (15-50%). ПВ полиэтиологичен, у одной супружеской пары может иметь место сочетание нескольких причин, в связи с чем поиск этиологических факторов должен быть проведен в полном объеме, даже при выявлении одной из явных причин ПВ. При отсутствии данных о вышеизложенных причинах ПВ, возможны аллоиммунные (5-10%) причины ПВ, относимые к идиопатическому ПВ [7], [8].

Помимо генетических и частично инфекционных причин, ведущих к закладке аномального эмбриона, реализация повреждающего действия других факторов

(анатомических, эндокринных, аутоиммунных, инфекционно-воспалительных тромбофилических) состоит в создании неблагоприятного фона для развития генетически полноценного плодного яйца, что ведет к истощению резервных возможностей хориона и остановке эмбриогенеза. Хромосомные нарушения у эмбриона/плода являются наиболее частой причиной самопроизвольного выкидыша в первом триместре беременности [9], [10]. Чем раньше во время беременности произошел выкидыш, тем выше вероятность того, что у эмбриона/плода были хромосомные анеуплоидии (ХА). Риск трисомии у эмбриона/плода в результате аберрации хромосом возрастает по мере увеличения возраста матери. Наиболее распространенной причиной выкидыша является трисомия по 16 хромосоме, второе место занимает трисомия по 22 хромосоме. Триплоидия обнаружена приблизительно у 15% плодов с аномалиями по данным цитогенетического исследования. На долю моносомии по X-хромосоме приходится приблизительно 20% выкидышей, происходящих в первом триместре беременности. Взаимосвязь между возрастом матери и моносомией по X-хромосоме, полиплоидией или структурными аномалиями хромосом не установлена [11]

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Частота ПВ составляет 1-5%. Среди всех самопроизвольных прерываний беременностей ПВ составляют 10-15%. Около 80% ПВ выкидышей происходит до 12 недель беременности [12]

Риск потери беременности после первого выкидыша составляет 13-17%, что соответствует частоте спорадического выкидыша в популяции, тогда как после 2 предшествующих самопроизвольных прерываний риск потери желанной беременности возрастает более чем в 2 раза и составляет 36-38% [7]. Прогноз вынашивания беременности зависит от возраста женщины и наличия родов в анамнезе: у рожавших женщин риск выкидышей ниже (Таблицы 1 и 2).

Таблица 1

Вероятность ПВ в зависимости от возраста матери и количества выкидышей в анамнезе [13]

Выкидыши в анамнезе	Риск повторного выкидыша			
	25-29 лет	30-34 года	35-39 лет	40-44 года
1 выкидыш	15%	16-18%	21-23%	40%
2 выкидыша	22-24%	23-26%	25-30%	40-44%
3 выкидыша и более	40-42%	38-40%	40-45%	60-65%

Таблица 2

Риск потери беременности в зависимости от наличия родов в анамнезе

Число самопроизвольных выкидышей	Риск потери последующей беременности (%)	
	Женщины, имеющие 1 ребенка	Женщины, не имеющие детей
0	11-13	11-13
1	13-17	13-17
2	26	36-38
3-4	32	40-45
6 и более	53	53-56

**1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

O26.2 - Медицинская помощь женщине с привычным невынашиванием беременности

N96 - Привычный выкидыш

**1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Классификация ПВ в соответствии со сроком самопроизвольного прерывания беременности

Ранний ПВ Гибель эмбриона/плода происходит до 10 недель беременности.

Поздний ПВ Прерывание беременности происходит с 10 до 22 недель беременности (погибшим или живым плодом к моменту начала выкидыша).

Комментарий: К ранним выкидышам относят преэмбриональные (до 5 недель) и эмбриональные (в сроках от 5 до 10 недель) потери беременности [14]

Классификация ПВ в соответствии с предшествующим репродуктивным анамнезом

Первичный ПВ Выкидыши происходят, начиная с первой беременности, в анамнезе нет родов.

Вторичный ПВ Вначале репродуктивная функция не нарушена, после

родов возникает ПВ.

Третичный ПВ Выкидыши предшествуют выношенной беременности, а затем вновь происходят самопроизвольные прерывания беременностей.

Комментарий: Разделение первичный, вторичный и третичный ПВ объясняется различным прогнозом при вынашивании беременности и разной эффективностью методов лечения [15].

### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Основной жалобой партнеров с ПВ является невозможность реализации репродуктивной функции.

Вне беременности женщины с ПВ могут не предъявлять жалоб. Возможны жалобы, характерные для патологии, приводящей к реализации ПВ: на нарушения менструального цикла – скудные менструации, нерегулярный характер менструаций (при гормональных проблемах, анатомических причинах ПВ), боли внизу живота, дизурические явления, диспареунию, изменение характера выделений из половых путей, зуд в области наружных половых органов (жалобы характерные для инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) и воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ)), нарушения функции соседних органов (при миоме матки больших размеров) и др.

Возможны жалобы на отсутствие наступления беременности после ПВ, как проявление вторичного бесплодия. Пациенты с ПВ составляют группу риска по реализации вторичного бесплодия после 3-й потери беременности.

У беременных пациенток с ПВ на ранних сроках беременности наиболее частыми жалобами являются боли и кровянистые выделения из половых путей (клиническая картина угрожающего и начавшегося выкидыша):

- боли спастического характера;
- кровянистые выделения из половых путей;
- сокращения матки;
- боли в пояснице;
- ощущение давления во влагалище;
- выделения слизи из влагалища, которые могут быть прозрачными, розовыми или кровянистыми (как правило, после 12 недель беременности).

Во время беременности у женщин с ПВ возможно возникновение следующих осложнений, являющихся этапами прерывания беременности:

- Угрожающий выкидыш - тянущие боли внизу живота и поясничной области, скудные кровянистые выделения из половых путей. Тонус матки повышен, шейка матки не укорочена, внутренний зев закрыт, тело матки соответствует сроку беременности. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) регистрируют сердцебиение плода.

- Начавшийся выкидыш - боли и кровянистые выделения из влагалища более выражены, цервикальный канал приоткрыт. Необходимо диагностировать следующие акушерские осложнения: отслойку хориона (плаценты), предлежание или низкое расположение хориона (плаценты), кровотечение из второго рога матки при пороках ее развития, гибель одного плодного яйца при многоплодной беременности.

- Выкидыш в ходу - тело матки, как правило, меньше предполагаемого срока беременности, определяются регулярные схваткообразные сокращения миометрия, в более поздние сроки беременности возможно подтекание околоплодных вод. Внутренний и наружный зевы открыты, элементы плодного яйца находятся в цервикальном канале или во влагалище.

- Неполный выкидыш - беременность прервалась, но в полости матки определяются элементы плодного яйца. Отсутствие полноценного сокращения матки и смыкания ее полости приводит к продолжающемуся кровотечению.

- Септический (инфицированный) выкидыш - прерывание беременности, сопровождающееся лихорадкой, ознобом, недомоганием, болями внизу живота, кровянистыми, иногда гноевидными выделениями из половых путей. При физикальном осмотре - тахикардия, тахипноэ, дефанс мышц передней брюшной стенки; при бимануальном влагалищном исследовании - болезненная, мягкой консистенции матка, шейка матки расширена. При отсутствии лечения возможна генерализация инфекции.

- Независимая беременность - гибель эмбриона (до 9 недель) или плода на сроке до 22 недель беременности при отсутствии экспульсии продуктов зачатия из полости матки.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Письмо Минздрава России от 07.06.2016 №15-4/10/2-3482 «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения».

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

### Критерии установления диагноза

Диагноз ПВ устанавливается на основании анамнестических данных о потерях двух и более клинически диагностированных беременностей от одного и того же партнера.

### **2.1 Жалобы и анамнез**

- До наступления беременности или на ранних сроках беременности рекомендован сбор анамнеза и выявление факторов риска ПВ [16][17]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарий:** Оценка жалоб и анамнеза включает оценку общего самочувствия женщины (головные боли, слабость, раздражительность, нарушения сна); сведения о наличии болей (их локализации, характера, зависимости от фазы менструального цикла); данные о семейном анамнезе (наличия в семье случаев ПВ, мертворождений, бесплодия); перенесенных соматических и гинекологических заболеваниях; перенесенных ИППП и хронических воспалительных заболеваний органов малого таза; наличии аллергических реакций; вредных привычках (курении, употреблении алкоголя, психотропных препаратов, наркотиков); воздействии вредных экологических факторов, в том числе профессиональных вредностей; результатах предшествующего лечения, в том числе хирургического, а также показаниях к их проведению; менструальном цикле: возрасте менархе, регулярности, продолжительности, болезненности менструаций; предыдущих методах контрацепции; половой жизни: в каком возрасте началась, какой брак по счету, его продолжительность, особенности сексуальной жизни (либидо, оргазм, частота половых контактов, болезненность полового акта - диспареуния), количестве половых партнеров; детородной функции: количестве предыдущих беременностей, их течения, исхода, осложнениях в родах и в послеродовом периоде; - характере питания; - приеме лекарственных средств. К факторам риска ПВ относятся:

1. Социально-демографические:

- Возраст матери старше 35 лет [7], [18], [19].

- Возраст отца старше 45 лет [20].
  - Масса тела женщины, выходящий за пределы нормативных значений до наступления беременности (ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup> и менее 18,5 кг/м<sup>2</sup> – риск возрастает до 75%) [3], [21], [22].
  - Избыточное регулярное употребление кофеина (более 5 чашек в день или более 100 г кофеина за сутки) [23].
  - Избыточное регулярное употребление алкоголя [24], [25].
  - Употребление наркотических препаратов (кокаина).
  - Курение (более 10 сигарет в день) [24].
  - Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (снижение синтеза простагландинов).
2. Акушерские факторы:
- Искусственные аборты [26].
  - Предшествующий выкидыш/выкидыши [13].
  - Длительный период до наступления беременности (более 1 года).
  - Трубный фактор бесплодия.
  - Беременность после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [27].
  - Два и более вмешательства с расширением цервикального канала; механическое расширение шейки матки (ШМ) (дилатация и кюретаж, гистероскопия).
  - Операции на шейке матки с потерей ткани шейки матки (конизация, ампутация).
3. Генетические факторы: наличие в семье случаев мертворождения, перинатальной смертности неясного генеза, ПВ, преждевременных родов, рождения детей с врожденными и наследственными заболеваниями.
4. Инфекционно-воспалительные и дисбиотические состояния.
- Данные о рецидивирующем бактериальном вагинозе и вагинальных инфекциях любого генеза.
  - Воспалительные заболевания мочевых путей.
  - Хронический эндометрит [28][29].
  - Листериоз, сифилис, токсоплазмоз, хламидийная инфекция.
5. Нарушения менструального цикла, обусловленные гормональными нарушениями: гиперпролактинемия, гипотиреоз, недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), гиперандрогения.
6. Нарушения анатомии матки: аномалии развития матки, внутриматочные синехии, субмукозная миома матки, миома матки больших размеров (более 4 см) [30].

