

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»  
ГО «АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»

**СПОНТАННИЙ ВИКИДЕНЬ.  
ЗВИЧНЕ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ.  
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

## ЗМІСТ

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови .....                                   | 3  |
| Скорочення.....                                                                                                    | 5  |
| Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....                                                                  | 7  |
| Ключові рекомендації.....                                                                                          | 9  |
| Призначення та сфера застосування .....                                                                            | 10 |
| Вступ та передумови епідеміології .....                                                                            | 10 |
| Визначення та терміни.....                                                                                         | 12 |
| Виявлення та оцінка доказів.....                                                                                   | 13 |
| Фактори ризику звичного невиношування .....                                                                        | 13 |
| Діагностика .....                                                                                                  | 28 |
| Які обстеження рекомендовані при ЗНВ у першому триместрі та одному або кількох викиднях у другому триместрі? ..... | 34 |
| Лікування при звичному невиношуванні у першому та другому триместрі ? .....                                        | 42 |
| Лікування повторних викиднів .....                                                                                 | 62 |
| Нежиттєздатна внутрішньоматкова вагітність .....                                                                   | 63 |
| Викидень у другому триместрі.....                                                                                  | 69 |
| Рекомендації для майбутніх досліджень.....                                                                         | 70 |
| Обговорювані теми .....                                                                                            | 71 |
| Корисні посилання та групи підтримки .....                                                                         | 71 |
| Додаток 1. Пояснення до настанови та рівень доказів .....                                                          | 71 |
| Додаток 2. Зв'язок між різними факторами та ризиком викидня .....                                                  | 72 |
| Додаток 3. Методи генетичного аналізу тканини вагітності .....                                                     | 75 |
| Додаток в: сонографічна анатомія, орієнтири та документація.....                                                   | 76 |
| Список літератури.....                                                                                             | 78 |

## **Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гончарук<br>Наталія Петрівна          | заступник директора з материнства та дитинства комунального некомерційного підприємства «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва», професор кафедри акушерства та гінекології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, заступник голови робочої групи з клінічних питань; |
| Артьоменко<br>Володимир Вікторович    | професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету;                                                                                                                                                                                                            |
| Воробйова<br>Ірина Іванівна           | завідувач відділення наукових проблем невиношування вагітності Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»;                                                                                                                        |
| Грищенко<br>Ольга Валентинівна        | професор кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна;                                                                                                                                                                                 |
| Дубоссарська<br>Зінаїда Михайлівна    | професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти та пропедевтики внутрішньої медицини Дніпровського державного медичного університету;                                                                                                                                             |
| Дубоссарська<br>Юліанна Олександрівна | завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету;                                                                                                                                                          |
| Дядик<br>Олена Олександрівна          | завідувач кафедри морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика;                                                                                                                                                         |
| Жабченко<br>Ірина Анатоліївна         | завідувач відділення патології вагітності та пологів державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»;                                                                                                                                  |
| Ковида<br>Наталія Романівна           | завідувачка відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології з ліжками невиношування та приймальним блоком Пологовий будинок № 1 Комунального некомерційного підприємства «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва»;                                                               |
| Коньков<br>Дмитро Геннадійович        | директор навчально-наукового інституту інноваційних медичних та освітніх технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика;                                                                                                                                           |
| Ніколенко<br>Маргарита Іванівна       | директор медико-біологічного центру «Геном»;                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Татарчук<br>Тетяна Феофанівна         | заступник генерального директора, завідувач відділення ендокринної гінекології державної установи                                                                                                                                                                                                     |

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Трохимович<br>Ольга Віталіївна   | «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»;                                                                                                                                               |
|                                  | заступник генерального директора з науково-освітницької діяльності, завідувач відділення медичних проблем планування сім'ї державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»; |
| Хаджинова<br>Наталія Афанасіївна | начальник відділу реалізації політик у сфері медичного забезпечення Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України.                                                                                                    |

### **Методологічний супровід та інформаційне забезпечення**

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гуленко<br>Оксана Іванівна | заступник директора департаменту – начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу. |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



### **Рецензенти:**

|                    |                                                                                                                 |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Бойчук             | завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету                                                          |
| Алла Володимирівна | післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, професор; |
| Педаченко          | завідувач кафедри акушерства та гінекології                                                                     |
| Наталія Юріївна    | Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, професор.                                       |

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2030 рік**

## Скорочення

|           |                                                 |
|-----------|-------------------------------------------------|
| АТ        | артеріальний тиск                               |
| АТПО      | антитіла до тиреопероксидази                    |
| АФС       | антифосфоліпідний синдром                       |
| в/в       | внутрішньовенно                                 |
| в/м       | внутрішньом'язово                               |
| ВНЛ       | вагітність невідомої локалізації                |
| ВР        | відносний ризик                                 |
| ВШ        | відношення шансів                               |
| ГТХ       | гестаційна трофобластична хвороба               |
| ДІ        | довірчий інтервал                               |
| ДНК       | дезоксирибонуклеїнова кислота                   |
| ДРТ       | допоміжні репродуктивні технології              |
| ЕКЗ       | екстракорпоральне запліднення                   |
| ЗАК       | загальний аналіз крові                          |
| ЗНВ       | звичне невиношування вагітності                 |
| ЗОЗ       | заклад охорони здоров'я                         |
| ЗПЯ       | залишки плідного яйця                           |
| ІМТ       | індекс маси тіла                                |
| ІЦН       | істміко-цервікальна недостатність               |
| КН        | клінічна настанова                              |
| КР        | кесарів розтин                                  |
| КТР       | куприко-тім'яний розмір                         |
| МО        | міжнародні одиниці                              |
| МРТ       | магнітно-резонансна томографія                  |
| НМГ       | низькомолекулярний гепарин                      |
| НФГ       | нефракціонований гепарин                        |
| п/о       | перорально                                      |
| п/ш       | підшкірно                                       |
| ПГД       | передімплантаційна генетична діагностика        |
| РКД       | рандомізоване контрольоване дослідження         |
| СДПЯ      | середній діаметр плідного яйця                  |
| СКГ       | субклінічний гіпотиреоз                         |
| СПКЯ      | синдром полікістозних яєчників                  |
| СРС       | стандартизована різниця середніх чисел          |
| США       | Сполучені Штати Америки                         |
| ТВ        | трансвагінально                                 |
| ТГ        | тиреоглобулін                                   |
| ТТГ       | тиреотропний гормон                             |
| УЗД       | ультразвукова діагностика                       |
| ЧСС       | частота серцевих скорочень                      |
| ш/м       | шийка матки                                     |
| aCL       | антикардіоліпінові антитіла                     |
| ANA       | антинуклеарні антитіла                          |
| aPL       | антифосфоліпідні антитіла                       |
| array-CGH | матрична порівняльна геномна гібридизація       |
| ASRM      | Американське товариство репродуктивної медицини |

|                |                                                                                                                                             |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CUME           | Вроджені вади розвитку матки від експертів<br>(Congenital Uterine Malformation by Experts)                                                  |
| DGGG           | Німецьке товариство гінекології та акушерства                                                                                               |
| EPL            | рання втрата вагітності                                                                                                                     |
| ESGE           | Європейське об'єднання гінекологічної ендоскопії                                                                                            |
| ESHRE          | Європейська асоціація репродукції людини та ембріології                                                                                     |
| FISH           | флуоресцентна гібридизація <i>in situ</i>                                                                                                   |
| GPP            | англ. Good Practice Points, приклади найкращих практик                                                                                      |
| HLA            | людський лейкоцитарний антиген                                                                                                              |
| ICSI           | введення сперматозоїда в цитоплазму яйцеклітини                                                                                             |
| Ig             | імуноглобулін                                                                                                                               |
| MTHFR          | метилентетрагідрофолатредуктаза                                                                                                             |
| NGS            | секвенування нового покоління                                                                                                               |
| NK-клітини     | природні клітини-кілери                                                                                                                     |
| OEGGG          | Австрійське товариство гінекології та акушерства                                                                                            |
| PGT-A          | передімплантаційне генетичне тестування на анеуплоїдію                                                                                      |
| PGT-SR         | передімплантаційне генетичне тестування на структурні хромосомні<br>перебудови                                                              |
| RCOG           | Королівський коледж акушерів та гінекологів                                                                                                 |
| Rh             | Резус фактор                                                                                                                                |
| SGGG           | Швейцарське товариство гінекології та акушерства                                                                                            |
| SNP            | однонуклеотидний поліморфізм                                                                                                                |
| T <sub>3</sub> | трийодтиронін                                                                                                                               |
| T <sub>4</sub> | тироксин                                                                                                                                    |
| Th             | T-клітини-хелпери                                                                                                                           |
| TNF            | фактор некрозу пухлин                                                                                                                       |
| TORCH          | токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірус, вірус простого герпесу<br>(toxoplasmosis, others, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus). |
| VCUAM          | класифікація аномалій, пов'язаних з піхвою, шийкою матки, маткою<br>та придатками (Vagina, Cervix, Uterus, Associated Malformations)        |
| β-ХГЛ          | бета-хоріонічний гонадотропін людини                                                                                                        |

## Передмова мультидисциплінарної робочої групи

### *Актуальність для України.*

Спонтанний (спорадичний) викидень визначається, як однократне самовільне переривання вагітності в терміні до повного 22-го тижня вагітності. За оцінками міжнародних настанов, спонтанний викидень відбувається приблизно у 15-20% підтверджених вагітностей.

За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України у 2023 році серед жінок, які перебували під спостереженням лікарів-акушерів-гінекологів у амбулаторних закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), відбулося понад 8 600 спонтанних викиднів, з них 78,6% – у терміні до 12 тижнів вагітності. Крім цього, кількість неуточнених абортів, тобто спонтанних викиднів поза ЗОЗ у жінок, які не перебували на спостереженні в жіночій консультації та заперечували кримінальне втручання, склала ще понад 15 800 випадків. Звертає увагу, що серед вказаних випадків спонтанних викиднів і неуточнених абортів замерла вагітність у I триместрі настала у понад 11 400 жінок, а у терміні від 12 до 22 тижнів – у 850 пацієнток. Ця патологія може мати як медичні, так й психологічні негативні наслідки. Серед медичних ускладнень виділяють інфекції, кровотечу, емболію, пошкодження матки та пов'язаних із нею структур, а також анестезіологічні ускладнення. Психологічні проблеми, такі як депресія та тривога, є поширеними. Проте якісне надання медичної допомоги може підвищити рівень задоволеності пацієнток, мінімізувати негативні наслідки та допомогти жінкам народити бажану дитину.

Звичне невиношування вагітності (ЗНВ) – це втрата двох і більше вагітностей до повного 22-го тижня вагітності, підтверджених при ультразвуковому дослідженні (УЗД) або морфологічно в результаті патологогістологічного дослідження продуктів зачаття. Приблизно 1-3% усіх пар репродуктивного віку стикаються з цією патологією, що становить значну проблему для їхніх взаємовідносин та якості життя. Статистичних даних щодо ЗНВ в Україні немає.

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України. КН розроблена мультидисциплінарною робочою групою, персональний склад якої затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.12.2022 № 2283 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 18 серпня 2020 року № 1908 «Про утворення та затвердження персональних складів мультидисциплінарних робочих груп з розробки галузевих стандартів медичної допомоги»».

За основу даної КН обрано клінічну настанову **RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023** – Настанову Королівського коледжу акушерів та гінекологів № 17 Повторні викидні, 2023 <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/recurrent-miscarriage-green-top-guideline-no-17/>, яка за більшістю критеріїв відповідає специфіці надання медичної допомоги в Україні, містить актуальну інформацію з питань діагностики і лікування невиношування вагітності.

