

Клинические рекомендации

## **Привычный выкидыш**

МКБ-10: **O26.2, N96**

Год утверждения (частота пересмотра): **202**

ID:

Возрастная группа: **Взрослые / дети**

Профессиональные ассоциации:

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

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	4
Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.4 ..... Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.5 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики ” .....	9
2.1 Жалобы и анамнез .....	9
2.2 Физикальное обследование .....	9
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	9
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	15
2.5 Иные диагностические исследования.....	16
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения’ .....	18
3.1. Немедикаментозные методы лечения .....	18
3.2. Медикаментозные методы лечения .....	18
3.3 Хирургические методы лечения .....	20
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов .....	21
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	21
6. Организация оказания медицинской помощи.....	23
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	23
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	24
Список литературы.....	25
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	35
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	38
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	40
Приложение Б Алгоритмы действия врача .....	41
Приложение В. Информация для пациента .....	42
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	43

## Список сокращений

АФС	антифосфолипидный синдром
ИЦН	истмико-цервикальная недостаточность
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
НИПТ	неинвазивное пренатальное тестирование
НЛФ	недостаточность лютеиновой фазы
НМГ	группа гепарина (низкомолекулярный гепарин)
ПВ	привычный выкидыш
ПР	преждевременные роды
ТЭО	тромбоэмболические осложнения
УВ	угрожающий выкидыш
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХА	хромосомная анеуплоидия

## **Термины и определения**

**Выкидыш (самопроизвольный аборт)** - самопроизвольное прерывание беременности (изгнание или экстракция эмбриона/плода) до 22 недель беременности.

**Привычный выкидыш (ПВ)** - наличие у женщины 2-х и более клинических потерь беременности в сроках до 22 недель.

**Угрожающий выкидыш (УВ)** - состояние развивающейся беременности до 22 недель, при котором наблюдаются кровяные выделения из половых путей или признаки отслойки хориона/плаценты по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

## **1. 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 в сроках до 22 недель [1], [2], [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%), к которому также относят аллоиммунный ПВ (5-10%) [7], [8]. ПВ полиэтиологичен, у одной супружеской пары могут иметь место нескольких причин, поэтому выявление одной из них не должно быть основанием для отказа от обследования в полном объеме.

Хромосомная анеуплоидия (ХА) у эмбриона/плода является наиболее частой причиной выкидыша в 1-м триместре беременности [9], [10]. Чем раньше во время беременности произошел выкидыш, тем выше вероятность того, что у эмбриона/плода были ХА [11]. Риск трисомии у эмбриона/плода в результате ХА 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 1-м триместре беременности. Взаимосвязь между возрастом матери и моносомией по X-хромосоме, полиплоидией или структурными аномалиями хромосом не установлена [11].

К причинам и факторам риска ПВ относят [3], [7], [12], [13], [14], [15], [15] [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29]:

- возраст матери >35 лет, возраст отца >40 лет;
- ожирение или недостаточная масса тела ( $>30 \text{ кг/м}^2$  или  $<18,5 \text{ кг/м}^2$ );
- избыточное потребление кофеина ( $>5$  чашек кофе в день или  $>100 \text{ г кофеина/сутки}$ );
- употребление алкоголя и наркотиков;
- курение ( $>10$  сигарет в день);

- неблагоприятные условия труда (действие ртути, свинца, паров бензола, циклогексана, нитрокраски, смолы, пыли, пестицидов, шума, вибрации), а также длительное воздействие химических и/или физических факторов, не связанное с профессиональной деятельностью;

- хронические заболевания: антифосфолипидный синдром (АФС), тромбофилии высокого риска тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ТЭО), синдром поликистозных яичников, заболевания щитовидной железы, декомпенсированный сахарный диабет, целиакия, ревматические заболевания, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, железодефицитная анемия;

- острые и хронические инфекционные заболевания: листериоз, сифилис, хламидиоз, токсоплазмоз, острые респираторные вирусные заболевания, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, туберкулез;

- заболевания матки: аномалии развития матки, миома матки, операции на шейке матки, внутриматочные синехии;

- искусственные аборты и выкидыши в анамнезе;

- трубный фактор бесплодия;

- беременность вследствие применения вспомогательных репродуктивных технологий;

- наличие в семье случаев мертворождения, перинатальных смертей неясного генеза, ПВ, преждевременных родов (ПР);

- бактериальный вагиноз и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП);

- воспалительные заболевания мочевых путей;

- хронический эндометрит;

- нарушения менструального цикла, обусловленные гиперпролактинемией, гипотиреозом, недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ), гиперандрогенией.

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

Распространенность ПВ в популяции составляет 1-5%. Около 80% ПВ выкидышей происходит до 12 недель беременности [30].

Риск повторного выкидыша после 1-го выкидыша составляет 13-17%, что соответствует частоте выкидыша в популяции, тогда как после 2-х предшествующих выкидышей риск выкидыша 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 выкидыша ниже (Таблицы 1 и 2).

Таблица 1

Риск выкидыша, возраст матери и число выкидышей в анамнезе [22]

Число выкидышей в анамнезе	Возраст женщины			
	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 выкидышей	40-42%	38-40%	40-45%	60-65%

Таблица 2

Риск потери беременности в зависимости от наличия родов в анамнезе [22]

Число выкидышей в анамнезе	Риск повторного выкидыша (%)	
	1 роды в анамнезе	Нет родов в анамнезе
0	11-13	11-13
1	13-17	13-17
2	26	36-38
3-4	32	40-45
≥5	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) [31]**

- Первичный ПВ Выкидыши происходят, начиная с 1-й беременности, в анамнезе нет родов.
- Вторичный ПВ Выкидыши происходят после, как минимум, одних родов.
- Третичный ПВ Выкидыши предшествуют выношенной беременности, а затем вновь происходят после родов.