7. Соматические заболевания: первичный антифосфолипидный синдром (АФС), ревматические заболевания, в том числе системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит (возможен вторичный АФС), сахарный диабет, целиакия, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, железодефицитная анемия.

## **2.2 Физикальное обследование**

Физикальное обследование во время беременности должно соответствовать клиническим рекомендациям «Нормальная беременность».<sup>2</sup>

- Пациентке с ПВ во время беременности рекомендовано провести дополнительный гинекологический осмотр при наличии жалоб на кровянистые выделения из половых путей. [31]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарий:** При наличии кровянистых выделений следует ограничиться осмотром шейки матки в зеркалах, от проведения влагалищного исследования следует отказаться, так как оно не дает дополнительной важной информации и может привести к увеличению интенсивности кровотечения. Осмотр шейки матки проводится с помощью влажных стерильных зеркал, не смазанных лубрикантами (для исключения влияния при выполнении диагностических тестов), с целью оценки наличия и количества кровянистых выделений, состояния шейки матки и цервикального канала, исключения/подтверждения пролабирования плодного пузыря, наличия/отсутствия экспульсии элементов плодного яйца, исключения воспалительных изменений шейки матки.

## **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

Перечень лабораторных диагностических исследований во время беременности должен соответствовать клиническим рекомендациям «Нормальная беременность».<sup>2</sup>

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и ее партнера на цитогенетическое исследование (кариотип) с целью исключения сбалансированных хромосомных перестроек [32], [33].

---

<sup>2</sup> <https://yadi.sk/i/6WWXSxDEH7sjow>

**Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2.**

**Комментарий:** Цитогенетическое исследование (кариотип) пациентки с ПВ и ее партнера назначается после оценки факторов риска (при наличии  $\geq 2$  выкидышей, пациенткам старше 35 лет, при наличии в семье случаев ПВ, мертворождений, при выявлении ХА у плода в исходе предыдущей беременности). Частота встречаемости сбалансированных хромосомных перестроек в популяции составляет 0,3-0,6%, у пар с ПВ достигает 6-7%. При наличии у одного или обоих партнеров сбалансированных хромосомных перестроек (транслокаций, инверсий) прогноз для потомства будет зависеть от вида хромосомной перестройки и пола носителя. Риск хромосомной патологии для плода может колебаться от 1 до 100% [34][35][36]. Партнерам с ПВ и наличием изменений в кариотипе показана консультация врача-генетика.

- Не рекомендовано направлять пациентку с ПВ и ее партнера, у которых в семейном анамнезе нет указаний на ХА или моногенные заболевания, на преимплантационную генетическую диагностику эмбриона в программе ВРТ, с целью профилактики выкидыша [37], [38].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Пациенткам с ПВ рекомендовано цитогенетическое исследование (кариотип) абортивного материала в случае потери беременности при наличии возможности забора тканей с целью выявления ХА у эмбриона/плода [39].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- **Комментарий:** Исследование рекомендовано проводить методом молекулярного кариотипирования. Это позволяет повысить эффективность получения результатов кариотипирования при неудовлетворительном качестве абортивного материала, дает возможность хранения биоматериала в замороженном виде для отсроченных генетических исследований [39].

- На прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ группы высокого риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и акушерской патологии на молекулярно-генетическое исследование

мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания) с целью своевременной профилактики данных осложнений [40].

**Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2.**

**Комментарий:** К группе высокого риска ТЭО и акушерской патологии относятся пациентки, имеющие отягощенный семейный тромботический или личный тромботический анамнез, неразвивающиеся беременности в сроках от 10 до 22 недель, анамнез антенатальной гибели плода, мертворождения.

- На прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ группы высокого риска ТЭО и акушерской патологии на определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови с целью своевременной профилактики последующих осложнений [40].

**Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2.**

- На прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ группы высокого риска ТЭО и акушерской патологии на определение активности антитромбина III в крови с целью своевременной профилактики последующих осложнений [40].

**Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2.**

**Комментарий:** При свершившемся выкидыше определение дефицита антитромбина III должно быть проведено не ранее, чем через 6 недель после окончания беременности [41].

- На прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ группы высокого риска ТЭО и акушерской патологии на исследование уровня протеина С в крови с целью своевременной профилактики последующих осложнений [40].

**Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2.**

**Комментарий:** При свершившемся выкидыше определение дефицита протеина С должно быть проведено не ранее, чем через 6 недель после окончания беременности [41].

- На прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ группы высокого риска ТЭО и акушерской патологии на определение активности протеина S в крови с целью своевременной профилактики последующих осложнений [40].

**Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2.**

**Комментарий:** При свершившемся выкидыше определение дефицита протеина S должно быть проведено не ранее, чем через 6 недель после окончания беременности [41].

- На прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ на определение содержания антител к кардиолипину в крови, определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови, определение волчаночного антикоагулянта в крови с целью своевременной профилактики выкидыша и ТЭО [42]

**Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1.**

**Комментарий:** Пациентки с ПВ составляют группу риска по развитию поздних гестационных осложнений, среди которых плацента-ассоциированные нарушения – ЗРП, ПР, ПРПО, отслойки плаценты, ПЭ, респираторный дистресс-синдром у новорожденного [43], [44]. Тестирование на тромбофилию и проведение терапии позволяет предупредить развитие перинатальных осложнений [41].

- На прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ с выявлением повышенного содержания антител к кардиолипину и/или к бета-2-гликопротеину и/или положительным волчаночным антикоагулянтом в крови на повторное (через 12 недель) определение содержания антител к кардиолипину в крови, определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови, определение волчаночного антикоагулянта в крови с целью исключения или диагностирования АФС [42].

**Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1.**

- Не рекомендовано направлять пациентку с ПВ на исследование полиморфизма генов метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и исследование уровня гомоцистеина в крови [45] [46],[47],[48],[49],[50].

**Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1.**

**Комментарий:** Нет данных о роли полиморфизма *MTHFR* и уровня гомоцистеина в клинически значимом повышении риска ТЭО и больших акушерских синдромов, в том числе и у пациенток с ПВ.

- На прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ на исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови [51], [52], [53].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий:** Манифестная форма гипертиреоза [54] и гипотиреоза [51] ассоциированы с повышенной частотой ПВ. Гипертиреоз ассоциирован с развитием осложнений беременности, среди которых самопроизвольные выкидыши, ПР, преэклампсия (ПЭ) [55]. Субклинический гипотиреоз ассоциирован с ПВ [56]. Высокие уровни антител к тиреоидным гормонам ассоциированы с увеличением частоты спорадических выкидышей и ПВ [51], [53]. При отклонении от нормальных значений необходимо исследовать уровень свободного тироксина. Референсное значение уровня ТТГ у пациентки с ПВ составляет <2,5 МЕ/мл. При  $\text{ТТГ} \geq 2,5$  МЕ/мл беременную женщину следует направить на консультацию к врачу-эндокринологу.

- На прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ и признаками гиперпролактинемии (олиго/аменорея, галакторея) на исследование уровня пролактина в крови для исключения или диагностирования гиперпролактинемии [57]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** Рутинное исследование уровня пролактина в крови пациенткам с ПВ не показано.

- На прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ на определение уровня глюкозы натощак с целью исключения или диагностирования сахарного диабета [58] [59][60]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** Декомпенсированный сахарный диабет является одной из причин ПВ и спорадических выкидышей.

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ старше 35 лет на исследование уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови на 2-5 день менструального цикла с целью исключения или диагностирования снижения овариального резерва [61], [62].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** Оценка овариального резерва у женщин с ПВ необходима для выбора правильной терапевтической тактики, в том числе с использованием методов ВРТ, при сниженном овариальном резерве.

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ старше 35 лет на исследование уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови на 2-5 день менструального цикла с целью исключения или диагностирования снижения овариального резерва [61],[62].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ старше 35 лет на исследование уровня антимюллерова гормона (АМГ) в крови на 2-5 день менструального цикла с целью исключения или диагностирования снижения овариального резерва [61], [62].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- Не рекомендовано рутинно направлять пациентку с ПВ на исследование уровня андрогенов в крови [63], [64].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** Обследование на андрогены (общий тестостерон, глобулин связывающий половые гормоны, индекс свободных андрогенов, 17-оксипрогестерон)

проводится при наличии признаков синдрома поликистозных яичников или клинических проявлений гиперандрогении (алопеция, акне, гирсутизм, олигоменорея, аменорея).

- Не рекомендовано направлять пациентку с ПВ на рутинное исследование уровня прогестерона в крови во 2-й фазе менструального цикла с целью диагностики НЛФ [65], [17].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** Уровень прогестерона во 2-й фазе менструального цикла отличается вариабельностью, так как секреция данного гормона имеет циклический характер и может изменяться до 7 раз с интервалом в 7 часов [66]. Уровень прогестерона 10 нг/мл и более может подтверждать факт произошедшей овуляции, но не является достоверным признаком отсутствия НЛФ, что создает трудности в интерпретации результатов. В связи с рекомендуемым назначением гестагенов пациенткам с ПВ нет необходимости в определении прогестерона вне беременности для выявления НЛФ.