Враховуючи те, що в обраному прототипі недостатньо розкриті окремі питання тактики ведення спонтанного викидня і ЗНВ, для синтезу поточної версії КН додані фрагменти клінічних настанов: **ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022** – Настанова Європейської асоціації репродукції людини та ембріології: повторні втрати вагітності, 2022 [https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss/2022/ESHRE-RPL-Guideline--Update-2022-Final-Version-January-2023\\_v2.pdf](https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss/2022/ESHRE-RPL-Guideline--Update-2022-Final-Version-January-2023_v2.pdf); **Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k–Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022** – Настанова Німецького товариства гінекології та акушерства (DGGG), Австрійського товариства гінекології та акушерства (OEGGG) і Швейцарського товариства гінекології та акушерства (SGGG). Повторні викидні: діагностичні та лікувальні процедури, 2022 <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1895-9940.pdf>, **Queensland Clinical Guidelines. Early pregnancy loss. Guideline No. MN22.29–V7–R27 Queensland Health. 2022** – Клінічна Настанова Квінсленда, Австралія. Ранні втрати вагітності, 2022, оновлена у липні 2024 [https://www.health.qld.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0033/139947/q-epl.pdf](https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0033/139947/q-epl.pdf).

Усі документи, які були розглянуті при створенні даної КН, були оцінені за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

Адаптація КН передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики та не повинна розцінюватися як стандарт медичної допомоги. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. КН не скасовує індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій. Рекомендації з клінічної практики не скасовують клінічне судження медичного працівника щодо діагностики та лікування конкретних пацієнтів. Зрештою, медичні працівники повинні приймати власні клінічні рішення в кожному конкретному випадку, використовуючи своє клінічне судження, знання та досвід, а також враховуючи стан, обставини та побажання окремої пацієнтки, консультуючи жінку та/або її законних представників.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнтки та можливостей для проведення діагностики і лікування у конкретному ЗОЗ.

## ***RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023***

### **Ключові рекомендації**

- У цій настанові ЗНВ визначається, як наявність 3 або більше викиднів у першому триместрі. Однак, клініцистам дозволяється рекомендувати ретельне обстеження після 2 викиднів у першому триместрі у разі підозри на те, що викидні мають патологічний, а не спорадичний характер.
- Жінкам зі ЗНВ необхідно запропонувати тестування на виявлення набутої тромбофілії, зокрема на вовчаковий антикоагулянт та антикардіоліпінові антитіла, до вагітності. [Рівень С]
- Жінкам з викиднем у другому триместрі можна запропонувати аналізи на мутацію фактора V Лейден, мутацію в гені протромбіну та дефіцит протеїну S, бажано в рамках наукового дослідження. [Рівень С]
- Спадкові тромбофілії мають слабкий зв'язок зі ЗНВ. Рутинний аналіз на протеїн C, дефіцит антитромбіну та мутацію метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) не рекомендовані. [Рівень С]
- Пацієнткам необхідно запропонувати цитогенетичний аналіз тканини вагітності після 3 та подальших викиднів та будь-якого викидня у другому триместрі. [Рівень D]
- Каріотипування клітин периферичної крові батьків необхідно запропонувати парам, у яких аналіз тканини вагітності виявив незбалансовану структурну хромосомну аномалію [Рівень D] або у разі невдалого або відсутнього аналізу тканини вагітності. [GPP]
- Жінкам зі ЗНВ необхідно запропонувати обстеження на вроджені аномалії розвитку матки, бажано за допомогою 3D УЗД. [Рівень B]
- Жінкам зі ЗНВ необхідно запропонувати дослідження функції щитовидної залози та аналіз на антитіла до тиреопероксидази (АТПО). [Рівень С]
- Жінкам зі ЗНВ не потрібно рутинно пропонувати імунологічний скринінг (наприклад, аналіз на людський лейкоцитарний антиген (HLA), цитокіни та природні клітини-кілери), обстеження на інфекцію або аналіз ДНК сперми поза межами наукового дослідження. [Рівень С]
- Жінкам зі ЗНВ необхідно рекомендувати підтримувати ІМТ в межах 19-25 кг/м<sup>2</sup>, відмовитись від куріння, обмежити вживання алкоголю та кофеїну до менше ніж 200 мг/добу. [Рівень D]
- Жінкам з антифосфоліпідним синдромом аспірин та гепарин необхідно рекомендувати після позитивного тесту та принаймні до 34-го тижня вагітності після оцінки співвідношення користь/ризик. [Рівень B] Аспірин та/або гепарин не слід призначати жінкам зі ЗНВ невідомої етіології. [Рівень B]
- Наразі недостатньо даних для підтвердження рутинного застосування передімплантаційного генетичного тестування на анеуплоїдію (PGT-A) у пар зі ЗНВ невідомої етіології, тоді як лікування може нести значні витрати та потенційний ризик. [Рівень С]
- Жінкам зі ЗНВ у першому або другому триместрі можна рекомендувати резекцію внутрішньоматкової перегородки, бажано в рамках відповідного аудиту або наукового дослідження. [Рівень С]
- Призначення тироксину, як правило, не рекомендовано для жінок з нормальною функцією щитовидної залози з АТПО, в анамнезі яких є викидні. [Рівень A]

- Жінкам зі ЗНВ, у яких спостерігаються кровотечі на ранніх термінах вагітності, можна рекомендувати прогестаген (наприклад, 400 мг мікронізованого вагінального прогестерону двічі на добу під час кровотечі до 16 тижня вагітності). [Рівень В]
- Жінкам зі ЗНВ невідомої етіології необхідно запропонувати підтримуюче лікування, бажано у спеціальній клініці з лікування ЗНВ. [Рівень С]

**Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва лікарського засобу тироксин – левотироксин натрію. Аспірин – це торговельна назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою ацетилсаліцилова кислота.

Медична допомога пацієнткам зі ЗНВ в Україні надається лікарями-акушерами-гінекологами в амбулаторних та стаціонарних умовах у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

## ПРИЗНАЧЕННЯ ТА СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Мета цієї настанови – надати вказівки щодо обстеження та догляду за жінками зі ЗНВ.

У цьому документі використовуються терміни «жінка» та «охорона здоров'я жінок». Однак, важливо визнати, що послуги з охорони здоров'я та репродуктивної функції жінок необхідні не лише для підтримки репродуктивного здоров'я жінки. Тому гінекологічні та акушерські обстеження та надання медичної допомоги повинні бути належними, інклюзивними та чутливими до потреб тих осіб, чия гендерна ідентичність не узгоджується зі статтю, визначеною при народженні. Термін «пара» описує 2-х осіб, які намагаються завагітніти та можуть не перебувати у стосунках. Незважаючи на те, що Королівський коледж акушерства та гінекології намагається використовувати недискримінаційну мову, іноді це неможливо, наприклад, коли посилання на оригінальне дослідження міститься у публікації, мова в публікації використовується для уточнення.

## ВСТУП ТА ПЕРЕДУМОВИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ

Викидень визначається як спонтанне завершення вагітності до моменту досягнення життєздатності плоду. Тому, термін включає усі спонтанні викидні з моменту зачаття до 24-го тижня вагітності. Слід зазначити, що прогрес у неонатальному догляді підвищив виживання дітей, народжених до 24-го тижня вагітності.

### *The Queensland Clinical Guideline Early pregnancy loss, 2022*

|                                                |                                                                                                            |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Анембріональна вагітність                      | Плідне яйце розвивається, але ембріон не формується.                                                       |
| Вагітність невідомої локалізації               | Тест на вагітність позитивний, але вагітність не можна візуалізувати за допомогою УЗД.                     |
| Викидень*                                      | Втрата вагітності, що сталася до 20 повних тижнів вагітності або при масі тіла при народженні менше 400 г. |
| Завмерла вагітність (викидень, що не відбувся) | УЗД підтвердило нежиттєздатність вагітності без кровотечі.                                                 |

|                            |                                                                                                                                         |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Загрозливий викидень       | Будь-яка вагінальна кровотеча, крім кровомазання, до 20 повних тижнів гестації з ознаками прогресуючої, життєздатної вагітності на УЗД. |
| Медикаментозне ведення     | Використання лікарських засобів для вигнання продуктів зачаття.                                                                         |
| Невідворотний викидень**   | Викидень або вигнання плоду є неминучим або вже відбувається.                                                                           |
| Неповний викидень          | Неповне вигнання продуктів зачаття.                                                                                                     |
| Очікувальне ведення        | Специфічне втручання не проводиться; очікують на спонтанне вигнання продуктів зачаття.                                                  |
| Повний викидень            | Повне вигнання продуктів зачаття. Подальше медикаментозне ведення або хірургічне втручання не потрібне.                                 |
| Повторний викидень         | Три або більше викиднів поспіль. Не існує спеціального терміну для не послідовних втрат вагітності.                                     |
| Рання втрата вагітності*** | У цьому документі під ранньою втратою вагітності розуміється втрата протягом перших 20 повних тижнів вагітності.                        |

**Коментар робочої групи:**

- \* Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29 березня 2006 року № 179 “Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, Порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених”, викидень (аборт) — народження плода до повного 22-го тижня вагітності зростом менше 25 см та масою менше 500 г незалежно від наявності ознак життя.
- \*\* Під невідворотним викиднем розуміють прогресуючий викидень або аборт у ході.
- \*\*\* Під раннім викиднем розуміють мимовільне переривання вагітності у I триместрі

**RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023**

Розрізняють 2 види переривання вагітності: спонтанний викидень та ЗНВ. Спонтанний викидень (як правило, в першому триместрі) часто є результатом випадкових хромосомних аномалій плода.<sup>1,2</sup> Його частота зростає з віком та може зустрічатися від 10% до 50% жінок віком від 20 до 45 років відповідно.<sup>3</sup> ЗНВ традиційно визначається, як 3 або більше викиднів, що зустрічаються лише у 1% жінок.<sup>4,5</sup> Аналогічна частота приблизно 1% також спостерігається у жінок, які перенесли викидень у другому триместрі, коли випадкові хромосомні аномалії плода спостерігаються значно рідше.<sup>6</sup>

Деякі ознаки свідчать про те, що ЗНВ є окремою нозологічною одиницею, а не лише 3 випадковими спонтанними викиднями:

- 1) ризик викидня у жінки безпосередньо пов'язаний з наслідками попередніх вагітностей,

- 2) середня частота ЗНВ вища ніж частота спонтанних викиднів,
- 3) на відміну від спонтанних викиднів, ЗНВ в основному виникає навіть за відсутності хромосомних аномалій плода.<sup>5</sup>

Загалом, найбільшою детермінантою частоти ЗНВ є вік,<sup>7</sup> тоді як кількість попередніх викиднів впливає на ймовірність живонародження в усіх вікових групах.<sup>8</sup>

Частота ЗНВ збільшиться більш ніж удвічі, якщо для визначення використовувалось 2 викидні, оскільки доведено, що сукупний ризик становить 1,9% (1,8-2,1%) для 2 викиднів та 0,7% (0,5-0,8%) для 3 викиднів.<sup>9</sup>

Слід зазначити, що під час розробки цієї настанови була опублікована серія з 3 статей, присвячених спонтанним перериванням вагітності, що кинули виклик традиційному підходу та лікуванню спонтанних викиднів та ЗНВ. У ній критикували будь-яке ставлення до спонтанних викиднів та закликали до всесвітньої реформи, яка б покращила підтримку та обстеження жінок та їхніх партнерів після 1 викидня (а не тільки після 3-х викиднів).<sup>9-12</sup>

У серії автори запропонували диференційовану модель лікування, за якої після 1 викидня оцінювались потреби жінок у медичній допомозі та отримували інформацію та вказівки для ведення майбутньої вагітності. У разі другого викидня їм пропонують провести первинне обстеження у клініці з лікування викиднів для додаткової підтримки та своєчасного обстеження для ведення майбутньої вагітності. Після 3-х викиднів їм запропонують повну серію обстежень та лікування, заснованих на фактичних даних, як описано в таких настановах, як ця.<sup>9-12</sup>

Незважаючи на те, що обстеження жінок та пар після спонтанних викиднів не входить до сфери застосування цієї настанови, необхідно заохочувати застосування цієї моделі, оскільки вона може заповнити прогалину між спонтанними викиднями та ЗНВ, заохочуючи систематичний диференційований підхід, а не фрагментарний. Вона також враховує співвідношення між потребою в лікуванні, заснованому на фактичних даних, та у підтримуючому лікуванні, ефективно спрямовуючи ресурси охорони здоров'я.