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

Основной жалобой партнеров с ПВ является невозможность деторождения.

Вне беременности пациентки 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 нарушениях, анатомических причинах ПВ), боли внизу живота, дизурические явления, диспареунию, изменение характера выделений из половых путей, зуд в области наружных половых органов (жалобы характерные для ИППП и воспалительных заболеваний органов малого таза), 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.

Наиболее частыми клиническими проявлениями выкидыша являются боли внизу живота или в пояснице спастического характера и кровяные выделения из половых путей на фоне задержки менструации. Также у пациентки могут быть ощущения давления во влагалище, и выделение слизи из влагалища, которая может быть прозрачной, с розовыми или кровяными включениями (как правило, после 12 недель беременности).

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

Относится ко всем пациенткам с ПВ, если не указано иное.

Ведение пациенток во время беременности проводится согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» [32].

При развитии клинической картины выкидыша ведение пациенток проводится согласно клиническим рекомендациям «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» [33].

### **Критерии диагноза**

Диагноз основывается на анамнестических данных о потерях 2-х и более клинически диагностированных беременностей.

#### **2.1 Жалобы и анамнез**

- **Рекомендована** оценка факторов риска ПВ с целью их возможного устранения [24], [34], [35], [36].

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

#### **2.2 Физикальное обследование**

Обследование на прегравидарном этапе и во время беременности проводится согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» [32].

#### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и ее партнера на цитогенетическое исследование (кариотип) с целью исключения сбалансированных хромосомных перестроек [37], [38].

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

**Комментарий:** Цитогенетическое исследование (кариотип) назначается после оценки факторов риска. Частота сбалансированных хромосомных перестроек (транслокаций, инверсий) в популяции составляет 0,3-0,6%, у пар с ПВ достигает 6-7%. При наличии у одного или обоих партнеров сбалансированных хромосомных перестроек

прогноз для потомства будет зависеть от вида хромосомной перестройки и пола носителя. Риск хромосомной патологии для плода может колебаться от 1 до 100% [39], [40], [41].

- В случае потери беременности при наличии возможности забора тканей рекомендовано кариотипирование абортного материала (цитогенетическое или молекулярное кариотипирование) с целью выявления ХА у эмбриона/плода [42].

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

**Комментарий:** Исследование рекомендовано проводить методом молекулярного кариотипирования. Это позволяет повысить эффективность получения результатов кариотипирования при неудовлетворительном качестве абортного материала, дает возможность хранения биоматериала в замороженном виде для отсроченных генетических исследований [42].

- На прегравидарном этапе или при 1-м 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 (тест с ядом гадюки Рассела или тайпана) с целью диагностики АФС [43], [44].

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

**Комментарий:** Исследование должно быть выполнено дважды с интервалом в 12 недель. Лабораторным критерием диагностики АФС является повторное позитивное значение одного из маркеров АФС.

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на исследование уровня тиреотропного гормона и определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови с целью исключения или выявления и лечения заболеваний щитовидной железы как возможной причины ПВ [45], [46], [47], [48].

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

**Комментарий:** Манифестная форма гипертиреоза [48] и гипотиреоза [45], [47], [49] ассоциированы с повышенной частотой ПВ. При выявлении нарушения функции щитовидной железы рекомендовано направить пациентку на консультацию к врачу-

эндокринологу. Алгоритм обследования и лечения пациенток с гипотиреозом - см. клинические рекомендации «Гипотиреоз» [50].

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и признаками гиперпролактинемии (олиго/аменорея, галакторея) на исследование уровня пролактина в крови на 2-5 день менструального цикла (при наличии менструального цикла, либо независимо от дня менструального цикла при аменорее) с целью исключения или выявления и лечения гиперпролактинемии [51].

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

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

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на исследование уровня глюкозы в крови с целью диагностики сахарного диабета как возможной причины ПВ [52], [53], [54].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

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

- Не рекомендовано рутинно направлять пациентку с ПВ на исследование уровня андрогенов в крови с целью уточнения причины ПВ [55], [56].

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

**Комментарий:** Обследование на андрогены (исследование уровня общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, индекса свободных андрогенов, 17-гидроксипрогестерона в крови) проводится при наличии признаков гиперандрогении. Гиперандрогения - состояние, связанное с избыточной секрецией андрогенов и/или усиленным их воздействием на организм, которое у женщин чаще всего проявляется вирилизацией (появление мужских черт) и андрогензависимой дермопатией (акне, гирсутизм, алопеция) [57]. Наиболее частая причина гиперандрогенемии - синдром поликистозных яичников (СПЯ). Алгоритм обследования и лечения пациенток с СПЯ – см. клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников» [57].

- Не рекомендовано рутинно направлять пациентку с ПВ на исследование уровня прогестерона в крови во 2-й фазе менструального цикла с целью уточнения причины ПВ [58], [59].

**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 [60]. Уровень прогестерона, который может подтверждать факт произошедшей овуляции – см. клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников» [57]. 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 исследование уровня ферритина в крови с целью диагностики анемии и железодефицитного состояния [61, 62], [63, 64], [65].

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

**Комментарий:** Раннее обследование и выявление анемии способствует своевременной терапии и снижению риска ранних потерь беременности и негативных перинатальных исходов. Показана обратная корреляция уровня ферритина в сыворотке крови женщин и числа потерь беременностей на ранних сроках [66]. При выявлении отклонений в показателях общего (клинического) анализа крови рекомендовано направить пациентку на консультацию к врачу-терапевту.