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на проведение общего (клинического) анализа крови и определение сывороточного ферритина с целью исключения или диагностики анемии и железодефицитного состояния [67, 68], [69, 70], [71].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** Раннее обследование и выявление анемии способствует своевременной терапии и снижению риска ранних потерь беременности и негативных перинатальных исходов. Для подтверждения латентного дефицита железа может быть рекомендовано определение уровня сывороточного ферритина, так как показана обратная корреляция уровня ферритина в сыворотке крови женщин и общего числа потерь беременностей на ранних сроках [72].

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на микроскопическое исследование влагалищных мазков с целью диагностики инфекционно-воспалительных и дисбиотических состояний [73].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарий:** Нарушение флоры влагалища увеличивает риск самопроизвольного выкидыша. При выявлении нарушения флоры влагалища следует направлять пациентку на определение ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий во влагалищном отделяемом методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и молекулярно-биологическое исследование отделяемого женских половых органов на условно-патогенные генитальные микоплазмы (*Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*).

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудители инфекций, передаваемых половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*) с целью уточнения причин ПВ [74], [75].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарий:** Наличие возбудителей ИППП ассоциировано с ПВ и увеличивает риск самопроизвольного выкидыша при наступлении беременности. При этом рутинное расширенное исследование условно-патогенных микроорганизмов нецелесообразно. При наличии активно предъявляемых жалоб на вагинальный дискомфорт, изменение характера выделений из половых путей, зуд, жжение, выделения с неприятным запахом обследование пациентки с ПВ (как вне, так и во время беременности) должно быть расширено и включать определение ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий во влагалищном отделяемом методом ПЦР. Частота хронического эндометрита у женщин с ПВ достигает 67%. Воспалительные изменения в эндометрии препятствуют нормальной имплантации и развитию беременности. У женщин с бактериальным вагинозом и ПВ частота хронического эндометрита достигает 45% по сравнению с 5,2% женщин без анамнеза ПВ.

- Не рекомендовано направлять пациентку с ПВ на рутинное проведение биопсии эндометрия [76], [17].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с идиопатическим ПВ, повторными неудачами имплантации после программ ВРТ и/или УЗ признаками

хронического эндометрита на биопсию эндометрия с последующим иммуногистохимическим исследованием на плазматические клетки (экспрессия CD138) [76].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Не рекомендовано направлять пациентку с ПВ на рутинное проведение иммунологических и иммуногенетических тестов [77], [78].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** Исследования аллоиммунных факторов, таких как соотношение Th1-/Th2-лимфоцитов или T4-/T8-лимфоцитов, анализ содержания NK клеток в периферической крови и децидуальной ткани, исследование цитотоксичности NK-клеток, функциональной активности лимфоцитов, молекулярно-генетическое исследование с определением неклассических кластеров HLA или рецепторов семейств KIR, а также типирование HLA, определение антиотцовских, антиспермальных, антинуклеарных, анти-HLA антител, уровней цитокинов и их полиморфизмов женщинам с ПВ без признаков аутоиммунного заболевания, на настоящий день не имеет доказательной базы. Обследование на аллоиммунные и редкие аутоиммунные факторы ПВ может быть проведено в специализированных центрах, имеющих опыт работы с парами с идиопатическим ПВ.

- На прегравидарном этапе с целью уточнения причин ПВ рекомендовано направлять партнера пациентки на проведение спермограммы [79], [80], [81].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарий:** Обследование пары по поводу ПВ должно быть начато у мужчин и женщин одновременно. Обследование мужчин проводит врач-уролог, руководствуясь клиническими рекомендациями, разработанными Российским обществом урологов. [82], [83], [84], [85].

- Во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ и высоким риском ХА по данным скрининга 1-го триместра на неинвазивное пренатальное тестирование в 11-18 недель беременности (определение внеклеточной ДНК плода по крови матери) (НИПТ), как второй линии пренатального скрининга [86].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).**

**Комментарий:** Исключение составляют случаи наличия УЗ маркеров ХА и пороков развития плода, когда рекомендована консультация врача-генетика для решения вопроса о целесообразности проведения инвазивной пренатальной диагностики. Отклонения биохимических маркеров от нормативных показателей в скрининге I триместра у беременных с ПВ могут быть обусловлены особенностями плацентации в условиях угрожающего выкидыша и приемом лекарственных препаратов. Проведение НИПТ у женщин с ПВ позволяет оптимизировать тактику ведения беременности, избежать необоснованного инвазивного вмешательства в условиях угрозы прерывания беременности и, напротив, вовремя назначить консультацию врача-генетика с последующим инвазивным вмешательством при положительных результатах НИПТ.

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

Перечень лабораторных диагностических исследований во время беременности должен соответствовать клиническим рекомендациям «Нормальная беременность».<sup>3</sup>

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на УЗИ матки и придатков в раннюю фолликулярную фазу цикла и во 2-ю фазу цикла с целью определения размеров матки и яичников, диагностики новообразований матки и ее придатков, аномалий развития внутренних половых органов, патологических процессов в эндометрии (полипы, синехии, гиперплазия, хронический эндометрит), толщины эндометрия [31].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** 3D УЗИ матки и придатков может быть использовано для оценки образований органов малого таза и при аномалиях развития матки, как альтернативный метод по отношению к гистеросальпингографии (ГСГ) и контрастной эхогистеросальпингоскопии, если не требуется проверка проходимости маточных труб.

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ неясного генеза на проведение ГСГ или контрастной эхогистеросальпингоскопии после проведения УЗИ матки и придатков с целью формы полости матки, аномалий развития матки,

---

<sup>3</sup> <https://yadi.sk/i/6WWXSxDEH7sjow>

образований в полости матки (субмукозная миома, полипы, внутриматочные синехии), а также проходимости маточных труб [17], [31].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** ГСГ обладает низкой чувствительностью (50%) и низкой прогностической ценностью (30%) для диагностики полипов эндометрия и субмукозных миом [87]. Экономическая рентабельность, доступность и высокая чувствительность (94%) ГСГ являются обоснованием применения этого метода в качестве рутинного для оценки состояния маточных труб на амбулаторном этапе обследования [88]. Диагностическая ценность контрастной эхогистеросальпингоскопии для диагностики состояния маточных труб не отличается от ГСГ [88]. Магнитнорезонансная томография (МРТ) используется по показаниям для диагностики пороков развития внутренних половых органов, новообразований, распространенных форм эндометриоза, оценки состоятельности рубца на матке.

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ с аномалиями развития внутренних половых органов, трубным фактором бесплодия, спайками в малом тазу, эндометриозом на проведение диагностической лапароскопии [89], [90].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

- Во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ на дополнительное УЗИ плода при наличии жалоб на кровянистые выделения из половых путей до 22 недель беременности с целью определения жизнеспособности эмбриона/плода и выбора правильной тактики ведения беременности [91], [31].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- Во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ с кровянистыми выделениями из половых путей и образованием ретрохориальных/ретроплацентарных гематом до 22 недель данной беременности, на дополнительное УЗИ плода и ультразвуковую доплерографию маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока в 24-26 недель беременности с целью оценки состояния фето-плацентарного комплекса [31] [92].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** Беременные с ПВ составляют группу риска по реализации перинатальных осложнений - ЗРП, плацентарной недостаточности, ПР, неоднократных кровотечений, отслойки плаценты [43]. Контроль за состоянием фето-плацентарного комплекса позволяет вовремя диагностировать плацентарные нарушения.

- Во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ на проведение УЗИ шейки матки (УЗ-цервикометрии) с 15-16 до 24 недель беременности с кратностью 1 раз в 1-2 недели с целью своевременной диагностики истмико-цервикальной недостаточности [93, 94].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** Длина шейки матки  $\leq 25$  мм до 34 недель беременности является прогностическим фактором ПР. В 20 недель беременности длина шейки матки  $\leq 25$  мм ассоциирована с повышением риска ПР в 6 раз. До 34 недель при одноплодной беременности определение длины шейки матки  $\leq 25$  мм имеет чувствительность 76%, специфичность – 68%, PPV – 20% и NPV – 96% для диагноза ПР [95], [96].

## **2.5 Иные диагностические исследования**

Перечень иных диагностических исследований во время беременности должен соответствовать клиническим рекомендациям «Нормальная беременность».<sup>4</sup>

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и ее партнера на консультацию врача-генетика с целью определения показаний к проведению цитогенетического исследования (кариотипа) [31].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ на консультацию врача-генетика, в ходе которого врач-генетик рекомендует или не рекомендует пациентке проведение инвазивной пренатальной диагностики (биопсия

---

<sup>4</sup> <https://yadi.sk/i/6WWXSxDEH7sjow>

ворсин хориона, амниоцентез) с исследованием полученного материала методами цитогенетического или молекулярного кариотипирования [97], [98], [99].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на консультацию к врачу-эндокринологу при выявлении эндокринных заболеваний для коррекции выявленных нарушений [17].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

Немедикаментозные, медикаментозные методы коррекции жалоб, характерных для беременности, и назначение витаминов и пищевых добавок во время беременности должно соответствовать клиническим рекомендациям «Нормальная беременность».<sup>5</sup>

#### **3.1. Немедикаментозные методы лечения ПВ**

- При установлении причины ПВ рекомендовано осуществлять лечение согласно клиническим рекомендациям по соответствующим заболеваниям и состояниям.<sup>6</sup>

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- При установлении причины ПВ, связанного с мужским фактором, рекомендовано направить партнера пациентки на консультацию к врачу-урологу [85].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Пациентке с ПВ и избыточной массой тела, ожирением или дефицитом массы тела рекомендовано достижение ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> и > 18 кг/м<sup>2</sup> [100], [101], [102].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** Оптимальный ИМТ женщины составляет 19-25 кг/м<sup>2</sup>. Как избыточная, так и недостаточная масса тела ассоциирована со снижением частоты наступления клинической беременности, повышенным риском самопроизвольного и ПВ, акушерскими и перинатальными осложнениями.