## ВИЗНАЧЕННЯ ТА ТЕРМІНИ

Терміни та визначення щодо ЗНВ суттєво відрізняються. Американське товариство репродуктивної медицини (ASRM) використало термін «рецидивуючий викидень»<sup>13</sup> та рекомендувало клінічну оцінку після 2 клінічно підтверджених спонтанних викиднів у першому триместрі (тобто викиднів, підтверджених при УЗД або патологогістологічному дослідженні). Однак було рекомендовано порогову величину у 3 або більше викиднів для епідеміологічних досліджень.<sup>14</sup>

Європейська асоціація репродукції людини та ембріології (ESHRE) у своїй Настанові 2017 року описала розбіжності у висновках членів групи з розробки Настанов та дійшла до визначення 2 або більше викиднів.<sup>15</sup>

У цій Настанові ЗНВ визначається, як наявність 3 або більше викиднів у першому триместрі відповідно до попередньої настанови RCOG. Однак, клініцистам дозволяється рекомендувати ретельне обстеження після 2 викиднів у першому триместрі у разі підозри на те, що викидні мають патологічний, а не спорадичний характер (наприклад, якщо у жінки стався викидень після неінвазивного пренатального тестування або каріотипування). У зв'язку з тим, що частота певних діагнозів не відрізняється у жінок з послідовними та непослідовними викиднями, визначення у цій Настанові не обмежується лише жінками з послідовними викиднями.<sup>16,17</sup> Крім того,

воно не обмежується викиднями з тим самим партнером, оскільки певні патології у матері не впливатимуть на партнера.

## ВИЯВЛЕННЯ ТА ОЦІНКА ДОКАЗІВ

У Кокранівській бібліотеці та електронних базах даних (DARE, EMBASE, Trip, MEDLINE та PubMed) було здійснено пошук таких термінів у назві або анотації «спонтанний аборт», «викидень», «невиношування вагітності», «послідовний викидень», «фактори ризику», «жіноча консультація» та «супровід вагітності». Пошук обмежувався статтями, опублікованими до листопада 2021 року, а додаткові ключові слова були додані під час рецензування. Повна пошукова стратегія доступна для перегляду в Інтернеті (Додаток S1 і S2) <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/recurrent-miscarriage-green-top-guideline-no-17/>.

Ця настанова була розроблена з використанням методології, описаної у посібнику RCOG під назвою «Розробка настанов: Вказівки для розробників».

## ФАКТОРИ РИЗИКУ ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ

Перелік факторів ризику, для яких ймовірність викидня була кількісно визначена у дослідженнях, наведено у Додатку 2. Вони описані нижче.

### Епідеміологічні фактори

**Таблиця 1.** Епідеміологічні фактори ризику

| Фактори ризику                                                            | Зв'язок                                                                                                                             | Рівень доказів | Сила доказів |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|
| Старший вік матері                                                        | Підвищений ризик викидня                                                                                                            | 2++            | <b>B</b>     |
| Старший вік батька                                                        | Підвищений ризик викидня, хоча менш виражений, аніж вплив віку матері                                                               | 2++            | <b>B</b>     |
| Кількість попередніх викиднів                                             | Підвищений ризик подальшого викидня                                                                                                 | 2++            | <b>B</b>     |
| Попереднє живонародження                                                  | Відсутність зв'язку із ризиком подальшого викидня                                                                                   | 2+             | <b>C</b>     |
| Негроїдна раса                                                            | Підвищений ризик викидня                                                                                                            | 2+             | <b>D</b>     |
| Кровна спорідненість                                                      | Відсутність підвищеного ризику ЗНВ                                                                                                  | 2–             | <b>D</b>     |
| Куріння                                                                   | Підвищений ризик викидня                                                                                                            | 2+             | <b>D</b>     |
| Зловживання алкоголем                                                     | Підвищений ризик викидня                                                                                                            | 2+             | <b>D</b>     |
| Надмірне споживання кофеїну                                               | Підвищений ризик викидня                                                                                                            | 2++            | <b>B</b>     |
| Жінки з ІМТ <19 або >25 кг/м <sup>2</sup>                                 | Підвищений ризик ЗНВ                                                                                                                | 2++            | <b>B</b>     |
| Вплив хімічних забруднюючих речовин довкілля та їхнього споживання з їжею | Кількість досліджень цього зв'язку та впливу хімічних забруднюючих речовин довкілля, що потребують подальшого вивчення, є обмеженою | 2–             | <b>D</b>     |

Старший вік матері пов'язаний зі зниженням як кількості, так і якості ооцитів, що підвищує частоту анеуплоїдії у запліднених ембріонів. Велике проспективне дослідження зв'язку з реєстрами оцінило віковий ризик викидня як: 12-19 років – 13%; 20-24 роки – 11%; 25-29 років – 12%; 30-34 роки – 15%; 35-39 років – 25%; 40-44 роки – 51%; від 45 років – 93%.<sup>3</sup> [Рівень доказів 2++]

Мета-аналіз також продемонстрував збільшення кількості викиднів від батька у віці понад 40 років, хоча й набагато менш виражене порівняно з впливом старшого віку матері.<sup>18</sup> [Рівень доказів 2++]

Відповідно до систематичного огляду, частота викиднів становить 11,3%, 17,0%, 28,0%, 39,6%, 47,2% та 63,9% у жінок, у яких було 0, 1, 2 або 3, 4, 5 та 6 викиднів відповідно.<sup>19</sup> [Рівень доказів 2++]

У 2 дослідженнях первинне та вторинне (з попереднім живонародженням) ЗНВ суттєво не вплинуло на майбутній прогноз.<sup>20,21</sup> [Рівень доказів 2+]

Велике обсерваційне дослідження продемонструвало, що порівняно з представниками європеїдної раси ймовірність спонтанних викиднів була вищою у представників негроїдної раси, у тому числі з країн Карибського басейну.<sup>22</sup> [Рівень доказів 2+]

Обсерваційні дослідження не продемонстрували зв'язку між кровною спорідненістю та ЗНВ.<sup>23,24</sup> [Рівень доказів 2–]

Доведено, що куріння підвищує ризик спонтанних викиднів.<sup>25</sup> [Рівень доказів 2+]

Обсерваційне дослідження на основі бази даних продемонструвало підвищений ризик спонтанних викиднів у першому триместрі у жінок, які вживають 5 або більше алкогольних напоїв на тиждень (приблизно 10 одиниць на тиждень).<sup>26</sup> [Рівень доказів 2+]

Також існують докази зв'язку між збільшенням споживанням кофеїну та спонтанними викиднями.<sup>27</sup> [Рівень доказів 2++]

Обсерваційні дослідження продемонстрували, що ожиріння підвищує ризик спонтанних викиднів.<sup>28-30</sup> У мета-аналізі Ng та співавт. (2021) у жінок з ІМТ нижче 19 та вище 25 кг/м<sup>2</sup> спостерігалася більша ймовірність ЗНВ.<sup>31</sup> [Рівень доказів 1+]

Зв'язок між факторами ризику довкілля (такими як забруднення повітря та побутова хімія) та невиношуванням вагітності заснований в основному на спонтанних викиднях, а не на ЗНВ.<sup>32</sup> Результати обмежені проблемами у контролі обтяжливих факторів, повідомленні щодо впливу та вимірювання токсичної дози. Тим не менш, необхідно підвищити обізнаність про можливий несприятливий зв'язок та заохочувати проведення досліджень у майбутньому. [Рівень доказів 2–]

У кількох невеликих дослідженнях оцінювали зміни в дієті, такі як добавки селену,<sup>33,24</sup> вітаміну D<sup>35</sup> та вітаміну B<sub>12</sub><sup>36</sup>, зокрема в популяції зі ЗНВ, хоча остаточних або клінічно значущих висновків зробити неможливо. [Рівень доказів 2–]

**Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва селену – натрію селеніт, вітаміну D – холекальциферол, вітаміну B<sub>12</sub> – ціанокобаламін.

## Тромбофілія

### Набута тромбофілія

**Таблиця 2.** Ризик набутої тромбофілії

| Фактор ризику             | Зв'язок                                                                                      | Рівень доказів | Сила доказів |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|
| Антифосфоліпідні антитіла | Підвищений ризик ЗНВ, особливо для вовчакового антикоагулянту та антикардіоліпінових антитіл | 2++            | <b>B</b>     |

Антифосфоліпідний синдром (АФС) визначається як зв'язок між антифосфоліпідними антитілами (aPL) (вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові

[aCL] антитіла та антитіла до бета-2-глікопротеїну I) та несприятливими наслідками вагітності або судинним тромбозом.<sup>37,38</sup>

Несприятливі наслідки вагітності включають:

- 3 та більше послідовних викиднів до 10-го тижня вагітності;
- 1 або декілька втрат морфологічно нормальних плодів після 10-го тижня вагітності;
- 1 або кілька передчасних пологів до 34-го тижня вагітності внаслідок патології плаценти.

У мета-аналізі, що включав загалом 25 досліджень зв'язку між різними aPL та ЗНВ<sup>39</sup>: [Рівень доказів 2++]

- встановлено, що вовчаковий антикоагулянт має найсильніший зв'язок зі ЗНВ (ВШ 7,79; 95% ДІ 2,30-26,45).
- встановлено, що aCL антитіла класу IgG та IgM мають другий за силою зв'язок зі ЗНВ з ВШ 3,57 (95% ДІ 2,26-5,65) та 5,61 (95% ДІ 1,26-25,03) відповідно.
- антитіла до бета-2-глікопротеїну I мали позитивний зв'язок, але це не мало статистичної значущості (ВШ 2,12, 95% ДІ 0,69-6,53), що дозволило авторам рекомендувати проведення досліджень для з'ясування ролі антитіл до бета-2-глікопротеїну I при ЗНВ.

Існують обмежені дані щодо застосування клінічних аналізів інших aPL (таких як фосфатидна кислота, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилгліцерин, фосфатидилінозитол та фосфатидилсерин), а попередні дослідження не вказують на додаткову цінність або чутливість у діагностиці, пов'язану з їхнім застосуванням.<sup>40</sup> Крім того, відсутність лабораторної стандартизації цих клінічних аналізів може вводити в оману та призвести до гіпердіагностики АФС. [Рівень доказів 3]

## Вроджена тромбофілія

**Таблиця 3.** Ризик вродженої тромбофілії

| Фактор ризику        | Зв'язок                       | Рівень доказів | Сила доказів |
|----------------------|-------------------------------|----------------|--------------|
| Вроджені тромбофілії | Існує слабкий зв'язок зі ЗНВ. | 2++            | C            |

Встановленими причинами системного тромбозу є вроджені тромбофілії, включаючи мутацію фактора V Лейден, дефіцит протеїнів C та S, дефіцит антитромбіну та мутацію в гені протромбіну. Однак, вроджені тромбофілії також можуть бути причиною ЗНВ та ускладнень на пізніх термінах вагітності з передбачуваним порушенням матково-плацентарного кровообігу.