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на микроскопическое исследование влагалищных мазков и определение концентрации водородных ионов (рН) отделяемого слизистой оболочки влагалища с целью исключения или выявления и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта и бактериального вагиноза как возможной причины ПВ [67], [68], [69].

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

**Комментарий:** Алгоритм обследования и лечения пациенток с бактериальным вагинозом - см. клинические рекомендации «Бактериальный вагиноз» [68]. Алгоритм

обследования и лечения пациенток с вульвовагинитом – см. клинические рекомендации «Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы» (проект) [70].

- На прегравидарном этапе или при 1-м визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку на молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудители ИППП (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*) с целью уточнения причины ПВ [71].

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

**Комментарий:** Наличие возбудителей ИППП увеличивает риск выкидыша при наступлении беременности. Алгоритм обследования и лечения пациентов с ИППП – см. клинические рекомендации «Гонококковая инфекция» [72], «Урогенитальный трихомониаз» [73], «Хламидийная инфекция» [74], «Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*» [75].

- Не рекомендовано направлять пациентку с ПВ на рутинное проведение иммунологических и иммуногенетических тестов с целью уточнения причины ПВ [76], [77].

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

**Комментарий:** Исследования аллоиммунных факторов, таких как исследование популяций лимфоцитов (соотношение Th1-/Th2-лимфоцитов или T4-/T8-лимфоцитов, анализ содержания NK клеток в периферической крови и децидуальной ткани, исследование цитотоксичности NK-клеток), определение пролиферативной активности лимфоцитов, молекулярно-генетическое исследование с определением неклассических кластеров HLA или рецепторов семейств KIR, а также определение HLA-антигенов, определение антиспермальных антител, определение содержания антител к ДНК нативной, определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену, определение содержания антилейкоцитарных антител, уровней цитокинов и их полиморфизмов (определение интерлейкина 8 в сыворотке крови, определение интерлейкина 10 в сыворотке крови, молекулярно-генетическое исследование генетических полиморфизмов ассоциированных с функциями интерлейкина 28В в крови, определение полиморфизма в гене интерлейкина-В28) 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.

- **Не рекомендовано** рутинно направлять пациентку на биопсию тканей матки (эндометрия) с целью уточнения причины ПВ [78].

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

**Комментарий:** Данное исследование не показало свою эффективность для рутинной оценки овуляции и секреторной трансформации эндометрия.

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

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

**Комментарии:** 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].

- На прегравидарном этапе или при 1-м визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ на обследование на молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания), определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови с целью диагностики наследственной тромбофилии [43], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], [96].

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

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с идиопатическим ПВ, повторными неудачами имплантации после переноса эмбриона в программах вспомогательных репродуктивных технологий и/или ультразвуковыми признаками хронического эндометрита на патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала матки (эндометрия) с применением иммуногистохимических

методов для определения экспрессии поверхностного антигена плазматических клеток CD138 при биопсии эндометрия с целью уточнения причины ПВ [97].

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

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

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на УЗИ органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) в раннюю фолликулярную фазу цикла и в секреторную фазу цикла (при наличии менструального цикла, либо не зависимо от дня менструального цикла при аменорее) с целью выявления патологии внутренних половых органов, определения толщины эндометрия [24].

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

**Комментарий:** Предпочтительным диагностическим методом оценки состояния матки является УЗИ в режиме 3D при возможности, по показаниям может быть назначена гистероскопия [98], [99].

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ неясного генеза на гистеросальпингографию (ГСГ) или контрастную эхогистеросальпингоскопию с целью исключения или выявления патологии матки и маточных труб как возможной причины ПВ [59], [24].

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

**Комментарии:** ГСГ и контрастная эхогистеросальпингоскопия имеют одинаковую точность для оценки состояния маточных труб [100]. Однако диагностика генитального туберкулеза возможна только при ГСГ [101]. При подозрении на генитальный туберкулез по данным ГСГ необходимо направить пациентку на консультацию к врачу-фтизиатру. Магнитно-резонансная томография органов малого таза используется по показаниям для диагностики пороков развития внутренних половых органов, новообразований, распространенных форм эндометриоза, оценки состоятельности рубца на матке.

- Во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ на УЗИ шейки матки (УЗ-цервикометрию) с 15-16 до 24 недель беременности с кратностью 1 раз в 1-2 недели с целью своевременной диагностики истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) [102, 103].

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

**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 [104], [105].

## **2.5 Иные диагностические исследования**

- На прегравидарном этапе при наличии изменений в кариотипе рекомендовано направить пациентку и ее партнера на консультацию к врачу-генетику с целью определения дальнейшей тактики ведения [24].

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

- Во время беременности при высоком риске ХА по данным скрининга рекомендовано направить пациентку на консультацию к врачу-генетику с целью определения показаний к инвазивной пренатальной диагностике с исследованием полученного материала методами цитогенетического или молекулярного кариотипирования [106], [107], [108].

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

**Комментарий:** При отклонении биохимических маркеров при нормальных результатах УЗИ плода у пациенток с ПВ следует рассмотреть возможность проведения неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ) (определение внеклеточной ДНК плода по крови матери) после 10 недель беременности [109]. Отклонение биохимических маркеров от нормативных показателей при скрининге 1-го триместра у беременных с ПВ могут быть обусловлены особенностями плацентации в условиях УВ и приемом лекарственных препаратов. Проведение НИПТ у пациенток с ПВ позволяет оптимизировать тактику ведения беременности, избежать необоснованного инвазивного вмешательства в условиях УВ и, напротив, вовремя провести инвазивное вмешательство при положительных результатах НИПТ.

- На прегравидарном этапе при наличии эндокринных заболеваний рекомендовано направить пациентку на консультацию к врачу-эндокринологу с целью коррекции выявленных нарушений [59].