- Пациентке с ПВ на прегравидарном этапе должны быть рекомендован отказ от курения [103, 104], [105].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

---

<sup>5</sup> <https://yadi.sk/i/6WWXSxDEH7sjow>

<sup>6</sup> [https://roag-portal.ru/clinical\\_recommendations](https://roag-portal.ru/clinical_recommendations); <https://rae-org.ru/library/recommendations>

**Комментарии:** Курение ассоциировано с различными акушерскими и перинатальными осложнениями: мертворождением, предлежанием плаценты, ПР, низкой массой тела при рождении и врожденными пороками развития плода [103, 104], [105], [106].

- Пациентке с ПВ на прегравидарном этапе должны рекомендован отказ от приема алкоголя [107], [108].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** Несмотря на отсутствие высоко доказательных данных негативного влияния малых доз алкоголя на акушерские и перинатальные осложнения, накоплено достаточное количество наблюдений о негативном влиянии алкоголя на течение беременности вне зависимости от принимаемой дозы алкоголя [107],[109–111], например алкогольный синдром плода и задержка психомоторного развития [108].

- Пациентке с ПВ на прегравидарном этапе рекомендовано правильное питание: отказ от строгого вегетарианства, от потребления рафинированной пищи, фаст-фуда, пищи с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов и снижение потребления кофеина [112–115].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

- **Комментарии:** Вегетарианство во время беременности увеличивает риск ЗРП [116]. Большое количество кофеина (более 300 мг/сутки) увеличивает риск самопроизвольного прерывания беременности и рождения маловесных детей [112–115]. Здоровое питание во время беременности характеризуется достаточной калорийностью, содержанием белка, витаминов и минеральных веществ, получаемых в результате употребления в пищу разнообразных продуктов, включая зеленые и оранжевые овощи, мясо, рыбу, бобовые, орехи, фрукты и продукты из цельного зерна [117].

### **3.2. Медикаментозные методы лечения ПВ во время беременности**

- Пациентке с ПВ рекомендовано назначить дидрогестерон\*\* или препараты прогестерона\*\* со второй фазы предполагаемого фертильного цикла или при первом

визите во время беременности до 20 недель беременности [118], [119], [120], [121], [122], [123], [124], [125] [126].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарий:** По данным рандомизированных клинических исследований дидрогестерон значительно повышает частоту живорождения: при угрожающем выкидыше с 72% до 88% (OR = 1,22;  $p < 0,05$ ) [118],[120], [119], а при ПВ – с 83% до 93% [118], [127], [125]. Микронизированный биоидентичный прогестерон продемонстрировал следующий эффект: при угрожающем выкидыше частота живорождения составила 72% при применении плацебо и 75% при применении микронизированного прогестерона [118], [128], [129], [130], а при привычном выкидыше – 63% и 66% соответственно [118], [121], [119], [130]. При этом следует выделять отдельные категории пациенток, у которых были продемонстрированы более значимые результаты [118]: достоверное повышение частоты живорождения у пациенток с угрожающим выкидышем при наличии одного и более выкидышей в анамнезе (OR = 1,09;  $p < 0,01$ ), особенно у пациенток с угрозой выкидыша при анамнезе трёх и более выкидышей в анамнезе (OR = 1,28;  $p < 0,004$ ) [118], [128], [129]. Профиль безопасности дидрогестерона и микронизированного прогестерона в рекомендованных дозах на ранних сроках беременности хорошо изучен и является благоприятным (отсутствуют свидетельства увеличения частоты нежелательных явлений со стороны беременной и плода по сравнению с отсутствием терапии/плацебо, или при непосредственном сравнении этих препаратов) [118], [127], [120], [121], [128], [122], [131], [119],[126], [132], [130], [133].

- Пациентке с ПВ и АФС рекомендовано назначить препараты низко-молекулярного гепарина (НМГ)\*\* (предпочтительнее) или #гепарина натрия\*\* в профилактической дозе начиная с установления факта маточной беременности на протяжении всей беременности и 6 недель послеродового периода [134].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарий:** Ни гепарин натрия, ни НМГ не проникают через плаценту и могут быть безопасны к использованию во время беременности. НМГ столь же эффективны, но более безопасны по сравнению с гепарином натрия в связи с тем, что риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) при использовании НМГ существенно ниже,

чем при применении гепарина натрия. В качестве НМГ применяются #эноксапарин натрия\*\*, надропарин кальция\*\*, далтепарин натрия\*\*, #парнапарин натрия\*\*.

- Пациентке с ПВ и АФС после 12 недель беременности рекомендовано назначить пероральный прием #ацетилсалициловой кислоты\*\* с 12 недель беременности до 36 недель беременности по 150 мг/день [135].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

- Пациентке с ПВ неясного генеза без факторов риска ТЭО не рекомендовано рутинно назначать препараты низкомолекулярного гепарина (НМГ)\*\* или #гепарина натрия с целью предотвращения потери беременности [136].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Пациентке с ПВ при латентном дефиците железа рекомендовано назначить пероральный прием #препаратов железа в дозе до 60 мг в день [72] ,[137].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарий:** Назначение препаратов железа способствует снижению риска ряда осложнений беременности (ранних ПР (до 34 недели), анемии, послеродовых инфекций, низкого веса при рождении) и не связано со значимыми рисками побочных эффектов [137].

- На этапе прегравидарной подготовки пациентке с ПВ и хроническим эндометритом рекомендована антибактериальная терапия [76], [138].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Пациентке с ПВ во время беременности при наличии болевого синдрома рекомендовано назначить пероральный прием #дротаверина 40-80 мг 3 раза в сутки или #папаверина ректально по 40 мг 2-3 раза в сутки [31].<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup> Письмо Минздрава России от 07.06.2016 №15-4/10/2-3482 «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения».

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Пациентке с ПВ во время беременности при наличии кровянистых выделений из половых путей до 20 недель беременности рекомендовано назначение транексамовой кислоты в условиях стационара внутривенно по 1000 мг в сутки в течение 3 дней с переходом на пероральный прием по 250-500 мг 3 раза в день в течение 5-7 дней [31].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

### **3.3 Хирургические методы лечения ПВ на прегравидарном этапе**

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и внутриматочной патологией на проведение гистероскопии [139], [87].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарий:** Гистероскопия - ведущий метод лечения при наличии такой внутриматочной патологии, как полип эндометрия, внутриматочные синехии, гиперплазия эндометрия, аномалии развития матки (внутриматочная перегородка), субмукозная миома матки. В ряде случаев для лечения внутриматочной патологии необходимо сочетание гистероскопии и лапароскопии.

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и гинекологическими заболеваниями, требующими хирургического лечения на проведение лапароскопии [89], [140], [141], [90], [142].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарий:** Лапароскопия - заключительный метод комплексной оценки и хирургический этап лечения патологии органов малого таза.

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и субмукозной миомой матки на гистероскопическое хирургическое лечение с лапароскопической ассистенцией с целью повышения вероятности наступления и

успешного вынашивания беременности [143].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и субсерозной миомой матки больших размеров (одиночный узел >4 см или размеры матки более 12 недель беременности), либо с быстрым ростом узла на хирургическое лечение с целью улучшения прогноза вынашивания беременности [143].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и интрамуральной миомой матки >4 см, деформирующей полость матки, на хирургическое лечение (миомэктомия) с целью повышения вероятности успешного вынашивания беременности [144, 145].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ, обусловленным истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) вследствие потери ткани шейки матки (конизация, ампутация шейки матки) и невозможности хирургической коррекции ИЦН во время беременности трансвагинальным доступом, на проведение пластики шейки матки (лапароскопический серкляж)[146].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

### **3.4 Хирургические методы лечения беременных с ПВ**

- Рекомендовано направлять пациентку с ПВ при укорочении шейки матки и интактных плодных оболочках на наложение швов на шейку матки (серкляж) **Error! Bookmark not defined.** [147, 148].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** Серкляж проводится в сроках от 12<sup>0</sup> до 26<sup>6</sup> недель беременности.<sup>8</sup> Серкляж может быть выполнен как профилактическая мера у пациенток с отягощенным анамнезом (малоболезненное и быстрое самопроизвольное прерывание беременности на позднем сроке или ПР) или применен экстренно, когда у пациентки наблюдается преждевременное созревание и укорочение шейки матки, нередко сопровождающееся пролабированием плодных оболочек [149]. Необходимо тщательно взвесить пользу и риск от проводимой процедуры с учетом срока беременности (с увеличением срока беременности повышается риск осложнений), степени раскрытия шейки матки, квалификации врача акушера-гинеколога и возможностей стационара. После 24<sup>0</sup> недель беременности серкляж проводится только в медицинской организации акушерского профиля 3-го уровня.

- Не рекомендовано наложение швов на шейку матки (серкляж) пациенткам с признаками инфекции, кровотечением из влагалища, сокращениями матки [150].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

- Для адекватного анестезиологического обеспечения при серкляже рекомендовано применение как методов нейроаксиальной анестезии (эпидуральная, спинальная, комбинированная спинально-эпидуральная), так и общей анестезии [151–155].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** Существуют убедительные доказательства того, что ни одна из указанных разновидностей анестезии не увеличивает концентрацию эндогенного окситоцина и не влияет на результаты операции [156]. Если пациентка находится в положении Тренделенбурга, при проведении спинальной анестезии следует избегать гипербарических растворов местных анестетиков. При трансвагинальном серкляже анестезия проводится с сохранением спонтанного дыхания, при трансабдоминальном лапароскопическом доступе используется анестезия с искусственной вентиляцией легких [157].

---

<sup>8</sup> NICE Guidance, Preterm labour and birth, 2016.

#### **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

Не применимо.

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

Методы профилактики осложнений во время беременности должны соответствовать клиническим рекомендациям «Нормальная беременность».<sup>9</sup>

- Пациентке с ПВ и признаками реактивной депрессии рекомендована консультация врача-психотерапевта с целью определения необходимости терапии [76].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** К методам первичной профилактики относятся: планирование беременности в возрасте до 35 лет, предотвращение искусственных абортов, инструментального удаления элементов плодного яйца, лечение ИППП, эндометрита и других воспалительных заболеваний органов малого таза. Вторичной профилактикой ПВ является своевременное обследование, выявление и устранение причин, приводящих к неоднократным гестационным потерям для предотвращения репродуктивных нарушений в будущем.