Мета-аналіз сукупних даних вказує на те, що величина зв'язку між вродженими тромбофіліями та викиднем залежить від типу тромбофілії, терміну вагітності, етнічної приналежності та віку матері. Існує більш сильний та послідовний зв'язок між викиднями у другому триместрі та вродженими тромбофіліями.<sup>41,42</sup> [Рівень доказів 2++]

Наразі за допомогою систематичних оглядів та мета-аналізів було встановлено такі зв'язки: [Рівень доказів 2++]

- Мутація фактора V Лейден може бути пов'язана зі ЗНВ в першому та особливо другому триместрі.<sup>41,43</sup>
- Мутація в гені протромбіну пов'язана зі ЗНВ.<sup>41-43</sup>
- Дефіцит протеїну S не продемонстрував послідовного зв'язку зі ЗНВ у першому триместрі, але продемонстрував зв'язок із другим триместром.<sup>41,44,45</sup>

- Дефіцит протеїну С не продемонстрував послідовного зв'язку зі ЗНВ.<sup>41,44</sup>
- В одному китайському мета-аналізі було встановлено, що мутація MTHFR (гетерозиготна та гомозиготна) має суттєвий зв'язок зі ЗНВ.<sup>46</sup> Однак, інші мета-аналізи не продемонстрували зв'язку та не рекомендують аналізу цих генетичних мутацій.<sup>41,47</sup>
- Дефіцит антитромбіну є рідкісною, але найбільшою тромбогенною мутацією; однак, європейське проспективне когортне дослідження тромбофілії (EPCOT) продемонструвало лише можливий зв'язок із спонтанними викиднями,<sup>44</sup> тоді як подальший мета-аналіз цього не продемонстрував.<sup>41</sup>

***Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG, 2022***

АФС встановлюється лише у випадку відповідності до клінічних та лабораторних критеріїв, визначених у таблиці 4. Від 2% до 15% жінок з ЗНВ мають АФС.<sup>86</sup> Діагностичним критерієм уже понад 20 років, і все більше досліджень почали припускати, що фактична захворюваність є низькою (<5%).<sup>87,88</sup> Під час встановлення діагнозу важливо підтвердити, що титр антитіл aPL все ще залишається помірно високим або високим під час контрольного обстеження, проведеного через 12 тижнів після початкового визначення, що означає, що титр знаходиться на рівні >99-го перцентилі порівняно з особами з невизначеними рівнями.<sup>89</sup>

Різні клінічні та лабораторні критерії можуть бути наявними як у комбінації, так і окремо. Визначення вимагає відповідності принаймні одному клінічному та одному лабораторному критерію для встановлення діагнозу АФС.

**Таблиця 4.** Діагностичні критерії антифосфоліпідного синдрому.<sup>89</sup>

**Клінічні критерії**

≥1 венозного або артеріального тромбозу

1 або 2 незрозумілі викидні морфологічно нормальним плодом у терміні >10 тижнів вагітності

≥3 викидня у терміні <10 тижнів гестації

≥1 пізній викидень або передчасні пологи у терміні <34 тижнів вагітності внаслідок плацентарної недостатності або прееклампсії

**Лабораторні критерії (підтверджено 2 тестами, проведеними двічі з інтервалом 12 тижнів)**

Антикардіоліпінові антитіла (IgM, IgG) помірний-високий титр

Антитіла до β2 глікопротеїну 1 (IgM, IgG) високий титр

Вовчаковий антикоагулянт

**Рекомендація на основі консенсусу 3-7.E31**

**Експертний консенсус**

**Рівень консенсусу +++**

Жінок зі ЗНВ слід обстежувати на АФС за допомогою клінічних та лабораторних критеріїв. (табл. 4)

Як описано раніше в настанові S2k «Діагностика та терапія перед ДРТ»,<sup>90</sup> потрібний позитивний АФС (тобто усі 3 види антитіл до aPL наявні одночасно)

пов'язаний із поганими результатами для матері чи плода (див. лабораторні критерії у [таблиці 4](#)). Ці пацієнтки потребують міждисциплінарного догляду та планування терапії ще до зачаття.

### Рекомендація на основі консенсусу 3-7.E32

#### Експертний консенсус

Рівень консенсусу +++

Міждисциплінарна допомога повинна бути розпочата ще до зачаття у жінок зі ЗНВ та аутоімунним розладом або потрійним позитивним АФС через високий ризик для матері.

**Коментар робочої групи:** критерії класифікації АФС Американського коледжу ревматології/Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (ACR/EULAR) 2023 року включають вхідний критерій за наявності принаймні одного позитивного тесту на антифосфоліпідні антитіла протягом 3 років після виявлення пов'язаного з aPL клінічного критерію, а потім — додаткові зважені критерії (діапазон балів 1-7 балів кожен), згруповані у шість клінічних доменів (макросудинна венозна тромбоемболія, макросудинний артеріальний тромбоз, мікросудинний, акушерський, серцеві клапани та гематологічний) та два лабораторні домени (функціональні коагуляційні тести на вовчаковий антикоагулянт та твердофазні імуноферментні аналізи антикардіоліпінових антитіл класів IgG/IgM та/або антитіл до анти-бета-2-глікопротеїну I класів IgG/IgM). Пацієнти, які набрали щонайменше три бали з клінічного та лабораторного доменів, класифікуються як такі, що мають АФС. У когорті валідації нові критерії АФС порівняно з переглянутими критеріями класифікації Сиппоро 2006 року мали специфічність 99% проти 86% і чутливість 84% проти 99%. [1]

### RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023

#### Генетичні фактори

#### Хромосомні перебудови у батьків

Таблиця 5. Генетичні фактори ризику

| Фактор ризику                   | Зв'язок              | Рівень доказів | Сила доказів |
|---------------------------------|----------------------|----------------|--------------|
| Хромосомні перебудови у батьків | Підвищений ризик ЗНВ | 2+             | C            |

Частота хромосомних перебудов у батьків пов'язана зі ЗНВ, причому в одному великому дослідженні на основі бази даних встановлено, що транслокація спостерігається у 2,2% батьків після одного викидня, у 4,8% після 2 викиднів та у 5,7% після 3 викиднів. Однак, у дослідженнях повідомляється про низький ризик того, що у батьків зі збалансованими транслокаціями настане вагітність з незбалансованим каріотипом, що пролонгується до другого триместру (0,8%) або народиться дитина-інвалід з незбалансованою хромосомною аномалією (0,02%).<sup>49,50</sup> [Рівень доказів 2+]

У дослідженні Franssen та співавт.,<sup>49</sup> ймовірність батьків зі збалансованою структурною хромосомною аномалією народити здорову дитину становить 83%, подібно до контрольних пар (84%), у перших спостерігалась вища ймовірність подальшого викидня порівняно з останньою групою (49% та 30%;  $p < 0,01$ ), що також було підтверджено іншими нещодавніми дослідженнями.<sup>51</sup> Зв'язок між типом

хромосомної перебудови у батьків та ризиком подальшого викидня також може залежати від типу перебудови, оскільки частота викиднів у батьків із реципрокними транслокаціями, інверсіями, робертсонівськими транслокаціями та іншими типами хромосомних аномалій становить 54%, 49%, 34% та 27% відповідно.<sup>49</sup> [Рівень доказів 2+]

### Хромосомні аномалії плода

**Таблиця 6.** Генетичні фактори ризику

| Фактор ризику                          | Зв'язок                                            | Рівень доказів | Сила доказів |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------|--------------|
| Хромосомна аномалія під час вагітності | Найпоширеніша причина спонтанних викиднів та ЗНВ   | 2++            | В            |
| Викидень при еуплоїдії                 | Пов'язаний з підвищеним ризиком подальшого викидня | 2+             | С            |

Хромосомні аномалії плода є найпоширенішою причиною як спонтанних викиднів, так і ЗНВ. Під час огляду було виявлено, що приблизно 50% спонтанних викиднів обумовлені хромосомними аномаліями плода (загальна поширеність 49,7%; 95% ДІ 34,9-64,6%). До таких аномалій відносились (в порядку зниження частоти): трисомія (51,9%); поліплоїдія (18,8%); моносомія (15,2%); структурні аномалії (6,5%); інше (7,6%).<sup>52</sup> [Рівень доказів 2-]

Частота анеуплоїдії при ЗНВ становить приблизно 40% (40,4%; 95% ДІ 25,2-55,7%), що вказує на те, що негенетичні фактори можуть відігравати важливу роль у ЗНВ.<sup>53</sup> Дослідження продемонструвало, що викидні після застосування допоміжних репродуктивних технологій вказують на цитогенетичні аномалії, подібні до спонтанних викиднів (56,8% та 53,6%; ВШ 1,11, 95% ДІ 0,71-1,73).<sup>52</sup> [Рівень доказів 2++]

Слід зазначити, що за допомогою нових молекулярних технологій також можна виявити ще 5-7% субмікроскопічних варіантів.<sup>52,54</sup> Це може підтверджувати те, що нові дослідження з використанням мікроматричного аналізу повідомляють про навіть більшу кількість цитогенетичних аномалій у жінок зі спонтанними викиднями, яка сягає до 59,4% (1106/2389).<sup>55</sup> [Рівень доказів 2++]

При дослідженні завмерлих вагітностей з нормальним каріотипом ембріоскопічні дослідження також продемонстрували, що ще 18% плодів мають морфологічні аномалії,<sup>56</sup> хоча неможливо встановити, чи спричинено це факторами матері або генетичними аномаліями плода, що є не очевидними при традиційному каріотипуванні. [Рівень доказів 2+]

Дослідження продемонстрували, що чим більша кількість euploidних викиднів, тим вище ймовірність подальшого викидня,<sup>57</sup> зокрема через більшу ймовірність стійкої патології матері, а не спорадичної анеуплоїдії. Так само, виявлення анеуплоїдного ембріона покращує прогноз для подальшої вагітності.<sup>58,59</sup> Висловлено припущення, що жінки стандартизовані за віком, оскільки у жінки старшого віку, яка втратила вагітність через анеуплоїдію, все ще може бути гірший прогноз порівняно з жінкою молодшого віку з euploidною втратою. Це також може не відноситись до батьківських хромосомних аномалій, оскільки ембріональна анеуплоїдія в цих випадках є вторинною через патологію у батьків, а не має спорадичного походження. [Рівень доказів 2+]

***Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022).***

**Моногенні порушення**

Х-зчеплені домінантні розлади, які є летальними для чоловіків, мають вищий ризик викидня. Але аутосомно-домінантні та рецесивні розлади з важкими вадами розвитку також можуть призвести до збільшення внутрішньоутробної загибелі плода. У таких випадках необхідно провести генетичне тестування з патологогістологічним дослідженням плода, особливо якщо порушення не було виявлено пренатально.

**Рекомендація на основі консенсусу 3-2.E8**

**Експертний консенсус**

**Рівень консенсусу +++**

Якщо є докази того, що викидень був спричинений моногенним розладом, генетична консультація повинна включати генетичне тестування.

***RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023***

**Анатомічні фактори**

**Вроджені аномалії розвитку матки**

**Таблиця 7. Анатомічні фактори ризику**

| Фактор ризику                    | Зв'язок                                                          | Рівень доказів | Сила доказів |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|
| Вроджені аномалії розвитку матки | Підвищений ризик викидня з перегородкою матки та дворогою маткою | 2++            | В            |

**Поширеність**

Частота вроджених аномалій розвитку матки виявляється частіше, ніж раніше, завдяки вдосконаленим методам медичної візуалізації.<sup>60</sup> Систематичний огляд та мета-аналіз оцінили поширеність як 5,5% (95% ДІ 3,5-8,5%) у не відібраних жінок, 8,0% (95% ДІ 5,3-12%) у безплідних жінок, 13,3% (95% ДІ 8,9-20,0%) у жінок зі ЗНВ та 24,5% (95% ДІ 18,3-32,8) у жінок з безпліддям та викиднями. Найпоширенішими аномаліями в усіх популяціях є порушення каналізації (тобто перегородка матки), за якими слідують порушення уніфікації (тобто дворога та однорога матка).<sup>61</sup> [Рівень доказів 2++]

**Викидень у першому триместрі**

Мета-аналіз продемонстрував, що ризик спонтанних викиднів у першому триместрі не був суттєво підвищений у жінок з сідловидною (ВР 1,22, 95% ДІ 0,87-1,72; 6 досліджень), подвоєною (ВР 1,13, 95% ДІ 0,45-2,86; 4 дослідження) та однорогою маткою (ВР 1,38, 95% ДІ 0,83-2,28; 5 досліджень) порівняно з контрольною групою.<sup>62</sup> [Рівень доказів 2++]

Однак у жінок з перегородкою матки (ВР 2,65, 95% ДІ 1,39-5,06; 6 досліджень) та дворогою маткою (ВР 2,32, 95% ДІ 1,05-5,13; 4 дослідження) був значно підвищений ризик спонтанних викиднів у першому триместрі порівняно з контрольною групою.<sup>62</sup> [Рівень доказів 2++]

**Викидень у другому триместрі**

Ризик спонтанних викиднів у другому триместрі не був суттєво підвищений у жінок з подвоєною (ВР 1,71, 95% ДІ 0,63-4,59; 4 дослідження) та однорогою маткою

(ВР 2,27, 95% ДІ 0,64-7,96; 5 досліджень) порівняно з контрольною групою.<sup>62</sup> [Рівень доказів 2++]