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

- На прегравидарном этапе рекомендовано направить партнера пациентки на консультацию к врачу-урологу с целью установления причины ПВ [85].

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

- На прегравидарном этапе и во время беременности при наличии признаков реактивной депрессии рекомендовано направить пациентку на консультацию к врачу-психотерапевту с целью определения необходимости терапии [97].

**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 пациенток с ПВ, выявление и устранение причин, приводящих к неоднократным гестационным потерям для предотвращения репродуктивных нарушений в будущем.

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

Относится ко всем пациенткам с ПВ, если не указано иное.

При установлении причины ПВ лечение осуществляется согласно клиническим рекомендациям по соответствующим заболеваниям и состояниям.

Ведение пациенток во время беременности проводится согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» [32].

При развитии клинической картины выкидыша ведение пациенток проводится согласно клиническим рекомендациям «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» [33].

При развитии клинической картины истмико-цервикальной недостаточности ведение пациенток проводится согласно клиническим рекомендациям «Истмико-цервикальная недостаточность» [110].

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

Не применимо.

#### **3.2. Медикаментозные методы лечения**

- Рекомендовано назначить дидрогестерон\*\* или препараты прогестерона\*\* до 20 недель беременности [59], [111], [112], [113], [114], [115], [116], [117], [118], [119], [120], [121], [122], [123], [124], [125], [126], [127], [128], [129].

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

**Комментарий:** По данным рандомизированных клинических исследований гестагены значительно повышает частоту живорождения при ПВ [112], [115], [116], [117], [119], [120], [121], [122], [123], [124], [129]. Продолжаются исследования по обоим гестагенам, которые в будущем позволят персонализировать терапию ПВ, однако в настоящее время необходимо следовать вышеприведённой рекомендации по их использованию [97], [112], [126], [127], [128], [130]. Профиль безопасности дидрогестерона\*\* и 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) [112], [113], [114], [115], [116], [117], [118], [119], [120], [121], [122], [123], [124], [125], [128], [131], [132], [133], [134], [135].

Данные препараты обычно назначают со 2-й фазы предполагаемого фертильного цикла или при 1-м визите во время беременности.

- При подтвержденном АФС рекомендовано назначить препараты группы гепарина (АТХ: гепарины) в профилактической дозе, начиная с установления факта маточной беременности до ее завершения и 6 недель послеродового периода [136].

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

- При АФС рекомендовано назначить пероральный прием #ацетилсалициловой кислоты\*\* с 12 до 36 недель беременности по 100 мг/сутки [137], [138].

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

- Пациентке с ПВ неясного генеза без факторов риска ТЭО не рекомендовано рутинно назначать препараты группы гепарина (АТХ: гепарины) с целью профилактики выкидыша [139].

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

- При латентном дефиците железа рекомендовано назначить пероральный прием препаратов железа [66], [140].

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

**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 [140].

- На прегравидарном этапе пациентке с хроническим эндометритом, подтвержденном при гистологическом исследовании, рекомендована комплексная антибактериальная терапия [97], [141].

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

**Комментарий:** Антибактериальная терапия включает назначение доксициклина\*\*, а в случае персистирующего эндометрита (сохранение плазматических клеток при

гистологическом исследовании) - назначение ципрофлоксацина\*\* с / без метронидазола\*\* [142].

### **3.3 Хирургические методы лечения**

- На прегравидарном этапе рекомендовано направить пациентку с подозрением на внутриматочную патологию по данным УЗИ на гистероскопию с целью исключения или выявления и хирургического лечения внутриматочной патологии как возможной причины ПВ [143], [144] .

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

**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. При наличии гинекологических заболеваний обследование и лечение на прегравидарном этапе должно соответствовать клиническим рекомендациям по данным заболеваниям.

- На прегравидарном этапе рекомендовано направить пациентку с гинекологическими заболеваниями, требующими хирургического лечения, на лапароскопию диагностическую с целью исключения или выявления и хирургического лечения данных заболеваний как возможной причины ПВ [145], [146], [147], [148], [149].

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

**Комментарий:** При наличии гинекологических заболеваний обследование и лечение на прегравидарном этапе должно соответствовать клиническим рекомендациям по данным заболеваниям.

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и ИЦН, обусловленной наличием тканевого дефицита ШМ (конизация, трахелэктомия), при невозможности наложения швов на ШМ (серкляже) во время беременности, на проведение абдоминального серкляжа ШМ (предпочтительнее лапароскопическим доступом) [150].

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

**Комментарий:** Абдоминальный серкляж также может рассматриваться как альтернативный метод лечения ИЦН у пациенток с неэффективностью вагинального серкляжа в предыдущую беременность.

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

Не применимо.

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

Ведение пациенток во время беременности проводится согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» [32].

- На прегравидарном этапе и во время беременности пациентке с избыточной массой тела, ожирением или дефицитом массы тела рекомендовано дать рекомендации по ее нормализации с целью профилактики ПВ и других осложнений беременности [151], [152].

**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 выкидыша и ПВ, акушерскими и перинатальными осложнениями. При ожирении необходимо направить пациентку на консультацию к врачу-эндокринологу. Алгоритм обследования и лечения пациенток с ожирением – см. клинические рекомендации «Ожирение» [153].

- На прегравидарном этапе и во время беременности пациентке должен быть рекомендован отказ от курения с целью профилактики ПВ и других осложнений беременности [154, 155], [156].

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

**Комментарии:** Курение ассоциировано с различными акушерскими и перинатальными осложнениями: мертворождением, предлежанием плаценты, ПР, низкой массой тела при рождении и врожденными пороками развития плода [154, 155], [156], [157].