---

<sup>9</sup> <https://yadi.sk/i/6WWXSxDEH7sjow>

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

Показаниями для госпитализации в стационар у беременных с ПВ являются следующие осложнения:

- Угрожающий выкидыш.
- Начавшийся выкидыш.
- Истмико-цервикальная недостаточность.
- Угрожающие ПР.
- Дистресс-синдром плода.
- ТЭО.

Показаниями для выписки пациентки из стационара пациенток с ПВ являются:

1. После родов (см. клинические рекомендации «Послеродовая помощь и обследование»).

2. После купирования симптомов угрожающего и начавшегося выкидыша, угрожающих ПР, ИЦН с прогрессирующей беременностью (см. клинические рекомендации «Выкидыш в ранние сроки беременности», «Преждевременные роды и родоразрешение», «Истмико-цервикальная недостаточность»).

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Не применимо.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества диагностики и лечения ПВ вне беременности	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Измерен индекс массы тела пациентки	А	1
2.	Проведен гинекологический осмотр пациентки	С	5
3.	Выполнено направление пациентки на микроскопическое исследование влагалищных мазков	В	3
4.	При наличии воспалительных изменений по данным микроскопического исследования выполнено направление пациентки на молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудители инфекций, передаваемых половым путем ( <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> )	В	2
5.	Выполнено направление пациентки на исследование уровня тиреотропного гормона и определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови	А	1
6.	Выполнено направление партнера пациентки с ПВ на проведение спермограммы	С	2
7.	Выполнено направление пациентки на ультразвуковое исследование матки и придатков в раннюю фолликулярную фазу МЦ	А	2
8.	Выполнено направление пациентки на ультразвуковое исследование матки и придатков в секреторную фазу МЦ	А	2
9.	При наличии внутриматочной патологии выполнено направление пациентки на проведение гистероскопии	В	1
10.	При подозрении на наличие гинекологических заболеваний, требующих хирургического лечения, выполнено направление пациентки на проведение лапароскопии	А	2

№	Критерии качества ведения беременности у женщины с ПВ	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Пациентке выполнено УЗИ шейки матки (УЗ-цервикометрии) с 15-16 до 24 недель беременности с кратностью 1 раз в 1-2 недели	C	5
2.	Пациентке с кровянистыми выделениями из половых путей и образованием ретрохориальных/ретроплацентарных гематом во время данной беременности выполнено дополнительное ультразвуковое исследование плода ультразвуковую доплерографию маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока в 24-26 недель беременности	C	5
3.	Пациентке назначены препараты прогестерона** или дидрогестерон** со второй фазы предполагаемого фертильного цикла или при первом визите во время беременности до 20 недель беременности	A	1
4.	Пациентке с антифосфолипидным синдромом назначены препараты низкомолекулярного гепарина** или #гепарина натрия** в профилактической дозе начиная с установления факта маточной беременности на протяжении всей беременности и 6 недель послеродового периода	A	1
5.	Выполнено направление пациентки с укорочением шейки матки и интактных плодных оболочках на наложение швов на шейку матки (серкляж) <b>Error! Bookmark not defined.</b>	A	1

## Список литературы

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013; 99(1):63.
2. Kolte A.M., Bernardi L.A., Christiansen O.B., Quenby S., Farquharson R.G., Goddijn M., et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod*. 2015; 30(3):495–8.
3. van den Boogaard E., Kaandorp S.P., Franssen M.T.M., Mol B.W.J., Leschot N.J., Wouters C.H., et al. Consecutive or non-consecutive recurrent miscarriage: is there any difference in carrier status? *Hum Reprod*. 2010; 25(6):1411–4.
4. Egerup P., Kolte A.M., Larsen E.C., Krog M., Nielsen H.S., Christiansen O.B. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? *Hum Reprod*. 2016; 31(11):2428–34.
5. Bashiri A., Ratzon R., Amar S., Serjienko R., Mazor M., Shoham-Vardi I. Two vs. three or more primary recurrent pregnancy losses--are there any differences in epidemiologic characteristics and index pregnancy outcome? *J Perinat Med*. 2012; 40(4):365–71.
6. Bhattacharya S., Townend J., Bhattacharya S. Recurrent miscarriage: Are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 150(1):24–7.
7. Lund M., Kamper-Jørgensen M., Nielsen H.S., Lidegaard Ø., Andersen A.-M.N., Christiansen O.B. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol*. 2012; 119(1):37–43.
8. Christiansen O.B., Nybo Andersen A.-M., Bosch E., Daya S., Delves P.J., Hviid T. V, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2005; 83(4):821–39.
9. Laurino M.Y., Bennett R.L., Saraiya D.S., Baumeister L., Doyle D.L., Leppig K., et al. Genetic Evaluation and Counseling of Couples with Recurrent Miscarriage: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2005; 14(3):165–81.
10. Robberecht C., Pexsters A., Deprest J., Fryns J.-P., D’Hooghe T., Vermeesch J.R. Cytogenetic and morphological analysis of early products of conception following hystero-embryoscopy from couples with recurrent pregnancy loss. *Prenat Diagn*. 2012; 32(10):933–42.
11. Philipp T., Philipp K., Reiner A., Beer F., Kalousek D.K. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod*. 2003; 18(8):1724–32.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.

Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 1103–11. 2012; 98(5):1103–11.

13. Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P., Olsen J., Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000; 320(7251):1708–12.

14. Porter T.F., Scott J.R. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005; 19(1):85–101.

15. Shapira E., Ratzon R., Shoham-Vardi I., Serjienko R., Mazor M., Bashiri A. Primary vs. secondary recurrent pregnancy loss--epidemiological characteristics, etiology, and next pregnancy outcome. *J Perinat Med*. 2012; 40(4):389–96.

16. Musters A.M., Koot Y.E.M., van den Boogaard N.M., Kaaijk E., Macklon N.S., van der Veen F., et al. Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences. *Hum Reprod*. 2013; 28(2):398–405.

17. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). 154p. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>.

18. Habbema J.D.F., Eijkemans M.J.C., Leridon H., te Velde E.R. Realizing a desired family size: when should couples start? *Hum Reprod*. 2015; 30(9):2215–21.

19. Fuchs F., Monet B., Ducruet T., Chaillet N., Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018; 13(1):e0191002.

20. Sharma R., Agarwal A., Rohra V.K., Assidi M., Abu-Elmagd M., Turki R.F. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13:35.

21. Lo W., Rai R., Hameed A., Brailsford S.R., Al-Ghamdi A.A., Regan L. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *J Family Community Med*. 2012; 19(3):167–71.

22. Boots C., Stephenson M.D. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*. 2011; 29(6):507–13.

23. Stefanidou E.M., 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.

24. Leung L.W.S., Davies G.A. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37(9):791–7.

25. Jensen T.K., Gottschau M., Madsen J.O.B., Andersson A.-M., Lassen T.H., Skakkebaek N.E., et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ*

Open. 2014; 4(9):e005462.

26. Saccone G., Perriera L., Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(5):572–91.

27. Goisis A., Remes H., Martikainen P., Klemetti R., Myrskylä M. Medically assisted reproduction and birth outcomes: a within-family analysis using Finnish population registers. *Lancet (London, England).* 2019; 393(10177):1225–32.

28. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U., et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2014; 21(5):640–7.

29. McQueen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014; 101(4):1026–30.

30. Koike T., Minakami H., Kosuge S., Usui R., Matsubara S., Izumi A., et al. Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on obstetric performance. *J Obstet Gynaecol Res.* 1999; 25(5):309–13.

31. Савельева Г.М., Сухих Г.Т. С.В.Н. Акушерство. Национальное руководство. 2-е издание. 2018. 1735 p.

32. van den Berg M.M.J., van Maarle M.C., van Wely M., Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1822(12):1951–9.

33. Franssen M.T.M., Korevaar J.C., Leschot N.J., Bossuyt P.M.M., Knegt A.C., Gerssen-Schoorl K.B.J., et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ.* 2005; 331(7509):137–41.

34. Kolgeci S., Azemi M., Ahmeti H., Dervishi Z., Sopjani M., Kolgeci J. Recurrent abortions and down syndrome resulting from Robertsonian translocation 21q; 21q. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina).* 2012; 66(5):350–2.

35. Robinson W.P., Bernasconi F., Basaran S., Yüksel-Apak M., Neri G., Serville F., et al. A somatic origin of homologous Robertsonian translocations and isochromosomes. *Am J Hum Genet.* 1994; 54(2):290–302.

36. Козлова С.И., Демикова Н.С под ред. академика РАМН проф. Е.К.Г. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. 2007. 361 p.

37. Dong Y., Li L.L., Wang R.X., Yu X.W., Yun X., Liu R.Z. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of chromosome abnormalities or polymorphisms. *Genet Mol Res.* 2014; 13(2):2849–56.

38. Franssen M.T.M., Musters A.M., van der Veen F., Repping S., Leschot N.J.,

Bossuyt P.M.M., et al. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011; 17(4):467–75.

39. Sahoo T., Dzidic N., Strecker M.N., Commander S., Travis M.K., Doherty C., et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. *Genet Med*. 2017; 19(1):83–9.

40. Bradley L.A., Palomaki G.E., Bienstock J., Varga E., Scott J.A. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review. *Genet Med*. 2012; 14(1):39–50.

41. Kristoffersen A.H., Petersen P.H., Røraas T., Sandberg S. Estimates of Within-Subject Biological Variation of Protein C, Antithrombin, Protein S Free, Protein S Activity, and Activated Protein C Resistance in Pregnant Women. *Clin Chem*. 2017; 63(4):898–907.

42. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4(2):295–306.

43. Tuuli M.G., Norman S.M., Odibo A.O., Macones G.A., Cahill A.G. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011; 117(5):1205–12.

44. Malacova E., Regan A., Nassar N., Raynes-Greenow C., Leonard H., Srinivasjois R., et al. Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2018; 125(2):183–92.