Однак у жінок з сидловидною маткою (ВР 1,98, 95% ДІ 1,06-3,69; 5 досліджень), перегородкою матки (ВР 2,95, 95% ДІ 1,51-5,77; 5 досліджень) та дворогою маткою (ВР 2,90, 95% ДІ 1,56-5,41; 4 дослідження) був значно підвищений ризик спонтанних викиднів у другому триместрі порівняно з контрольною групою.<sup>62</sup> [Рівень доказів 2++]

При оцінці популяції жінок з ЗНВ в літературі було недостатньо досліджень для проведення мета-аналізу щодо підтипів аномалій або викиднів у першому та другому триместрі; однак загальна частота подальших викиднів (у першому або другому триместрі) залишилась суттєво підвищеною 1,13 (1,06-1,22) порівняно з жінками зі ЗНВ невідомої етіології.<sup>62</sup> [Рівень доказів 2++]

Слід зазначити, що після цього мета-аналізу велике проспективне дослідження Prior та співавт. (2018), у якому застосовувалось загальноприйняте тривимірне УЗД виключно для діагностики сидловидної матки (на відміну від різних діагностичних методів, включених до дослідження мета-аналізу), продемонструвало подібні рівні клінічно підтвердженої вагітності та живонародження між сидловидною та нормальною маткою.<sup>63</sup> Крім того, відповідно до нових класифікацій аномалій розвитку матки (ESHRE/Європейське об'єднання гінекологічної ендоскопії [ESGE], вроджені аномалії розвитку матки відповідно до експертів [CUME] та ASRM), сидловидну матку вважають варіантом норми без клінічних наслідків, що мало б заспокоїти як клініцистів, так і пацієнтів.<sup>64-66</sup>

### Набуті аномалії розвитку матки

**Таблиця 8.** Анатомічні фактори ризику

| Фактор ризику                  | Зв'язок                                                                              | Рівень доказів | Сила доказів |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|
| Набуті аномалії розвитку матки | Залишається невизначеним через обмеженість досліджень та методологічну достовірність | 3              | D            |

Існують обмежені проспективні дані про дослідження «випадок-контроль», що оцінюють зв'язок між набутими аномаліями розвитку матки та спонтанними викиднями або ЗНВ.

### Міоми

У великому мета-аналізі загальної акушерської популяції, включаючи 1 394 жінки з міомою матки та 20 435 без неї, не спостерігалось підвищення ризику викидня (11,5% та 8,0%; ВР 1,16, 95% ДІ 0,80-1,52).<sup>67</sup> Однак різниця між субмукозними, інтрамуральними та субсерозними міомами, що по-різному впливають на фертильність, була обмеженою.<sup>68</sup> Автори дійшли висновку, що неефективність попередніх досліджень з поправкою на фактори, що спотворюють результати, могла призвести до припущення, що лейоміоми є фактором ризику викидня. [Рівень доказів 2++]

Аналіз проспективно зібраних даних у популяції жінок зі ЗНВ продемонстрував частоту міом, що є подібною до частоти міом у загальній популяції (8,2% та 10,4%).<sup>69,70</sup> Однак у дослідженні серед жінок зі ЗНВ, субмукозними та інтрамуральними/субсерозними міомами було виявлено, що міоми призводили до вищої частоти викиднів у другому триместрі порівняно з жінками зі ЗНВ невідомої етіології (21,7% та 17,6% та 8,0% відповідно;  $p < 0,01$ ). У жінок з субмукозною міомою,

яким проводили резекцію, спостерігалось суттєве зменшення кількості викиднів у другому триместрі (з 21,7% до 0%;  $p < 0,01$ ), хоча не було групи ретроспективного дослідження для порівняння результатів, якби жінкам з субмукозною міомою не проводили резекції. У цьому дослідженні жінкам з інтрамуральною/субсерозною міомою не проводили операції, а показник живонародження був подібним до групи ЗНВ невідомої етіології під час подальшої вагітності.<sup>70</sup> [Рівень доказів 3]

### Поліпи ендометрію

Наскільки відомо, відсутні дані про вплив поліпів на спонтанні викидні або ЗНВ. Таким чином, можна рекомендувати лікування, що є подібним до лікування загальної популяції.<sup>71</sup>

### Внутрішньоматкові спайки

Існує суттєвий зв'язок між внутрішньоматковими спайками та викиднем, хоча наразі він залишається не підтвердженим. Сюди входить:

- I) звуження порожнини матки, спричинене спайками,
- II) відсутність достатньої кількості нормальної тканини ендометрію для підтримки імплантації та розвитку плаценти,
- III) дефектна васкуляризація залишкової тканини ендометрію внаслідок фіброзу.<sup>72</sup> [Рівень доказів 3]

Систематичний огляд та мета-аналіз продемонстрували, що частота внутрішньоматкових спайок зростає з кількістю попередніх викиднів (ВШ 1,99, 95% ДІ 1,32-3,00; 7 досліджень) та з кількістю попередніх процедур дилатації та кюретажу (ВШ 2,05, 95% ДІ 1,35-3,12; 7 досліджень).<sup>73</sup> [Рівень доказів 2++]

Це має серйозні наслідки для жінок зі ЗНВ, яким показано хірургічне лікування викидня. У мета-аналізі Hooker та співавт.<sup>63</sup> повідомлялось про подібні наслідки вагітності після консервативного, медикаментозного та хірургічного лікування викидня, хоча кількість досліджень віддалених результатів лікування порушень репродуктивної системи була обмеженою та використовувались різні періоди часу. Через великі відхилення у первинних результатах, методах та популяціях вони не змогли провести мета-аналіз результатів лікування порушень репродуктивної системи після викидня. [Рівень доказів 3]

Однак невеликі когортні дослідження продемонстрували, що у жінок з внутрішньоматковими спайками та товщиною ендометрію менше 5 мм відзначалась більша кількість спонтанних викиднів порівняно з жінками з товщиною ендометрію більше 5 мм (50% та 8,3%;  $p < 0,001$ ).<sup>74</sup> [Рівень доказів 3]

### Істміко-цервікальна недостатність

**Таблиця 9.** Ризик порушення цілісності шийки матки (ш/м)

| Фактор ризику                     | Зв'язок                                      | Рівень доказів | Сила доказів |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|----------------|--------------|
| Істміко-цервікальна недостатність | Підвищений ризик викидня у другому триместрі | 2-             | C            |

Причини викидня у другому триместрі збігаються з причинами викидня у першому триместрі на одному кінці спектру та причинами передчасних пологів на іншому кінці спектру. Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) разом з інфекцією та вродженими аномаліями розвитку матки є основними причинами викидня у другому

триместрі.<sup>75</sup> Не дивлячись на те, що під час обстежень діагноз було встановлено лише приблизно у 50% випадків у спеціалізованих клініках,<sup>76</sup> подальші розробки, зокрема у галузі мікробіому матері, можуть пролити нове світло на ці поки що нез'ясовані випадки.<sup>77</sup> [Рівень доказів 2-]

Фактична частота ІЦН залишається невідомою, оскільки діагноз є клінічним. Наразі немає задовільного об'єктивного аналізу, що міг би виявити жінок з ІЦН поза вагітністю. Діагноз, як правило, заснований на наявності в анамнезі викидня у другому триместрі, коли відбулось безболісне розкриття ш/м з часто неушкодженими плідними оболонками до відділення плідного яйця та народження живого плода.<sup>76</sup> Відповідно до екстраполяції даних про передчасні пологи, попередня конізація ш/м<sup>78</sup> або виявлення при УЗД короткої ш/м<sup>79</sup> є причиною викидня у другому триместрі. [Рівень доказів 2-]

### Ендокринні фактори

**Таблиця 10.** Ризик порушень ендокринної системи

| Фактори ризику                                                        | Зв'язок                            | Рівень доказів | Сила доказів |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|--------------|
| Добре контрольовані цукровий діабет та захворювання щитовидної залози | Відсутність підвищеного ризику ЗНВ | 2+             | C            |
| Субклінічний гіпотиреоз                                               | Підвищений ризик ЗНВ               | 2-             | C            |
| Антитиреоїдні аутоантитіла                                            | Підвищений ризик ЗНВ               | 2++            | B            |
| Синдром полікістозних яєчників                                        | Підвищений ризик ЗНВ               | 2-             | D            |
| Дисбаланс рівня пролактину                                            | Підвищений ризик ЗНВ               | 2-             | D            |
| Недостатність лютеїнової фази                                         | Недостатні /непереконливі докази   | 2-             | D            |

Системні ендокринні захворювання матері, такі як цукровий діабет та захворювання щитовидної залози, пов'язані з викиднем. У жінок з цукровим діабетом, у яких спостерігається високий рівень глікованого гемоглобіну у першому триместрі, спостерігається ризик викидня та вад розвитку плода.<sup>80</sup> Однак добре контрольований цукровий діабет не є фактором ризику ЗНВ, так само як медикаментозно компенсована дисфункція щитовидної залози.<sup>81,82</sup> Частота цукрового діабету та дисфункції щитовидної залози у жінок зі ЗНВ є подібною до частоти, про яку повідомляють у загальній популяції.<sup>83,84</sup> [Рівень доказів 2+]

Однак у невеликому обсерваційному дослідженні за участю жінок зі ЗНВ повідомлялось, що частота субклінічного гіпотиреозу (СКГ) (у цьому випадку визначається як рівень ТТГ понад 2,5 мМО/л) підвищується,<sup>85</sup> тоді як дані мета-аналізу спонтанних викиднів також вказують на зв'язок.<sup>86</sup> [Рівень доказів 2-]

Це може стосуватись і субклінічної дисфункції щитовидної залози, пов'язаної з аутоімунною тиреоїдною патологією. Два систематичних огляди та мета-аналізи продемонстрували, що наявність антитиреоїдних антитіл була пов'язана з підвищеним ризиком ЗНВ.<sup>87,88</sup> [Рівень доказів 2++]

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) пов'язують із підвищеним ризиком викидня, але точний механізм залишається незрозумілим.<sup>89</sup> Морфологія полікістозних яєчників, підвищений рівень лютеїнізуючого гормону в сироватці крові або підвищений рівень тестостерону в сироватці крові не передбачають підвищеного ризику невиношування вагітності у майбутньому серед жінок з овуляцією з наявністю в анамнезі ЗНВ, які спонтанно завагітніли.<sup>90</sup> Тим не менш, підвищений ризик викидня

у жінок із СПКЯ обумовлений інсулінорезистентністю,<sup>91</sup> гіперінсулінемією та гіперандрогенією. Частота інсулінорезистентності та патологічного тесту толерантності до глюкози<sup>92</sup> є вищою у жінок зі ЗНВ порівняно з контрольною групою. Підвищений індекс вільного андрогену є прогностичним фактором подальшого викидня у жінок зі ЗНВ.<sup>89</sup> [Рівень доказів 2+]

Дисбаланс рівня пролактину пов'язаний зі ЗНВ. Одне дослідження продемонструвало підвищений рівень пролактину у жінок зі ЗНВ порівняно з контрольною групою,<sup>83</sup> тоді як інше дослідження продемонструвало дещо нижчі рівні пролактину у жінок зі ЗНВ та живонародженням порівняно з жінками, у яких стався викидень.<sup>93</sup> У невеликому рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) 48 жінок зі ЗНВ та гіперпролактинемією рандомізували до групи прийому бромокриптину та групи без застосування бромокриптину, що продемонструвало значну різницю у рівні живонародження (85,7% та 52,4% відповідно,  $p < 0,05$ ).<sup>94</sup> Загалом підтримання нормального рівня пролактину може бути корисним у цьому контексті. [Рівень доказів 2–]

Діагноз недостатності лютеїнової фази суттєво відрізняється в літературі, що ускладнює його оцінку. Одне дослідження продемонструвало вищу частоту недостатності лютеїнової фази (рівень прогестерону в середині лютеїнової фази менше 30 нмоль/л) у жінок зі ЗНВ порівняно з контрольною групою фертильних жінок (27% та 11%),<sup>84</sup> тоді як інше дослідження не продемонструвало кореляції між недостатністю лютеїнової фази (рівень прогестерону в середині лютеїнової фази менше 10 нг/мл) та ймовірністю подальшого викидня у 197 жінок із ЗНВ.<sup>95</sup> Враховуючи обмежені та суперечливі дані гістологічних та серологічних досліджень в середині лютеїнової фази, молекулярні дослідження ендометрію можуть виявитись інформативними. [Рівень доказів 2–]

***Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022).***

### **Діагностика ендокринних факторів**

#### **Прогестерон**

Недостатність лютеїнової фази обговорюється як можлива причина повторних викиднів. Однак, згідно з сучасними знаннями, лютеїнова недостатність є клінічним (а не лабораторним) діагнозом і ґрунтується на клінічних симптомах порушень циклу. Для визначення цього діагнозу не існує порогового значення рівня прогестерону в сироватці крові.<sup>62</sup> З цієї причини рутинний контроль овуляції у жінок з еуменореєю не рекомендується<sup>63,64</sup>.