- На прегравидарном этапе и во время беременности пациентке должен быть

рекомендован отказ от приема алкоголя с целью профилактики ПВ и других осложнений беременности [158], [159].

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

**Комментарий:** Накоплено большое количество наблюдений о негативном влиянии алкоголя на течение беременности вне зависимости от принимаемой дозы алкоголя [158],[160–162], например алкогольный синдром плода и задержка психомоторного развития [159].

- На прегравидарном этапе и во время беременности пациентке рекомендовано правильное питание: отказ от строгого вегетарианства, от потребления рафинированной пищи, фаст-фуда, пищи с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов и снижение потребления кофеина с целью профилактики ПВ и других осложнений беременности [163–166].

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

**Комментарии:** Вегетарианство во время беременности увеличивает риск задержки роста плода [167]. Большое количество кофеина (более 300 мг/сутки) увеличивает риск выкидыша и рождения маловесных детей [163–166]. 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 [168].

- Во время беременности пациентке рекомендован отказ от работы в ночные смены с целью профилактики ПВ [169], [170], [171].

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

**Комментарии:** Работа в ночные смены ассоциирована с повышенным риском выкидыша (в 1,5 раза выше по данным мета-анализа).

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

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

- УВ.
- Необходимость хирургической коррекции ИЦН.
- Угрожающие ПР.
- Преждевременный разрыв плодных оболочек.

Показаниями для выписки пациентки из стационара пациенток с ПВ являются: купирование симптомов УВ, угрожающих ПР, ИЦН при прогрессировании беременности.

## **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	Да/Нет
1.	Выполнено направление на цитогенетическое исследование (кариотип) (на прегравидарном этапе).	Да/Нет
2.	Выполнено направление на определение содержания антител к кардиолипину в крови (на прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности).	Да/Нет
3.	Выполнено направление на определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови (на прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности).	Да/Нет
4.	Выполнено направление на тест с ядом гадюки Рассела или тайпана (определение волчаночного антикоагулянта в крови) (на прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности).	Да/Нет
5.	Выполнено направление на исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови (на прегравидарном этапе).	Да/Нет
6.	Выполнено направление на определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови (на прегравидарном этапе).	
7.	Выполнено направление на исследование уровня глюкозы в крови (на прегравидарном этапе).	Да/Нет
8.	Выполнено направление на общий (клинический) анализ крови (на прегравидарном этапе).	Да/Нет
9.	Выполнено направление на исследование уровня ферритина в крови (на прегравидарном этапе).	Да/Нет
10.	Выполнено направление на молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудителей инфекции передаваемые половым путем ( <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> ) (на прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности).	Да/Нет
11.	Выполнено направление на ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное или ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное (на прегравидарном этапе).	Да/Нет
12.	Выполнено направление на ультразвуковое исследование шейки матки (УЗ-цервикометрия) (с 15-16 до 24 недель беременности с кратностью 1 раз в 1-2 недели).	Да/Нет
13.	Назначен дидрогестерон** или прогестерон** (до 20 недель беременности, при отсутствии медицинских противопоказаний).	Да/Нет
14.	Назначены лекарственные препараты группы гепарина с установления факта маточной беременности на протяжении всей беременности и 6 недель послеродового периода (при антифосфолипидном синдроме, при отсутствии медицинских противопоказаний).	Да/Нет

## 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. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K., Podsek M., Stephenson M.D., Fisher J., et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021; 397(10285):1658–67.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

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

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. Акушерство : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1080 с. - ISBN 978-5-9704-6632-2. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN978597>.

25. Carp H.J.A. Recurrent pregnancy loss Causes, Controversies and Treatment. 2015. 438 p.

26. Theoharides P.C., Christodoulou S., Athanasiou A. Spontaneous miscarriages in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis - effect of stress on inflammation? *J Biol Regul Homeost Agents.* 35(1):5–10.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. Клинические рекомендации «Нормальная беременность» [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_2).

33. Клинические рекомендации “Выкидыш (самопроизвольный аборт)” [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/670\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/670_2).

34. 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.

35. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2023.

36. Queensland Clinical Guideline: Early Pregnancy Loss. 2017. 39p p.

37. 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.

38. Franssen M.T.M., Korevaar J.C., Leschot N.J., Bossuyt P.M.M., Knekt 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.
39. 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.
40. 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.
41. Козлова С.И., Демикова Н.С под ред. академика РАМН проф. Е.К.Г. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. 2007. 361 p.
42. 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.
43. Coomarasamy A., Dhillon-Smith R.K., Papadopoulou A., Al-Memar M., Brewin J., Abrahams V.M., et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet*. 2021; 397(10285):1675–82.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Клинические рекомендации “Гипотиреоз” 2021 г. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/531\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/531_3).
51. Ke R.W. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014; 41(1):103–12.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Rai R., Backos M., Rushworth F., Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Hum Reprod*. 2000; 15(3):612–5.
57. Клинические рекомендации “Синдром поликистозных яичников” 2021 г.

([https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/258\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/258_2)).

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

59. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). 2023. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>.

60. 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.

61. 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.

62. 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.

63. 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.

64. 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.

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

66. 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.

67. 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.

68. Клинические рекомендации. Бактериальный вагиноз 2022 г. ([https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/206\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/206_2)).

69. Клинические рекомендации. Воспалительные болезни женских тазовых органов. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/643\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/643_2).

70. Клинические рекомендации “Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы” 2024 г. ([https://roag-portal.ru/projects\\_gynecology](https://roag-portal.ru/projects_gynecology)).

71. Nigro G., Mazzocco M., Mattia E., Di Renzo G.C., Carta G., Anceschi M.M. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *J Matern Neonatal Med*. 2011; 24(8):983–9.