45. Binia A., Contreras A. V., Canizales-Quinteros S., Alonzo V.A., Tejero M.E., Silva-Zolezzi I. Geographical and ethnic distribution of single nucleotide polymorphisms within genes of the folate/homocysteine pathway metabolism. *Genes Nutr*. 2014; 9(5):421.

46. James A.H., Jamison M.G., Brancazio L.R., Myers E.R. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(5):1311–5.

47. Peng F., Labelle L.A., Rainey B.J., Tsongalis G.J. Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *Int J Mol Med*. 2001; 8(5):509–11.

48. Domagala T.B., Adamek L., Nizankowska E., Sanak M., Szczeklik A. Mutations C677T and A1298C of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and fasting plasma homocysteine levels are not associated with the increased risk of venous thromboembolic disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002; 13(5):423–31.

49. Eichinger S. Homocysteine, vitamin B6 and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003; 33(5–6):342–4.
50. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: A meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(2):292–9.
51. Thangaratinam S., Tan A., Knox E., Kilby M.D., Franklyn J., Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011; 342:d2616.
52. Ticconi C., Giuliani E., Veglia M., Pietropolli A., Piccione E., Di Simone N. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66(6):452–9.
53. Vissenberg R., Manders V.D., Mastenbroek S., Fliers E., Afink G.B., Ris-Stalpers C., et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update.* 21(3):378–87.
54. Anselmo J., Cao D., Karrison T., Weiss R.E., Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA.* 2004; 292(6):691–5.
55. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S., Garber J.R., Greenlee M.C., Klein I., et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 17(3):456–520.
56. van den Boogaard E., Vissenberg R., Land J.A., van Wely M., van der Post J.A.M., Goddijn M., et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 17(5):605–19.
57. Ke R.W. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014; 41(1):103–12.
58. Holmes V.A., Hamill L.L., Alderdice F.A., Spence M., Harper R., Patterson C.C., et al. Effect of implementation of a preconception counselling resource for women with diabetes: A population based study. *Prim Care Diabetes.* 2017; 11(1):37–45.
59. Edugbe A.E., James B., Akunaeziri U.A., Egbodo C.O., Imoh C.L., Ajen A.S., et al. Beta-cell dysfunction and abnormal glucose metabolism among non-diabetic women with recurrent miscarriages. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 301(2):559–64.
60. Gutaj P., Zawiejska A., Wender-Ożegowska E., Brązert J. Maternal factors predictive of first-trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes. *Pol Arch Med Wewn.* 2013; 123(1–2):21–8.
61. Bunnewell S.J., Honess E.R., Karia A.M., Keay S.D., Al Wattar B.H., Quenby S.

Diminished ovarian reserve in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020; 113(4):818-827.e3.

62. Alviggi C., Esteves S.C., Conforti A. Ovarian reserve tests: Are they only a quantitative measure? *Fertil Steril.* 2020; 113(4):761–2.

63. Nardo L.G., Rai R., Backos M., El-Gaddal S., Regan L. High serum luteinizing hormone and testosterone concentrations do not predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2002; 77(2):348–52.

64. Rai R., Backos M., Rushworth F., Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Hum Reprod.* 2000; 15(3):612–5.

65. Shah D., Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17(1):44–9.

66. Wathen N.C., Perry L., Lilford R.J., Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984; 288(6410):7–9.

67. Steer P., Alam M.A., Wadsworth J., Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ.* 1995; 310(6978):489–91.

68. Zhou L.M., Yang W.W., Hua J.Z., Deng C.Q., Tao X., Stoltzfus R.J. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. *Am J Epidemiol.* 1998; 148(10):998–1006.

69. Nair M., Churchill D., Robinson S., Nelson-Piercy C., Stanworth S.J., Knight M. Association between maternal haemoglobin and stillbirth: a cohort study among a multi-ethnic population in England. *Br J Haematol.* 2017; 179(5):829–37.

70. Young M.F., Oaks B.M., Tandon S., Martorell R., Dewey K.G., Wendt A.S. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2019; 1450(1):47–68.

71. Breymann C. Iron supplementation during pregnancy. *Fetal Matern Med Rev.* 2002; 13(1):1–29.

72. Georgsen M., Krog M.C., Korsholm A.-S., Hvidman H.W., Kolte A.M., Rigas A.S., et al. Serum ferritin level is inversely related to number of previous pregnancy losses in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2021; 115(2):389–96.

73. Haahr T., Zacho J., Bräuner M., Shathmigha K., Skov Jensen J., Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG.* 2019; 126(2):200–7.

74. Ahmadi M.H., Mirsalehian A., Bahador A. Association of Chlamydia trachomatis with infertility and clinical manifestations: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Infect Dis (London, England)*. 2016; 48(7):517–23.
75. Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(3):418–26.
76. Toth B., Würfel W., Bohlmann M., Zschocke J., Rudnik-Schöneborn S., Nawroth F., 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.
77. Lashley E.E.L.O., Meuleman T., Claas F.H.J. Beneficial or harmful effect of antipaternal human leukocyte antibodies on pregnancy outcome? A systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2013; 70(2):87–103.
78. Bartel G., Walch K., Wahrmann M., Pils S., Küssel L., Polterauer S., et al. Prevalence and qualitative properties of circulating anti-human leukocyte antigen alloantibodies after pregnancy: no association with unexplained recurrent miscarriage. *Hum Immunol*. 2011; 72(2):187–92.
79. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed. 2010. 287 p.
80. Долгушина Н.В., Ратушняк С.С., Сокур С.А., Глинкина Ж.И., Калинина Е.А. Риск анеуплоидии эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин с патозооспермией (мета-анализ). *Акушерство и гинекология*. 2012; 7:4–13.
81. Zhang L., Wang L., Zhang X., Xu G., Zhang W., Wang K., et al. Sperm chromatin integrity may predict future fertility for unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *Int J Androl*. 2012; 35(5):752–7.
82. Jungwirth A., Diemer T., Kopa Z. Male Infertility. EAU guidelines. 2016.
83. Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д., Х.Р.Р. Мужское бесплодие. Российские клинические рекомендации. *Урология*. 2016; (1):2–16.
84. Rowe P.J., Comhaire F.H., Hargreave T.B., Mellows H.J. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000. 102 p.
85. Корнеев И.А., Зассеев Р.Д., Исакова Э.В., Кинунен А.А., Бичева Н.К. Оказание медицинской помощи с применением вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин: обзор клинических рекомендаций и алгоритм маршрутизации пациентов. *Проблемы репродукции*. 2018; 24(4):59–65.
86. Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Барков И.Ю., Донников А.Е. Ш.Е.С., Коростин

Д.О., Екимов А.Н., Гольцов А.Ю., Бахарев В.А. К., Н.А., Боровиков П.И., Тетруашвили Н.К., Ким Л.В., Павлович С.В. С., К.Г., Прохорчук Е.Б., Мазур А.М. П.К.С. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования. *Акушерство и гинекология*. 2016; (6):3–22.

87. Soares S.R., Barbosa dos Reis M.M., Camargos A.F. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril*. 2000; 73(2):406–11.

88. Hamilton J.A., Larson A.J., Lower A.M., Hasnain S., Grudzinskas J.G. Routine use of saline hysterosonography in 500 consecutive, unselected, infertile women. *Hum Reprod*. 1998; 13(9):2463–73.

89. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2012; 97(3):539–45.

90. Luttjeboer F.Y., Verhoeve H.R., van Dessel H.J., van der Veen F., Mol B.W.J., Coppus S.F.P.J. The value of medical history taking as risk indicator for tuboperitoneal pathology: a systematic review. *BJOG*. 2009; 116(5):612–25.

91. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol*. 2018; 132(5):e197–207.

92. Wagner M.M., Visser J., Verburg H., Hukkelhoven C.W.P.M., Van Lith J.M.M., Bloemenkamp K.W.M. Pregnancy before recurrent pregnancy loss more often complicated by post-term birth and perinatal death. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018; 97(1):82–8.

93. Berghella V., Palacio M., Ness A., Alfirevic Z., Nicolaides K.H., Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49(3):322–9.

94. Newman R.B., Goldenberg R.L., Iams J.D., Meis P.J., Mercer B.M., Moawad A.H., et al. Preterm prediction study: comparison of the cervical score and Bishop score for prediction of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2008; 112(3):508–15.

95. Norman J.E., Marlow N., Messow C.-M., Shennan A., Bennett P.R., Thornton S., et al. Does progesterone prophylaxis to prevent preterm labour improve outcome? A randomised double-blind placebo-controlled trial (OPPTIMUM). *Health Technol Assess*. 2018; 22(35):1–304.

96. Medley N., Poljak B., Mammarella S., Alfirevic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. *BJOG*. 2018; 125(11):1361–

9.

97. Alfirevic Z., Navaratnam K., Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane database Syst Rev.* 2017; 9:CD003252.

98. Beta J., Lesmes-Heredia C., Bedetti C., Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review of the literature. *Minerva Ginecol.* 2018; 70(2):215–9.

99. Akolekar R., Beta J., Picciarelli G., Ogilvie C., D’Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45(1):16–26.

100. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., Kaplan J.R., Mastorakos G., Misra M., et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(5):1413–39.

101. Einarsson S., Bergh C., Friberg B., Pinborg A., Klajnbard A., Karlström P.-O., et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2017; 32(8):1621–30.

102. Mushtaq R., Pundir J., Achilli C., Naji O., Khalaf Y., El-Toukhy T. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2018; 36(4):459–71.

103. Office of the Surgeon General (US), Office on Smoking and Health (US). The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004. 2004; .

104. Salmasi G., Grady R., Jones J., McDonald S.D., Knowledge Synthesis Group. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89(4):423–41.

105. Castles A., Adams E.K., Melvin C.L., Kelsch C., Boulton M.L. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med.* 1999; 16(3):208–15.

106. Dietz P.M., England L.J., Shapiro-Mendoza C.K., Tong V.T., Farr S.L., Callaghan W.M. Infant morbidity and mortality attributable to prenatal smoking in the U.S. *Am J Prev Med.* 2010; 39(1):45–52.

107. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Health Care for Underserved Women. Committee opinion no. 496: At-risk drinking and alcohol dependence: obstetric and gynecologic implications. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(2 Pt 1):383–8.

108. Williams J.F., Smith V.C., Committee on substance abuse. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 2015; 136(5):e1395-406.

109. Tobiasz AM, Duncan JR, Bursac Z et al. The Effect of Prenatal Alcohol

Exposure on Fetal Growth and Cardiovascular Parameters in a Baboon Model of Pregnancy. *Reprod Sci.* 2018; 25(7):1116–23.

110. Seleverstov O, Tobiasz A, Jackson JS et al. Maternal alcohol exposure during mid-pregnancy dilates fetal cerebral arteries via endocannabinoid receptors. *Alcohol.* 2017; (61):51–61.

111. Lo JO, Schabel MC, Roberts VH et al. First trimester alcohol exposure alters placental perfusion and fetal oxygen availability affecting fetal growth and development in a non-human primate model. *Am J Obs Gynecol.* 2017; 216(3):302.e1-302.e8.

112. Chen L.-W., Wu Y., Neelakantan N., Chong M.F.-F., Pan A., van Dam R.M. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Med.* 2014; 12(1):174.

113. Rhee J., Kim R., Kim Y., Tam M., Lai Y., Keum N., et al. Maternal Caffeine Consumption during Pregnancy and Risk of Low Birth Weight: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. Zhang B, editor. *PLoS One.* 2015; 10(7):e0132334.

114. Chen L.-W., Wu Y., Neelakantan N., Chong M.F.-F., Pan A., van Dam R.M. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr.* 2016; 19(07):1233–44.

115. Li J., Zhao H., Song J.-M., Zhang J., Tang Y.-L., Xin C.-M. A meta-analysis of risk of pregnancy loss and caffeine and coffee consumption during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2015; 130(2):116–22.

116. Tan C., Zhao Y., Wang S. Is a vegetarian diet safe to follow during pregnancy? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018; :1–40.

117. Здоровое питание. Информационный бюллетень. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 31 августа 2018 г. [<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>].

118. Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J., Quenby S., Stephenson M.D., 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.

119. Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmail S.A., Bahkali K.H. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane database Syst Rev.* 2018; 8:CD005943.

120. Pandian R.U. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas.* 2009; 65 Suppl 1:S47-50.

121. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S., et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J*

Med. 2015; 373(22):2141–8.

122. Saccone G., Schoen C., Franasiak J.M., Scott R.T., Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril.* 2017; 107(2):430-438.e3.

123. Lee H.J., Park T.C., Kim J.H., Norwitz E., Lee B. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:3616875.

124. Wang X.-X., Luo Q., Bai W.-P. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019; 45(4):794–802.

125. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane database Syst Rev.* 2019; 2019(11).

126. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д., Базина М.И., Башмакова Н.В., Боровкова Л.В., Брюхина Е.В., Буштырева И.О., Волков В.Г., Гурьев Д.Л., Данькова И.В., Доброхотова Ю.Э., Егорова А.Т., Иванова Т.В., Константинова О.Д., Коротких И.Н., Кравченко Е.Я.М.И. No Title. *Акушерство и гинекология.* 2017; (11):26–37.

127. Kumar A., Begum N., Prasad S., Aggarwal S., Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2014; 102(5):1357-1363.e3.

128. Coomarasamy A., Devall A.J., Cheed V., Harb H., Middleton L.J., Gallos I.D., et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med.* 2019; 380(19):1815–24.

129. Г.Т. С. The conclusion of the Expert Council on the results of the 2nd World Congress of Medicine of the Mother, Fetus and Newborn “Micronized progesterone in the treatment of miscarriage.” *Probl reproduktsii.* 2019; 25(2):46.

130. Сухих. Resolution of the Advisory Board on the subject: Multicenter Open-Label Observational Program to Research on Predictors of Pregnancy Rate in Assisted Reproductive Technology in the Russian Population According to Actual International and National Guidelin. *Akush Ginekol (Sofia).* 2019; 12\_2019(12):218–24.

131. Carp H.J.A. Progestogens and pregnancy loss. *Climacteric.* 2018; 21(4):380–4.

132. Tetrushvili N.K., Agadzhanova A.A. Dydrogesterone in the treatment of the threatened and habitual miscarriage. *Med Counc.* 2018; (13):68–72.

133. Griesinger G., Blockeel C., Kahler E., Pexman-Fieth C., Olofsson J.I., 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.

134. Hamulyák E.N., Scheres L.J., Marijnen M.C., Goddijn M., Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane database Syst Rev*. 2020; 5:CD012852.

135. Clark P., Walker I.D., Langhorne P., Crichton L., Thomson A., Greaves M., et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*. 2010; 115(21):4162–7.

136. Areia A.L., Fonseca E., Areia M., Moura P. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293(1):81–6.

137. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy ExperienceNo Title.

138. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 93(2):437–41.

139. Pabuccu R., Onalan G., Kaya C., Selam B., Ceyhan T., Ornek T., et al. Efficiency and pregnancy outcome of serial intrauterine device-guided hysteroscopic adhesiolysis of intrauterine synechiae. *Fertil Steril*. 2008; 90(5):1973–7.

140. Smith S., Pfeifer S.M., Collins J.A. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA*. 2003; 290(13):1767–70.

141. Balasch J. Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. *Hum Reprod*. 2000; 15(11):2251–7.

142. Perquin D.A.M., Dörr P.J., de Craen A.J.M., Helmerhorst F.M. Routine use of hysterosalpingography prior to laparoscopy in the fertility workup: a multicentre randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2006; 21(5):1227–31.

143. Carranza-Mamane B., Havelock J., Hemmings R., REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY COMMITTEE, SPECIAL CONTRIBUTOR. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37(3):277–85.

144. Sagi-Dain L., Ojha K., Bider D., Levron J., Zinchenko V., Walster S., et al.

Pregnancy outcomes in oocyte recipients with fibroids not impinging uterine cavity. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 295(2):497–502.

145. Wang X., Chen L., Wang H., Li Q., Liu X., Qi H. The Impact of Noncavity-Distorting Intramural Fibroids on the Efficacy of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer: An Updated Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018; 2018:1–13.

146. Shennan A., Chandiramani M., Bennett P., David A.L., Girling J., Ridout A., et al. MAVRIC: a multicenter randomized controlled trial of transabdominal vs transvaginal cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222(3):261.e1-261.e9.

147. Alfirevic Z., Stampalija T., Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2017; 6:CD008991.

148. Ehsanipoor R.M., Seligman N.S., Saccone G., Szymanski L.M., Wissinger C., Werner E.F., et al. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015; 126(1):125–35.

149. Preterm labour and birth. NICE guideline NG25. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2015.

150. Gupta M., Emary K., Impey L. Emergency cervical cerclage: predictors of success. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23(7):670–4.

151. Aaronson J., Goodman S. Obstetric anesthesia: not just for cesareans and labor. *Semin Perinatol*. 2014; 38(6):378–85.

152. Wortman M., Carroll K. Office-Based Gynecologic Surgery (OBGS): Past, Present, and Future: Part I. *Surg Technol Int*. 2019; 35:173–84.

153. Chestnut D.H., Wong C.A., Tsen L.C., Kee W.D.N., Beilin Y., Mhyre J. Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice, 5th Edition. Elsevier Science; 2014. 1304 p.

154. Rahman A. Shnider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics, Fifth Edition. *Anesthesiology*. 2015; 122(1):223.

155. L.Fleisher, Wiener-Kronish J. Miller's Anesthesia, 9th Edition. *Anesthesiology*. 2019; .

156. Ioscovich A., Popov A., Gimelfarb Y., Gozal Y., Orbach-Zinger S., Shapiro J., et al. Anesthetic management of prophylactic cervical cerclage: a retrospective multicenter cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 291(3):509–12.

157. Wang Y.-Y., Duan H., Zhang X.-N., Wang S., Gao L. A Novel Cerclage Insertion: Modified Laparoscopic Transabdominal Cervical Cerclage with Transvaginal Removing (MLTCC-TR). *J Minim Invasive Gynecol*. 2019; .



## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Тетруашвили Нана Картлосовна** – д.м.н., заведующая 2-м отделением акушерским патологией беременности, зам. директора института акушерства (отдел медицины плода) ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.
2. **Адамян Лейла Владимировна** – академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.
3. **Артымук Наталья Владимировна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в СФО (г. Кемерово). Конфликт интересов отсутствует.
4. **Баранов Игорь Иванович** – д.м.н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
5. **Башмакова Надежда Васильевна** - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ Уральский НИИ ОММ, главный внештатный специалист *по акушерству и гинекологии* Минздрава России в УФО (г. Екатеринбург). Конфликт интересов отсутствует
6. **Беженарь Виталий Федорович** - д.м.н., профессор, заведующий кафедрами акушерства, гинекологии и неонатологии/репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга (г. Санкт-Петербург). Конфликт интересов отсутствует.