### ***RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023***

#### **Імунні фактори**

#### **Периферичні імунні фактори**

#### **Таблиця 11. Імунні фактори ризику**

| Фактор ризику              | Зв'язок                         | Рівень доказів | Сила доказів |
|----------------------------|---------------------------------|----------------|--------------|
| Периферичні імунні фактори | Недостатні/непереконливі докази | 2++            | C            |

#### **Людський лейкоцитарний антиген (HLA)**

Систематичний огляд та мета-аналіз 41 дослідження (з яких у 40 дослідженнях спостерігалась систематична помилка відбору, а в усіх дослідженнях — систематична

помилка інформації) продемонстрували підвищений ризик ЗНВ у матерів, які є носіями алелі HLA-DRB1\*4 (ВШ 1,41, 95% ДІ 1,05-1,90), HLA-DRB1\*15 (ВШ 1,57, 95% ДІ 1,15-2,14) або HLA-E\*01:01 (ВШ 1,47, 95% ДІ 0,20-1,81) та знижений ризик ЗНВ у матерів, які є носіями алелі HLA-DRB1\*13 (ВШ 0,63, 95% ДІ 0,45-0,89) або HLA-DRB1\*14 (ВШ 0,54, 95% ДІ 0,31-0,94). Однак, не дивлячись на зв'язки між певними алелями HLA та кодуванням єдиним алелем HLA із ЗНВ, автори зробили припущення про неможливість послідовних висновків, оскільки отримані ВШ були відносно невеликими, а у представлених дослідженнях спостерігався високий ризик системної помилки відбору та інформації.<sup>96</sup> [Рівень доказів 2++]

### Цитокіни

Дисбаланс цитокінів Th1/Th2 призводить до несприятливих наслідків вагітності, включаючи ЗНВ.<sup>97</sup> Однак, дослідженням ролі цитокінів у ЗНВ заважає ряд факторів, включаючи коливання рівнів, розбіжності між рівнями цитокінів у крові та ендометрії та між лабораторні відмінності в результатах вимірювань.<sup>98</sup> [Рівень доказів 2+]

Мета-аналіз у 2008 році продемонстрував, що наявні дані не узгоджуються з незначним зв'язком між поліморфізмом цитокінів та ЗНВ. Нещодавні мета-аналізи продемонстрували зв'язок виключно між поліморфізмом промоторів деяких генів цитокінів та ЗНВ.<sup>99</sup> Потрібні детальні дослідження для оцінки ролі порушених цитокінів у ЗНВ, перш ніж рутинні аналізи на цитокіни можна буде ввести до клінічної практики. [Рівень доказів 2+]

### Периферичні природні клітини-кілери (НК-клітини)

Мета-аналіз досліджень продемонстрував, що у жінок зі ЗНВ порівняно з контрольною групою спостерігався більший відсоток (стандартизована різниця середніх [CPC] 1,36; 95% ДІ 0,04-2,69;  $p = 0M$ ) та більша кількість периферичних НК-клітин (CPC 0,81; 95% ДІ 0,47-1,16;  $p < 0,00001$ ).<sup>100</sup> [Рівень доказів 2+]

Однак, значущість збільшення кількості периферичних НК-клітин залишається спірною,<sup>101</sup> оскільки вони не відображають рівнів в ендометрії,<sup>102</sup> демонструють внутрішньоциклічну, гормональну та етнічну мінливість<sup>103</sup> та не передбачають подальших викиднів у популяції жінок зі ЗНВ.<sup>104</sup> [Рівень доказів 2+]

### Маткові імунні фактори

#### Таблиця 12. Імунні фактори ризику

| Фактор ризику    | Зв'язок                           | Рівень доказів | Сила доказів |
|------------------|-----------------------------------|----------------|--------------|
| НК-клітини матки | Недостатні / непереконливі докази | 2–             | C            |

Кілька досліджень продемонстрували, що щільність НК-клітин матки в ендометрії під час імплантації збільшилась.<sup>105-107</sup> Мета-аналіз у 2014 році не продемонстрував суттєвої різниці між жінками зі ЗНВ та жінками контрольної групи (CPC 0,40; 95% ДІ 1,24-2,04;  $P=0,63$ )<sup>100</sup>; однак проведення систематичного аналізу ускладнила відсутність стандартизованого лабораторного протоколу та узгодженого діапазону референтних значень. Пізніше багатоцентрова робоча група зустрілась та узгодила стандартизацію лабораторних методів вимірювання та звітності щодо щільності НК-клітин матки,<sup>108</sup> на основі яких Chen та співавт. встановили контрольний діапазон референтних значень для фертильних жінок та виявили, що у жінок зі ЗНВ дійсно суттєво збільшилась щільність НК-клітин матки у зразках ендометрію.<sup>109</sup> Тим

не менш, прогностична цінність вимірювання NK-клітин матки не підтверджена.<sup>106</sup>  
[Рівень доказів 2–]

### Інфекційні фактори

**Таблиця 13.** Інфекційні фактори ризику

| Фактор ризику            | Зв'язок                           | Рівень доказів | Сила доказів |
|--------------------------|-----------------------------------|----------------|--------------|
| Інфекції статевих шляхів | Недостатні / непереконливі докази | 2+             | C            |

Причиною викидня у першому та другому триместрі були різні мікроорганізми, включаючи уреоплазму/мікоплазму, мікроорганізми, що спричиняють бактеріальний вагіноз, та хламідіоз.<sup>110</sup> Щоб інфекційний агент мав відношення до етіології ЗНВ, він повинен зберігатись у статевих шляхах та не виявлятися або спричиняти незначні симптоми. Токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірусна інфекція, вірус простого герпесу (TORCH) та лістерія не відповідають цим критеріям, тому рутинний скринінг TORCH-інфекцій не рекомендований.<sup>111</sup> [Рівень доказів 2+]

Наявність бактеріального вагінозу в першому триместрі є фактором ризику викидня та передчасних пологів.<sup>112</sup> Мета-аналіз продемонстрував статистично значуще збільшення кількості викиднів у другому триместрі (ВШ 6,32, 95% ДІ 3,65-10,94).<sup>113</sup> Однак докази зв'язку з викиднем у першому триместрі є суперечливими.<sup>114,115</sup> Також не вистачає даних про популяцію зі ЗНВ. [Рівень доказів 2+]

Хронічний ендометрит також має відношення до ЗНВ, хоча діагностичні критерії залишаються суперечливими.<sup>116</sup> За допомогою морфометричного аналізу для вимірювання кількості плазматичних клітин дослідження продемонструвало, що частота хронічного ендометриту у жінок зі ЗНВ становила 10,8%, що вдвічі вище, ніж у фертильних жінок (5,0%).<sup>117</sup> Молекулярні дослідження мікробіому порожнини матки у майбутньому можуть пролити нове світло на роль інфекцій у ЗНВ.<sup>118</sup> [Рівень доказів 2+]

**Коментар робочої групи:** робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію — діагноз хронічного ендометриту ґрунтується на гістологічному дослідженні стромальних плазматичних клітин; однак стандартизовані методи оцінки плазматичних клітин на сьогодні все ще відсутні. Автори мали на меті визначити найбільш відповідний поріг плазматичних клітин для діагностики хронічного ендометриту на основі результатів вагітності.

Наявність низьких рівнів плазматичних клітин (<5/10 в полі зору під великим збільшенням) не може бути діагностичним критерієм хронічного ендометриту та не може передбачити наслідки вагітності. Поріг у 5 або більше плазматичних клітин у 10 полях зору під великим збільшенням більш доцільний для діагностики хронічного ендометриту. Для пацієнтів із низькими або прикордонними значеннями плазматичних клітин патологічний діагноз може бути інтегрований з клінічним анамнезом та гістероскопічними даними, пов'язаними з ендометритом: «полуничний» вигляд слизової оболонки ендометрію, гіперемія, мікрополіпи та набряк слизової оболонки.

Слід враховувати, що В-лімфоцити, які диференціюються в плазматичні клітини, в основному розташовані в базальному шарі ендометрію. Функціональний шар ендометрію тонший під час проліферативної фази, існує більший шанс отримати більше CD138+ плазматичних клітин, якщо взяти біопсію ендометрію під час

проліферативної фази. *MUM1* (interferon regulatory factor 4) є транскрипційним фактором, який експресується на пізніх стадіях диференціювання В-клітин у бік плазматичних клітин. Імуногістохімічна експресія *MUM1* стає додатковим діагностичним інструментом для ідентифікації плазматичних клітин при хронічному ендометриті. Сумісне використання *CD138* та *MUM1* потенційно може компенсувати недоліки в гістопатологічній діагностиці хронічного ендометриу.

Крім того, щоб зменшити можливі варіації результатів патологічного дослідження через циклічні зміни кількості клітин, корисно знати під час гістологічного дослідження точну хронологічну дату менструального циклу (бажано взяття біоптату в ранню фолікулярну фазу 5-8 доба).[2]

***Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022).***

### **Мікробіологічні фактори**

#### **Діагностика мікробіологічних факторів**

Оскільки зв'язок між інфекціями та ЗНВ не з'ясований, загальний скринінг на вагінальні інфекції поза рутинними тестами, що проводяться як частина допологового догляду, не рекомендується.

### **Рекомендація на основі консенсусу 3-4.E16**

#### **Експертний консенсус**

**Рівень консенсусу +++**

Скринінг інфекції за допомогою вагінальних мазків не можна проводити безсимптомним жінкам зі ЗНВ.

### **Хронічний ендометрит**

Хронічний ендометрит, підтверджений плазматичними клітинами у зразку біопсії ендометрію, наявний у 7–67% жінок із безсимптомним перебігом захворювання та у 30–66% жінок із повторною невдалою імплантацією.<sup>49,50,51,52,53</sup> Недавній мета-аналіз 12 досліджень оцінив поширеність хронічного ендометриу у жінок зі ЗНВ у 29,67% (95% ДІ: 20,81-38,53;  $p > 0,0001$ ).<sup>54</sup> Частота вилікування після антибіотикотерапії першого ряду становить близько 90%.<sup>54</sup> Тому можна обговорити з пацієнткою повторну біопсію в наступному циклі для контролю терапії.

### **Рекомендація на основі консенсусу 3-4.E17**

#### **Експертний консенсус**

**Рівень консенсусу +++**

Біопсія ендометрію для виключення хронічного ендометриу (на основі імуногістохімічного фарбування на плазматичні клітини-специфічний антиген *CD138*) може бути проведена у жінок зі ЗНВ.

### **Рекомендація на основі консенсусу 3-4.E18**

#### **Експертний консенсус**

**Рівень консенсусу +++**

Для діагностики хронічного ендометриу, який зберігається навіть після лікування антибіотиками, може бути проведена повторна біопсія.