72. Клинические рекомендации “Гонококковая инфекция” 2021 г. ([https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/218\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/218_1)).

73. Клинические рекомендации “Урогенитальный трихомониаз” 2021 г. ([https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/241\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/241_2)).

74. Клинические рекомендации “Хламидийная инфекция” 2021 г. ([https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/194\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/194_1)).

75. Клинические рекомендации “Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*” 2021 г. ([https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/216\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/216_1)).

76. 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.

77. 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.

78. Sklyarova V., Kyshakevych I., Volosovsky P., Sklyarov P., Kupchak I. ; EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH DISORDERS OF REPRODUCTIVE HEALTH. Georgian Med News. (304–305):27–32.

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., Глинка 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., Харчилава 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. 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.

87. Liu X., Chen Y., Ye C., Xing D., Wu R., Li F., et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2021; 36(5):1213–29.

88. Hamed B., Feulefack J., Khan A., Sergi C. Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle–Ottawa meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2020; 302(2):345–54.

89. Gao H., Tao F. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis update. Thromb Res. 2015; 135(2):339–46.

90. Sergi C., Al Jishi T., Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. Arch Gynecol Obstet. 2015; 291(3):671–9.

91. Kovalevsky G., Gracia C.R., Berlin J.A., Sammel M.D., Barnhart K.T. Evaluation of the Association Between Hereditary Thrombophilias and Recurrent Pregnancy Loss. Arch Intern Med. 2004; 164(5):558.

92. Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet. 2003; 361(9361):901–8.

93. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. RCOG Green-top Guidel No 17. 2011; .

94. Hereditary thrombophilia - heterozygous FVL, homozygous FVL, heterozygous PGM, antithrombin deficiency, protein C deficiency, or protein S deficiency. American Society of Hematology 2023 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Thrombophilia T.

95. Arachchillage D.J., Mackillop L., Chandratheva A., Motawani J., MacCallum P., Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022; 198(3):443–58.

96. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-

лабораторной диагностики . СПб: Формат, 2006. 2098 с.

97. Toth B., Bohlmann M., Hancke K., Kuon R., Nawroth F., von Otte S., et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2023; 83(01):49–78.

98. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2012; 98(5):1103–11.

99. Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S., Middeldorp S., et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018; 2018(2).

100. Izhar R., Mansuri F.A., Armar N.A., Tahir S. Diagnostic accuracy of Saline Infusion sonohystero-salpingography (SIS) as compared to Hystero-salpingography (HSG) in the assessment of sub-fertile women. J Pak Med Assoc. 2019; 69(6):777–82.

101. Колесникова Л.И., Лещенко О.Я., Маланова А.Б. Современный взгляд на проблему туберкулеза женских половых органов. Акушерство и Гинекология 2014;9.

102. 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.

103. 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.

104. 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.

105. 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.

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

107. 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.

108. 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.

109. 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.

110. Клинические рекомендации “Истмико-цервикальная недостаточность” 2021 г. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/671\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/671_1).

111. Shehata H., Elfituri A., Doumouchtsis S.K., Zini M.E., Ali A., Jan H., et al. <sc>FIGO</sc> Good Practice Recommendations on the use of progesterone in the management of recurrent first-trimester miscarriage. Int J Gynecol Obstet. 2023; 161(S1):3–16.

112. 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.

113. Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmaeil S.A., Bahkali K.H. Progestogen for treating threatened miscarriage. Cochrane database Syst Rev. 2018; 8:CD005943.

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

115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane database Syst Rev.* 2019; 2019(11).
120. 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.
121. 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.
122. Sukhikh G.T. 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.
123. Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Serov V.N. et al. 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.
124. Carp H.J.A. Progestogens and pregnancy loss. *Climacteric.* 2018; 21(4):380–4.
125. Tetrushvili N.K., Agadzhanova A.A. Dydrogesterone in the treatment of the threatened and habitual miscarriage. *Med Counc.* 2018; (13):68–72.
126. Chan D.M.K., Cheung K.W., Ko J.K.Y., Yung S.S.F., Lai S.F., Lam M.T., et al. Use of oral progestogen in women with threatened miscarriage in the first trimester: a randomized double-blind controlled trial. *Hum Reprod.* 2021; 36(3):587–95.
127. Devall A.J., Papadopoulou A., Podsek M., Haas D.M., Price M.J., Coomarasamy A., et al. Progesterone for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev.* 2021; 4:CD013792.
128. Kale A.R., Kale A.A., Yelikar K. A Comparative, Randomized Control Trial in Patients of Per Vaginal Bleeding Comparing Efficacy of Oral Dydrogesterone Versus Vaginal Progesterone in Successful Pregnancy Outcome for Patients with Recurrent Pregnancy Loss. *J Obstet Gynecol India.* 2021; 71(6):591–5.
129. Bashiri A., Galperin G., Zeadna A., Baumfeld Y., Wainstock T. Increased Live Birth Rate with Dydrogesterone among Patients with Recurrent Pregnancy Loss Regardless of Other Treatments. *J Clin Med.* 2023; 12(5):1967.
130. Arab H., Alharbi A. jaber, Oraif A., Sagr E., Al Madani H., Abduljabbar H., et al. The Role Of Progestogens In Threatened And Idiopathic Recurrent Miscarriage. *Int J Womens Health.* 2019; Volume 11:589–96.
131. 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.