7. **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист *по акушерству и гинекологии* Минздрава России в ДФО (г. Чита). Конфликт интересов отсутствует.
8. **Долгушина Наталия Витальевна** – д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.
9. **Крутова Виктория Александровна** – д.м.н., профессор, главный врач клиники, проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО Кубанский Государственный университет Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в ЮФО (г. Краснодар). Конфликт интересов отсутствует.
10. **Малышкина Анна Ивановна** - д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова». заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Центральном федеральном округе (г. Иваново). Конфликт интересов отсутствует.
11. **Михайлов Антон Валерьевич** – д.м.н., профессор, главный внештатный специалист СЗФО (г. Санкт-Петербург) по акушерству и гинекологии. Конфликт интересов отсутствует
12. **Николаева Анастасия Владимировна** – к.м.н., главный врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).
13. **Оленев Антон Сергеевич** – к.м.н., главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий филиалом «Перинатальный центр» ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 ДЗМ», доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН. Конфликт интересов отсутствует.
14. **Петрухин Василий Алексеевич** – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ МО МОНИИАГ (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

15. **Радзинский Виктор Евсеевич** - д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.
16. **Савельева Галина Михайловна** - академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Герой Труда Российской Федерации (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.
17. **Серов Владимир Николаевич** - академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, президент Российского общества акушеров-гинекологов, главный научный сотрудник ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.
18. **Тютюнник Виктор Леонидович**, д.м.н., профессор, заместитель главного врача Перинатального Центра Европейского Медицинского Центра, ведущий научный сотрудник отдела инновационных научных проектов департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует
19. **Фаткуллин Ильдар Фаридович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева Казанского ГМУ, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в ПФО (г. Казань). Конфликт интересов отсутствует.
20. **Филиппов Олег Семенович** – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФППОВ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.
21. **Шешко Елена Леонидовна** - к.м.н., руководитель департамента организации проектной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.
22. **Шмаков Роман Георгиевич** – д.м.н., профессор, директор института акушерства ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи акушеры-гинекологи
2. ординаторы акушеры-гинекологи

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

<b>УУР</b>	<b>Расшифровка</b>
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

### **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

#### **Связанные документы**

- Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 г. №323-ФЗ.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 г. №203н. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. №1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"
- Нормальная беременность. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2020.
- Преждевременные роды. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2020.
- Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации Минздрава РФ; 2016.
- Гиперпролактинемия. Клинические рекомендации Минздрава РФ; 2016.
- Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и урогенитальными инфекциями - Клинические рекомендации Минздрава РФ; 2019.
- Врожденная дисфункция коры надпочечников у взрослых Клинические рекомендации (протокол лечения) Минздрава РФ; 2016.
- Антифосфолипидный синдром Клинические рекомендации (протокол лечения) Минздрава РФ; 2013.
- ESHRE Guideline. Recurrent pregnancy loss. European Society of Human Reproduction and Embryology 2017, 153 p.
- Привычный выкидыш: Подходы к диагностике и лечению. Рекомендации DGGG, OEGGG и SGGG (уровень S2k, регистрационный номер по AWMF 015/050)
- RCOG Guideline The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage – 2011
- ACOG practice bulletin Management of recurrent early pregnancy loss – 2001

- ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018 Jul;132(1):e1-e17.
- American College of Chest Physicians (2012) VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 141 (2 Suppl):e691S–e736S

## Приложение Б Алгоритмы действия врача

Алгоритм ведения пациенток с ПВ вне беременности (прегравидарная подготовка)

Пациентки с ПВ  
(с 2 и более потерями беременности от одного и того же партнера)

Тщательный сбор анамнеза: семейного анамнеза, анализ образа жизни, вредных привычек, телосложения, менструальной функции, хронических соматических заболеваний, гинекологической патологии, репродуктивного анамнеза, сроков и характера прерывания предыдущих беременностей, расчет ИМТ

Сбор анамнеза партнера  
выяснение возраста и состояния здоровья партнера, наличия детей, направление партнера на спермограмму, при наличии показаний (жалоб, отклонений от нормы в спермограмме) – направление к врачу-урологу

Лабораторное и инструментальное обследование, проводимое всем женщинам с ПВ:  
УЗИ в I и II фазах МЦ, микроскопия вагинального мазка, ТТГ, антитела к ТПО, определение антител к кардиолипину,  $\beta$ 2-гликопротеину, проба на ВА, определение тромбофилий высокого риска, определение глюкозы крови

Дополнительное обследование (при выявленных нарушениях или индивидуальных данных анамнеза)

При нарушениях менструального цикла, клинических проявлениях гиперандрогении (акне, алопеция, гирсутизм), возрасте старше 35 лет – углубленное гормональное обследование ФСГ, ЛГ, АМГ, пролактин, общий тестостерон, ПССГ, индекс свободных андрогенов, 17-ОНП на 2-5 день МЦ

При выявлении по данным УЗИ внутриматочной перегородки, синехий, субмукозной миомы, полипов эндометрия, миомы более 4 см, деформирующей полость матки направление на хирургическое лечение. При неясном диагнозе дообследование одним из доступных методов ГСГ, МРТ, гистероскопия

Диагностика и лечение воспалительных и дисбиотических процессов (хронического эндометрита и бактериального вагиноза)

Консультации смежных специалистов по показаниям

Выяснение деталей анамнеза-рождение детей с ХА, мертворождения, случаи моногенных заболеваний, патологический кариотип абортуса при предыдущей беременности – консультация врача-генетика и кариотипирование партнеров

Причина ПВ неясна, число выкидышей 3 и более – направление в специализированный Центр для обследования и лечения

## Алгоритм ведения пациенток с ПВ

Рекомендации по питанию, образу жизни, нормализации массы тела, отказе от вредных привычек, прием витаминов, коррекция уровня гормонов щитовидной железы, пролактина, андрогенов при выявленных нарушениях

Назначение гестагенов, начиная со второй фазы предполагаемого фертильного цикла

С момента положительного теста на беременность – продолжить прием гестагенов до 20 недель беременности (базовая терапия)

### Дополнительная терапия

АФС – назначение НМГ с момента диагностики маточной беременности и ацетилсалициловой кислоты после 12 недель беременности

Диагностированный гипотиреоз – консультация врача-эндокринолога

Врожденная тромбофилия высокого риска - назначение НМГ с момента диагностики маточной беременности

Диагностированная ВГКН – консультация врача-эндокринолога

При угрожающем выкидыше остановка кровотечения (транексамовая кислота), спазмолитическая терапия

Комбинированный скрининг первого триместра, при высоком риске ХА – проведение НИПТ (исключение – наличие УЗ маркеров ХА и пороков развития плода, когда необходима консультация врача-генетика и решение вопроса о необходимости инвазивной диагностической процедуры)

УЗ-цервикометрия для мониторинга за состоянием ШМ с 16 до 22 нед беременности с 1-2 недельным интервалом – при необходимости коррекция (шов или пессарий) – протокол «Истмико-цервикальная недостаточность»

Дополнительное УЗИ плода и доплерометрия в 24-26 недель беременности для оценки состояния фето-плацентарного комплекса – при наличии нарушений - ведение согласно клиническим рекомендациям «Задержка роста плода»

При нормальных показателях – ведение согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность»

## Приложение В. Информация для пациента

Если у партнеров прерывается 2 и более беременности в сроках до 22 недель, то врачи называют эту патологию привычным выкидышем (ПВ). Среди всех пар ПВ встречается с частотой 3-5%. Вероятность выкидыша увеличивается с возрастом женщины и с возрастанием числа прервавшихся беременностей. Так, после первого выкидыша шансы успешного вынашивания беременности составляет около 85%, а после 3 неудач падает до 38-50% в зависимости от возраста и наличия родов в анамнезе.

Здоровый образ жизни, отказ от курения и избыточного употребления алкоголя, правильное питание, нормальная масса тела могут увеличить вероятность успешного вынашивания беременности.

Потребление алкоголя и кофеина (более 5 чашек в день) может отрицательно влиять на возможность наступления и вынашивания беременности.

Во время беременности потребление кофеина более 200-300 мг (2-3 чашки) увеличивает риск самопроизвольных выкидышей, но не влияет на риск врожденных аномалий плода.

Обследование для выявления причин ПВ проводят в поликлинике, женщине необходимо обратиться к врачу-акушеру-гинекологу. Если будет необходимость, врач-акушер-гинеколог направит пациентку к другим специалистам: врачу-эндокринологу, врачу-дерматовенерологу, врачу-терапевту, врачу-генетику.

Обследование вне беременности включает:

- беседу с врачом для оценки жалоб и данных о характере менструаций, ранее перенесенных заболеваниях, предшествующем лечении, обстоятельствах при которых произошло самопроизвольное прерывание беременности;
- исследование на наличие инфекций, передаваемых половым путем;
- определение аутоиммунных маркеров;
- оценку матки и ее придатков по данным ультразвукового обследования (размеры и форма матки, длина шейки матки, количество фолликулов в яичниках);
- оценку уровня половых гормонов, гормонов щитовидной железы.

Обследование мужчины начинают с анализа спермы. Дальнейший перечень обследования определяет врач-уролог.

По результатам обследования врач может назначить лечение, дать советы по правильному образу жизни, особенностях питания.

Обследование занимает 1-2 месяца. По результатам обследования врач назначает лечение.

При выявлении патологии в полости матки (полипы, подслизистые миомы, синехии, перегородка в матке) необходимо проведение хирургической гистероскопии с лапароскопической ассистенцией. Хирургическое лечение способствует устранению препятствий в полости матки для прикрепления плодного яйца и способствует успешному течению беременности.

После прегравидарной подготовки врач акушер-гинеколог, как правило назначит гестагенную поддержку для успешного течения беременности, которую Вы будете принимать до 20 недель беременности.

При наступлении беременности самым частым осложнением, является угрожающий выкидыш, который проявляется болями и кровянистыми выделениями из влагалища. При возникновении данного осложнения необходимо срочно обратиться к врачу. Врач проведет осмотр и ультразвуковое исследование для определения клинической ситуации, при необходимости предложит Вам госпитализацию в стационар. Если срок беременности более 10 недель и кровянистые выделения из влагалища обильные, необходимо вызвать скорую медицинскую помощь и Вас госпитализируют в экстренном порядке.

В 12 недель беременности Вам предложат провести скрининг первого триместра. Этот метод имеет очень важное значение у женщин с ПВ, так как позволяет получить информацию о развитии плода, длине шейки матки, а также возможных рисках осложнений во время беременности. Исходя из результатов скрининга, Вам могут предложить консультацию врача-генетика для решения вопросов о необходимости пренатальной диагностики.

Очень важно регулярно посещать врача во время беременности, выполнять назначения, касающиеся обследования и приема лекарственных препаратов. При необходимости, в случае укорочения шейки матки, Вам могут предложить зашивание шейки матки или введение во влагалище акушерского пессария. Эти мероприятия безопасны и направлены на пролонгирование беременности.

При соблюдении рекомендаций и регулярном наблюдении у Вас есть все шансы родить доношенного и здорового ребенка.

**Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

Не применимо.