## **RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023**

### **Чоловічі фактори**

**Таблиця 14.** Чоловічі фактори ризику

| <b>Фактор ризику</b>                      | <b>Зв'язок</b>       | <b>Рівень доказів</b> | <b>Сила доказів</b> |
|-------------------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| Підвищена фрагментація ДНК сперматозоїдів | Підвищений ризик ЗНВ | 2++                   | C                   |

Окремі дослідження продемонстрували, що деякі параметри сперматозоїдів (такі як життєздатність, нормальна морфологія, загальна прогресивна рухливість, гіпоосмотичний набряк, акросомальний статус та деконденсація ядерного хроматину) нижчі у чоловіків, партнерки яких перенесли ЗНВ, порівняно з контрольною групою.<sup>119-121</sup> Однак це було відтворено в інших дослідженнях.<sup>122,123</sup> [Рівень доказів 2+]. Рівень антиспермальних антитіл не є стабільно підвищеним у жінок та чоловіків зі ЗНВ, причому деякі дослідження демонструють більш вищу частоту<sup>124</sup> на відміну від інших.<sup>125</sup> [Рівень доказів 2+]

Дані є менш суперечливими щодо зв'язку між аномальними параметрами ДНК сперматозоїдів, такими як фрагментація ДНК сперматозоїдів, деконденсація ядерного хроматину, анеуплоїдія сперматозоїдів та викидень. Мета-аналіз у парах, які застосовували ДРТ, продемонстрував суттєве збільшення кількості викиднів, де було виявлено суттєве пошкодження ДНК сперматозоїдів, порівняно з парами з несуттєвим пошкодженням ДНК (ВШ 2,16; 95% ДІ 1,54-3,03,  $p < 0,00001$ ).<sup>126</sup> Це було підтверджено у мета-аналізі через 2 роки.<sup>127</sup> Цей зв'язок також спостерігався у популяції зі ЗНВ.<sup>128-131</sup> [Рівень доказів 2++]

Однак, наразі доступні обмежені дослідження оцінки втручань, що можуть вплинути на фрагментацію ДНК сперматозоїдів, такі як зміна способу життя (відмова від куріння, схуднення/фізичні вправи, зменшення впливу забруднюючих речовин), лікування інфекцій, контроль цукрового діабету, лікування варикоцеле, антиоксидантна терапія, відбір сперми тощо.<sup>132</sup>

***Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022).***

### **Стрес**

Численні дослідження показали, що безпліддя, а також ЗНВ пов'язані з депресією та тривогою у жінок. Але все ще незрозуміло, чи можуть ці симптоми або психологічний стрес також спричинити ЗНВ.<sup>12</sup> Критичною проблемою щодо більшості існуючих досліджень є те, що ретроспективно зібрана інформація, повідомлена жінками зі ЗНВ про рівень стресу перед викиднем, може бути залежною від провалів пам'яті (зміщення пригадування).

### **Рекомендація на основі консенсусу 3-1.S1**

#### **Експертний консенсус**

#### **Рівень консенсусу +++**

Стрес і травматичний досвід під час вагітності можуть призвести до викидня, хоча наразі неясно, чи це спричинено самою стресовою подією чи супутньою шкідливою поведінкою.

### Дефіцит вітаміну D

Недавні дослідження показали можливий зв'язок між дефіцитом вітаміну D та аутоімунними або алоімунними розладами у жінок зі ЗНВ. Однак, оскільки дані про це обмежені, неможливо дати якісь загальні рекомендації щодо призначення вітаміну D як профілактики ЗНВ. Визначення рівня вітаміну D до зачаття рекомендується для когорт високого ризику.

### Діагностика психологічних факторів

Доказова медицина не виявила, що ЗНВ спричиняється лише психологічними факторами, такими як стрес.<sup>1,69,70,71</sup> Відповідно до поточної інформації, слід враховувати вплив непрямих чинників, таких як зміни поведінки вагітної жінки (наприклад, прийом стимуляторів або неадекватна дієта),<sup>72</sup> а також поведінку її партнера.<sup>1</sup> Через їх теоретичні передумови пояснення спонтанних викиднів або ЗНВ, запропоновані в старих літературних джерелах, не можуть бути перевірені в емпіричних дослідженнях або не можуть бути відтворені на сьогоднішній день.<sup>73</sup> Проте психологічний вплив ЗНВ не можна недооцінювати.<sup>74, 75, 76</sup>

### Рекомендація на основі консенсусу 3-6.E28

#### Експертний консенсус

#### Рівень консенсусу +++

Жінкам з психічними захворюваннями в анамнезі, пацієнткам, які мимовільно залишились бездітними, і жінкам, які мають обмежені соціальні ресурси, або які борються з почуттям провини, пов'язаним із досвідом ЗНВ, необхідно надати інформацію про психосоціальну допомогу та підтримку (включаючи групи самопомогі та інтернет-фори).

### Рекомендація на основі консенсусу 3-6.E29

#### Експертний консенсус

#### Рівень консенсусу +++

Необхідно звернутися до психотерапевта/психіатра, якщо є підозра, що пацієнтка страждає від реактивної депресії після ЗНВ, щоб оцінити, чи потребує пацієнтка/пара подальшого лікування.

### *The Queensland Clinical Guideline Early pregnancy loss, 2022*

### ДІАГНОСТИКА

Огляд та діагностика проводяться шляхом поєднання фізикального обстеження, анамнезу та клінічних досліджень.

### Таблиця 15. Підтвердження вагітності та оцінка

| Аспект                             | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нестабільність гемодинаміки</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Початкова оцінка гемодинамічної стабільності є важливою</li> <li>– Зверніться до Розділу Гемодинамічна нестабільність</li> </ul>                                                                                                                                                                          |
| <b>Анамнез</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Анамнез щодо менструального циклу та останньої нормальної менструації</li> <li>– Дата позитивного тесту на вагітність</li> <li>– Попередні вагітності та їх наслідки, зокрема викидні</li> <li>– Інший важливий гінекологічний анамнез</li> <li>– Якщо застосовані ДРТ, визначте метод зачаття</li> </ul> |

| Аспект                             | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– УЗД та кількісне визначення <math>\beta</math>-ХГЛ</li> <li>– Симптоми вагітності раннього терміну</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Клінічні ознаки та симптоми</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Вагінальна кровотеча (час початку, ступінь і тяжкість)</li> <li>– Біль (спазми внизу живота чи біль у спині)</li> <li>– Постуральне синкопе</li> <li>– Блювання</li> <li>– Біль у плечі/над ключицею/у діафрагмі</li> <li>– Ознаки геморагічного шоку</li> <li>– Вигнання продуктів зачаття</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Підтвердити вагітність</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Терміново проведіть кількісне визначення <math>\beta</math>-ХГЛ (тест на вагітність) у жінок репродуктивного віку з підозрою на EPL, незалежно від дати останньої менструації, використання контрацепції, проведення хірургічної стерилізації в анамнезі або відсутності статевого життя <ul style="list-style-type: none"> <li>- якщо очікується затримка результату аналізу сироваткових рівнів, використовуйте <math>\beta</math>-ХГЛ сечі за клінічними показаннями</li> </ul> </li> <li>– Негативний результат <math>\beta</math>-ХГЛ у сироватці крові фактично виключає ектопічну вагітність (за винятком незвичайних обставин хронічної ектопічної вагітності, коли <math>\beta</math>-ХГЛ був позитивним у недавньому минулому)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Фізикальне обстеження</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Базові дослідження (температура, ЧСС, частота дихання, АТ)</li> <li>– Обстеження живота <ul style="list-style-type: none"> <li>- болючість (перитонеальна симптоматика)</li> <li>- збільшення живота</li> </ul> </li> <li>– Вагінальна крововтрата (перевірте втрату крові на прокладці)</li> <li>– Вагінальне дослідження (індивідуалізоване за клінічними показаннями): <ul style="list-style-type: none"> <li>- дослідження в дзеркалах: <ul style="list-style-type: none"> <li>– джерело та обсяг кровотечі</li> <li>– наявність ЗПЯ у цервікальному каналі (видалить і відправте на патологогістологічне дослідження)</li> </ul> </li> <li>- бімануальний огляд: <ul style="list-style-type: none"> <li>– болючість рухів ш/м</li> <li>– стан цервікального каналу</li> <li>– оцініть наявність утворень у ділянці придатків матки (ектопічна вагітність або інші утворення)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>– Розміри матки відносно дати останньої менструації</li> </ul> |
| <b>Ультразвукове дослідження</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Виконайте УЗД якомога швидше та терміново - за клінічними показаннями</li> <li>– Задokumentуйте у звіті або ТВ, або трансабдомінальний метод УЗД для подальшої інтерпретації</li> <li>– Див. Додаток В: Сонографічна анатомія, орієнтири та документація</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Інші дослідження</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>– ЗАК, група крові, резус фактор, скринінг антитіл</li> <li>– Скринінг на інфекції, що передаються статевим шляхом, за клінічними показаннями (наприклад, для жінок групи ризику)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## Визначення життєздатності та локалізації вагітності

**Таблиця 16.** Визначення життєздатності та локалізації вагітності

| Аспект                             | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нормальний β-ХГЛ</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Сироватковий β-ХГЛ вперше стає позитивним на 9 день після зачаття</li> <li>β-ХГЛ понад 5 МО/л підтверджує наявність вагітності<sup>30</sup></li> <li>Для потенційно життєздатної внутрішньоматкової вагітності до 6–7 тижнів вагітності               <ul style="list-style-type: none"> <li>середній час подвоєння β-ХГЛ становить 1,4–2,1 доби<sup>31</sup></li> <li>у 85% спостерігається підвищення серійних рівнів β-ХГЛ щонайменше на 66% кожні 48 годин<sup>32</sup></li> <li>у 15% спостерігається підвищення серійних рівнів β-ХГЛ на 53–66% кожні 48 годин<sup>32</sup></li> <li>найповільніше зареєстроване зростання протягом 48 годин становить 53%<sup>31</sup></li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Ультразвукове дослідження</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Золотим стандартом у першому триместрі є ТВ УЗД, яке проводить досвідчений сертифікований фахівець</li> <li>Якщо ТВ УЗД недоступне, проводиться трансабдомінальне УЗД, яке може бути менш точним</li> <li>Внутрішньоматкова вагітність зазвичай візуалізується на ТВ УЗД, коли середній діаметр плідного яйця (СДПЯ) більше або дорівнює 3 мм<sup>30</sup></li> <li>УЗД може бути менш інформативним за наявності міоми, дифузного аденоміозу, багатоплідної вагітності у ранньому терміні</li> </ul>                                                                                                                                                                                                |
| <b>Серійне визначення β-ХГЛ</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Серійне визначення β-ХГЛ рекомендоване при стабільному стані<sup>33</sup></li> <li>Повторіть β-ХГЛ через 48 годин (до 72 годин) після початкового рівня</li> <li>Однократне визначення β-ХГЛ               <ul style="list-style-type: none"> <li>не диференціює життєздатну та нежиттєздатну вагітність<sup>34</sup></li> <li>не можна використовувати для виключення внутрішньоматкової вагітності</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Дискримінаційна зона</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Дискримінаційною зоною є рівень β-ХГЛ у сироватці крові, вище якого плідне яйце має бути видно на ТВ УЗД або трансабдомінальному УЗД при внутрішньоматковій вагітності<sup>31</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>одне значення β-ХГЛ не вважається дискримінаційним</li> </ul> </li> <li>Немає консенсусу щодо рівня β-ХГЛ, який визначає дискримінаційну зону при ТВ УЗД<sup>35</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>від 1 000 до 3 500 МО/л за міжнародними рекомендаціями (ТВ УЗД)</li> <li>набагато вищі рівні β-ХГЛ, якщо використовується лише трансабдомінальне УЗД</li> </ul> </li> </ul>                                                                                  |
| <b>Рівень прогестерону в нормі</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Рівень прогестерону в сироватці крові підвищується під час вагітності</li> <li>Зниження між 6 і 8 тижнями вагітності (з найнижчою межею на 7 тижні) відповідає лютеїново-плацентарному зсуву<sup>36</sup></li> <li>На рівні прогестерону можуть впливати вік матері, ІМТ та кількість пологів<sup>36</sup></li> <li>Може бути маркером життєздатності вагітності, але не може передбачити місце імплантації при вагітності невідомої локалізації (ВНЛ)<sup>37</sup></li> <li>Патологія Квінсленду немає офіційних контрольних діапазонів для рівня прогестерону на ранніх термінах вагітності</li> </ul>                                                                                             |

| Аспект                            | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Комбіновані оцінки змінних</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Може бути корисним доповненням за деяких обставин</li> <li>– Кількісні серійні вимірювання рівнів <math>\beta</math>-ХГЛ у сироватці крові, які використовуються разом із серійними ТВ УЗД, часто є єдиним способом відрізнити ранню нежиттєздатну вагітність від ектопічної вагітності в терміні менше 6-7 тижнів вагітності.</li> <li>– Якщо вимірювання рівнів <math>\beta</math>-ХГЛ та ТВ УЗД не виконуються одночасно, інтерпретуйте результати обережно</li> <li>– Комбіновані змінні в моделях прогнозування перевершують будь-які ізольовані змінні<sup>34,38-40</sup></li> <li>– Усі протоколи ведення розроблені для прогнозування та визначення стратифікації ризику жінок, і не використовуються як діагностичні інструменти<sup>38</sup></li> <li>– На продуктивність тесту впливає популяція, в якій він використовується, наявні ресурси та частота ВНЛ в одиниці оцінювання</li> </ul> |