132. Broekmans F., Humaidan P., Lainas G., Töyli M., Le Clef N., Vermeulen N. Reply: Questionable recommendation for LPS for IVF/ICSI in ESHRE guideline 2019: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod open*. 2021; 2021(1):hoab006.
133. Sukhikh S.G.T., Serov S.V.N., Artymuk A.N.V., Andreeva A.M.D., Bazina B.M.I., Baranov B.I.I., et al. The safety of hormone therapy during pregnancy. Joint statement by experts in reproductive medicine, obstetrics and gynecology, endocrinology, clinical pharmacology, neonatology and pediatrics. *Akush Ginekolog (Sofia)*. 2024; 8\_2024:196–206.
134. Yang W., Chi H., Yang R., Liu P., Li R., Qiao J. CONGENITAL ANOMALIES AFTER FIRST-TRIMESTER DYDROGESTERONE THERAPY DURING IN VITRO FERTILIZATION. *Fertil Steril*. 2023; 120(4):e72.
135. Katalinic A., Noftz M.R., Garcia-Velasco J.A., Shulman L.P., van den Anker J.N., Strauss J.F. No additional risk of congenital anomalies after first-trimester dydrogesterone use: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2024; .
136. 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.
137. 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.
138. Shi T., Gu Z.-D., Diao Q. Meta-analysis on aspirin combined with low-molecular-weight heparin for improving the live birth rate in patients with antiphospholipid syndrome and its correlation with d-dimer levels. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(25):e26264.
139. 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.
140. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience No Title.
141. 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.
142. 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(04):364–81.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. Smith S., Pfeifer S.M., Collins J.A. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA*. 2003; 290(13):1767–70.
147. 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.
148. 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.

149. 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.
150. 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.
151. Cavalcante M.B., Sarno M., Peixoto A.B., Araujo Júnior E., Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019; 45(1):30–8.
152. Ng K.Y.B., Cherian G., Kermack A.J., Bailey S., Macklon N., Sunkara S.K., et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Rep.* 2021; 11(1):7081.
153. Клинические рекомендации “Ожирение” 2020 г. ([https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/28\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/28_2)).
154. 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; .
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Williams J.F., Smith V.C., Committee on substance abuse. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 2015; 136(5):e1395-406.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.

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

169. Bonde J.P., Jørgensen K.T., Bonzini M., Palmer K.T. Miscarriage and occupational activity: a systematic review and meta-analysis regarding shift work, working hours, lifting, standing, and physical workload. *Scand J Work Environ Health.* 2013; 39(4):325–34.

170. Begtrup L.M., Specht I.O., Hammer P.E.C., Flachs E.M., Garde A.H., Hansen J., et al. Night work and miscarriage: a Danish nationwide register-based cohort study. *Occup Environ Med.* 2019; 76(5):302–8.

171. The Lancet. Miscarriage: worldwide reform of care is needed. *Lancet.* 2021; 397(10285):1597.

## **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. **Долгушина Наталия Витальевна** – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по репродуктивному здоровью женщин (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

3. **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.

4. **Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник зам. директора института акушерства ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

5. **Шмаков Роман Георгиевич** – д.м.н., профессор, .м.н., профессор, профессор РАН, директор Московского областного НИИ акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

6. **Адамян Лейла Владимировна** – академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по гинекологии (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

7. **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, гинекологии, репродуктивному здоровью женщин в СФО (г. Кемерово). Конфликт интересов отсутствует.

8. **Башмакова Надежда Васильевна** - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии, репродуктивному здоровью женщин в УФО. Конфликт интересов отсутствует.

9. **Беженарь Виталий Федорович** - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в СЗФО (г. Санкт-Петербург). Конфликт интересов отсутствует.

10. **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный врач

Российской Федерации, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии, репродуктивному здоровью женщин в ДФО (г. Чита). Конфликт интересов отсутствует.

11. **Калугина Алла Станиславовна** - д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью женщин с СЗФО. Конфликт интересов отсутствует.

12. **Малышкина Анна Ивановна** - д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии, репродуктивному здоровью женщин в ЦФО (г. Иваново). Конфликт интересов отсутствует.

13. **Михайлов Антон Валерьевич** – д.м.н., профессор, главный врач СПб ГУЗ «Родильный Дом №17», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО "СЗГМУ им. И.И. Мечникова" Минздрава России, и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии в СЗФО (г. Санкт-Петербург). Конфликт интересов отсутствует.

14. **Моисеева Ирина Валерьевна** - д.м.н., заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр Династия», главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Министерства здравоохранения Самарской области, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью женщин в ПФО (г. Самара). Конфликт интересов отсутствует.

15. **Нередько Сергей Александрович** - д.м.н., заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр», главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Министерства здравоохранения Ставропольского края, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью женщин СКФО (г. Ставрополь). Конфликт интересов отсутствует.

16. **Оленев Антон Сергеевич** – д.м.н., доцент, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ, главный внештатный специалист по акушерству Департамента здравоохранения г. Москвы, (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

17. **Попандопуло Виктория Александровна** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ООО «Кубанский медицинский центр», главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии, репродуктивному здоровью женщин в ЮФО (г. Краснодар). Конфликт интересов отсутствует.

18. **Радзинский Виктор Евсеевич** - член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

19. **Савельева Галина Михайловна** - академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Герой Труда Российской Федерации (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

20. **Серов Владимир Николаевич** - академик РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава

России, президент ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ) (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

21. **Фаткуллин Ильдар Фаридович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, по гинекологии в ПФО (г. Казань). Конфликт интересов отсутствует.

22. **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, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии ФМБА России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

23. **Шешко Елена Леонидовна** - к.м.н., директор департамента медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общественного здоровья Министерства здравоохранения Российской Федерации (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

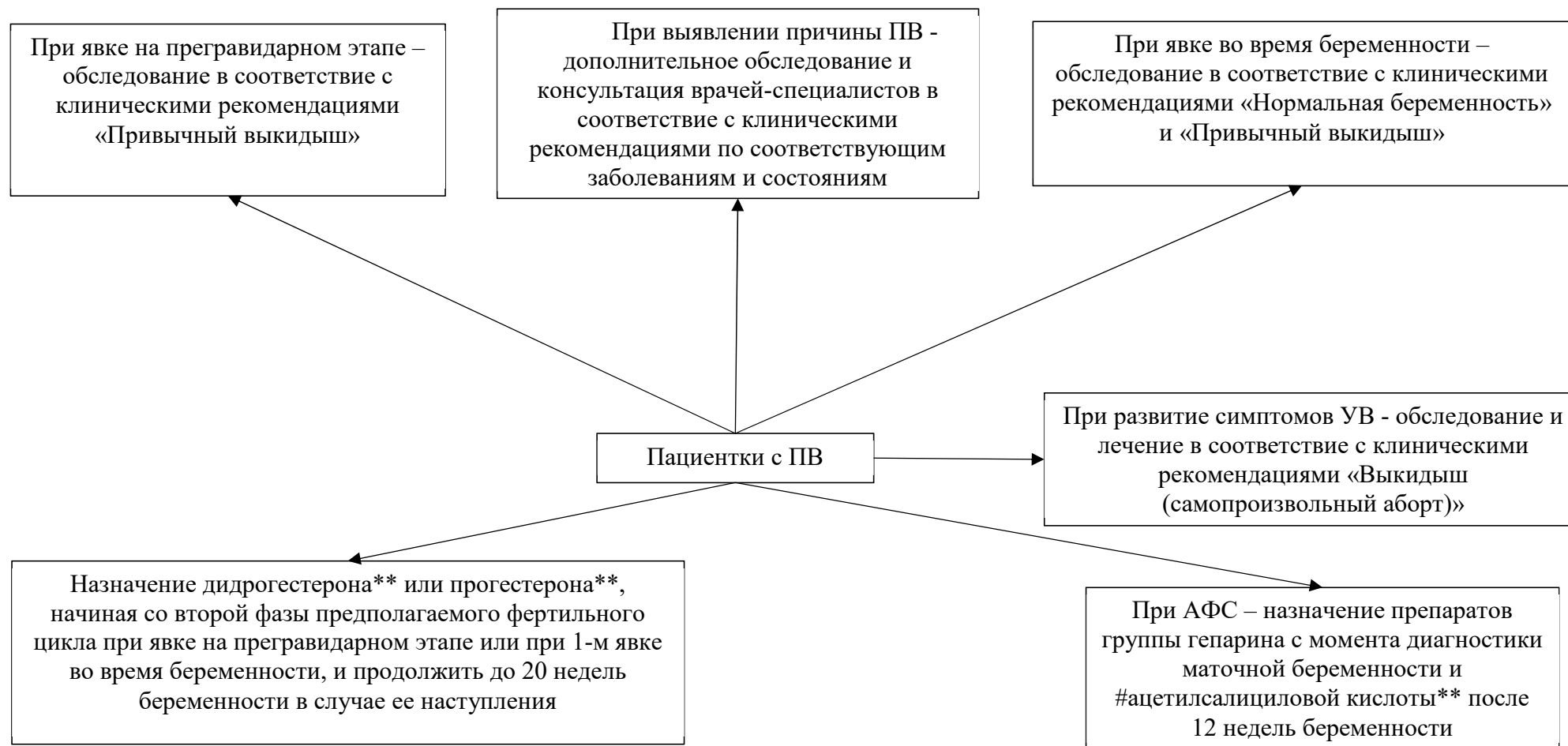
**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

<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**

Не требуется.

## Приложение Б Алгоритмы действия врача



## Приложение В. Информация для пациента

Привычным выкидышем (ПВ) называется состояние, при котором происходит прерывание 2-х и более беременностей на сроке до 22 недель. ПВ встречается у 3-5% супружеских пар. При этом вероятность выкидыша увеличивается с возрастом женщины и с ростом числа прервавшихся беременностей. Так, после 1-го выкидыша шансы успешного вынашивания беременности составляют около 85%, а после 3-х неудач падают до 38-50% в зависимости от возраста и наличия родов в анамнезе.

Здоровый образ жизни, отказ от курения и употребления алкоголя, правильное питание, нормальная масса тела увеличивают вероятность успешного вынашивания беременности. Избыточное потребление кофеина (более 5 чашек в день) также может отрицательно влиять на возможность наступления и вынашивания беременности.

Обследование для выявления причин ПВ проводится в женской консультации или в поликлинике врачом-акушером-гинекологом, при необходимости, по направлению врача-акушера-гинеколога, другими специалистами: врачом-эндокринологом, врачом-дерматовенерологом, врачом-терапевтом, врачом-генетиком.

Обследование на этапе планирования беременности включает:

- исследование на наличие инфекций, передаваемых половым путем;
- определение аутоиммунных маркеров;
- ультразвуковое обследование матки и придатков;
- оценку уровня гормонов.
- обследование мужчины обязательно включает спермограмму и другие исследования по рекомендации врача-уролога.

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

При выявлении патологии в полости матки (полипы, подслизистые миомы, синехии, перегородка в матке) рекомендовано проведение хирургической гистероскопии с лапароскопической ассистенцией. Хирургическое лечение способствует устранению препятствий в полости матки для прикрепления плодного яйца и способствует успешному течению 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. Если срок беременности более 10 недель и кровянистые выделения из влагалища обильные, необходимо вызвать скорую медицинскую помощь в экстренном порядке.

В 12 недель проводится 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, может быть рекомендована консультация 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, может быть рекомендовано зашивание шейки матки или введение во влагалище акушерского pessaria. Эти мероприятия безопасны и направлены на пролонгирование беременности.

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

Не требуются.