### Діагностика нежиттєздатної внутрішньоматкової вагітності

Таблиця 17. Діагностика нежиттєздатної внутрішньоматкової вагітності

| Аспект                                                        | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Контекст</b>                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Діагностика нежиттєздатної внутрішньоматкової вагітності вимагає: <ul style="list-style-type: none"> <li>- досвідченого лікаря</li> <li>- високоякісного обладнання для ТВ УЗД та досвідченого фахівця з УЗД<sup>33</sup></li> </ul> </li> <li>– Критерії для виключення життєздатної вагітності мають бути достатньо чіткими, щоб уникнути втручання, які ненавмисно можуть зашкодити життєздатній вагітності<sup>30</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Результати підозрілі, але не діагностичні<sup>41</sup></b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– СДПЯ 16-24 мм і ембріон не візуалізується</li> <li>– Куприко-тім'яний розмір (КТР) менше 7 мм та відсутність серцевої активності</li> <li>– Відсутність ембріона з серцевою активністю через 7-13 днів після УЗД, яке показало плідне яйце без жовткового мішка</li> <li>– Відсутність ембріона з серцевою активністю через 7-10 днів після УЗД, яке показало плідне яйце з жовтковим мішком</li> <li>– Відсутність ембріона через 6 тижнів або більше після дати останньої менструації</li> <li>– Порожній амніон (амніон видно поруч із жовтковим мішком без видимого ембріона)</li> <li>– Збільшений жовтковий мішок (більше 7 мм)</li> <li>– Мале плідне яйце по відношенню до розміру ембріона (менше 5 мм різниці між СДПЯ та КТР)</li> </ul> |
| <b>Критерії діагностики при ТВ УЗД<sup>33</sup></b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– СДПЯ більше або дорівнює 25 мм та відсутній плід</li> <li>– Видно плід із КТР більше або дорівнює 7 мм, але відсутня серцева активність плода під час спостереження протягом щонайменше 30 секунд</li> <li>– Відсутність ембріона з серцевою активністю через 2 тижні або більше після УЗД, яке виявило плідне яйце без жовткового мішка</li> <li>– Відсутність ембріона з серцевою активністю через 11 днів або більше після УЗД, яке виявило плідне яйце з жовтковим мішком</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Аспект                                 | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність ембріона з серцевою активністю через 7 днів або більше після УЗД, що виявило фетальний полюс менше 7 мм без серцевої активності</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Інтервали для повторного ТВ УЗД</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Коли фетальний полюс не визначається, діагноз не можна встановити, доки СДПЯ не досягне 25 мм, тому інтервал між початковим і наступним УЗД залежить від СДПЯ під час первинного обстеження</li> <li>Оцініть інтервал ТВ УЗД на основі очікуваної нормальної швидкості росту плідного яйця 1 мм/день             <ul style="list-style-type: none"> <li>Приклад: якщо СДПЯ=12 мм, повторіть ТВ УЗД через 13 днів або більше (вихідний СДПЯ 12 мм + зростання протягом 13 днів на 13 мм=очікуваний СДПЯ 25 мм)</li> </ul> </li> <li>Уникайте повторних неінформативних ТВ УЗД</li> </ul> |

### Вагітність невідомої локалізації

ВНЛ – це класифікація, а не остаточний діагноз. Після класифікації ВНЛ остаточний діагноз ектопічної вагітності піддає жінку найбільшому ризику клінічних ускладнень та шкоди<sup>38</sup>. Тому, це найважливіший результат, який необхідно передбачити або виключити<sup>38</sup>.

**Таблиця 18.** Вагітність невідомої локалізації

| Аспект                                           | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Постійна пильність</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Один граничний рівень для <math>\beta</math>-ХГЛ, співвідношення <math>\beta</math>-ХГЛ або прогестерону неможливо клінічно інтерпретувати ізольовано<sup>34</sup></li> <li>Огляд спеціаліста та ретельне дослідження необхідні до вирішення проблеми</li> <li>Проведіть серійне визначення <math>\beta</math>-ХГЛ (з інтервалом 48-72 години)</li> <li>Виконайте ТВ УЗД за клінічними показаннями</li> <li>Визначення сироваткового рівня прогестерону може бути корисним доповненням</li> <li>Сортування ВНЛ за допомогою математичної моделі прогнозування ризику (наприклад, М6Р, 2-етапна стратегія сортування) виявилося корисним інструментом для підтримки прийняття рішень<sup>38,40,42</sup></li> <li>Слід індивідуалізувати допомогу відповідно до клінічних обставин</li> </ul> |
| <b>Серійне визначення <math>\beta</math>-ХГЛ</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Якщо серійне визначення рівнів <math>\beta</math>-ХГЛ підвищується більш ніж на 66%             <ul style="list-style-type: none"> <li>внутрішньоматкова вагітність більш ймовірна</li> <li>не можна виключити ектопічну вагітність</li> </ul> </li> <li>Якщо серійні рівні <math>\beta</math>-ХГЛ знижуються на 50% або більше — більш ймовірна нежиттєздатна вагітність (внутрішньоматкова або ектопічна)</li> <li>Якщо послідовні рівні <math>\beta</math>-ХГЛ підвищуються менше ніж на 66% або знижуються менше ніж на 50% — якщо при повторному ТВ УЗД не виявлено внутрішньоматкової вагітності, слід підозрювати ектопічну вагітність</li> </ul>                                                                                                                                    |
| <b>Прогестерон</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Якщо початкове вимірювання менше або дорівнює 2 нмоль/л             <ul style="list-style-type: none"> <li>ймовірна нежиттєздатна вагітність (внутрішньоматкова або порушена ВНЛ)</li> <li>не можна виключити ектопічну вагітність</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## Інші наслідки вагітності

Таблиця 19. Інші результати вагітності

| Аспект                                                     | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Повний викидень</b>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Внутрішньоматкову вагітність можна остаточно підтвердити лише після ідентифікації жовткового мішка<sup>43</sup></li> <li>Якщо немає попередніх повідомлень або доказів внутрішньоматкової вагітності, діагноз повного викидня не може бути поставлений на підставі виявлення «порожньої матки» при ТВ УЗД</li> <li>Діагноз повного викидня вимагає спостереження з кількісним визначенням рівня <math>\beta</math>-ХГЛ у сироватці крові до негативного результату та проведення ТВ УЗД за клінічними показаннями, щоб виключити недіагностовану ектопічну вагітність</li> </ul>                                                                                                               |
| <b>Вагітність в ділянці рубця після кесаревого розтину</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Частота вагітностей в ділянці рубця після кесаревого розтину зростає зі збільшенням частоти кесаревого розтину (КР) та вдосконаленням методів візуалізації<sup>44</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>з одним або кількома попередніми КР, частота оцінюється як 1 випадок на 531 жінку<sup>45</sup></li> </ul> </li> <li>Обмежені докази для оптимального ведення<sup>44,46</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>очікувальна тактика може призвести до народження живої дитини, але також до тяжких ускладнень (наприклад, розрив матки, прирощення плаценти, кровотеча)<sup>44,47</sup></li> <li>необхідний мультидисциплінарний підхід<sup>47</sup></li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Загроза викидня</b>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Може бути доцільним подальше спостереження у лікаря загальної практики</li> <li>Прогестерон може покращити результат живонародження у жінок з одним або кількома попередніми викиднями та кровотечами на ранніх термінах вагітності (зниження абсолютного ризику 5,72%; 95% ДІ від 1,65 до 9,8%)</li> <li>Відсутність покращення результатів живонародження у жінок без попереднього викидня та кровотеч на ранніх термінах вагітності (зниження абсолютного ризику 0,43%; 95% ДІ від -3,17 до 4,02%).</li> </ul>                                                                                                                                                                              |

**Коментар робочої групи:** робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію, щодо лікування.

### 1. Загроза викидня [3]

1.1. Порадьте жінці з підтвердженою внутрішньоматковою вагітністю з серцевою активністю плода, у якої спостерігається вагінальна кровотеча, але в анамнезі немає попередніх викиднів, що:

- якщо кровотеча посилюється або триватиме понад 14 днів, вона повинна повернутися для подальшого обстеження,
- якщо кровотеча зупиниться, їй слід розпочати або продовжити рутинний антенатальний догляд. [2012, зі змінами від 2021].

1.2. Запропонувати вагінальний мікронізований прогестерон 400 мг двічі на добу жінкам з внутрішньоматковою вагітністю, підтвердженою УЗД, якщо у них є вагінальна кровотеча і в анамнезі був викидень. [2021]

1.3. Якщо підтверджена серцева активність плода, продовжуйте прийом прогестерону до 16 повних тижнів вагітності. [2021]

### 2. Застосування прогестинів у разі загрози викидня

- Застосування прогестинів є корисним на ранніх термінах вагітності і може сприяти збільшенню частоти імплантації та успішних вагітностей у жінок з ризиком загрозового викидня. (Клас А, рівень 1a)
  - Пероральний дидрогестерон ефективно знижує частоту викиднів, отже, може бути кращим вибором порівняно з вагінальним прогестероном або стандартною терапією у жінок з ризиком загрозового викидня. (Клас А/рівень 1a)
  - **Дозування та тривалість застосування дидрогестерону для загрозового викидня.** Жінкам з ризиком загрозового викидня пероральний дидрогестерон 40 мг слід призначати одразу після початку вагінальної кровотечі, потім по 10 мг тричі на добу до зупинки кровотечі, після чого дозу можна зменшити до 10 мг двічі на добу до 16 тижнів вагітності. (Клас В/рівень 2a)
- 3. Безпека застосування дидрогестерону в лікуванні загрозового викидня.** Пероральний дидрогестерон по 10 мг двічі на день виявився безпечнішим і краще переноситься, ніж мікронізований прогестерон, при лікуванні загрозового викидня. Більшість індійських гінекологів вважають дидрогестерон кращим вибором, і що лікарі повинні мати повну впевненість у використанні його в лікуванні загрозового викидня. (Клас В/рівень 2b)[4]
- 4. Транексамова кислота** пригнічує активацію плазміногену, таким чином гальмуючи розпад фібриногену, і є доказовим методом лікування післяпологової кровотечі. Спираючись на дані літератури з післяпологового періоду, багато лікарів зараз використовують транексамову кислоту в післяабортному періоді як для профілактики, так і для лікування. Існує недостатньо доказів, щоб рекомендувати за або проти використання транексамової кислоти при кровотечі під час аборту. Враховуючи дані, що підтверджують її застосування при післяпологових кровотечах, ми пропонуємо її як безпечний та ефективний засіб для профілактики та лікування кровотечі під час аборту (КЛАС 2C). Транексамову кислоту зазвичай вводять в/в у дозі 1000 мг за 30 хвилин до процедури протягом 10 хвилин для профілактики або у вигляді струминного введення для лікування. Її також можна вводити внутрішньом'язово. Ми очікуємо на подальші дослідження ролі транексамової кислоти як профілактики та лікування кровотечі, пов'язаної з абортom. [5]

### **RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023**

## **ЯКІ ОБСТЕЖЕННЯ РЕКОМЕНДОВАНІ ПРИ ЗНВ У ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ ТА ОДНОМУ АБО КІЛЬКОХ ВИКИДНЯХ У ДРУГОМУ ТРИМЕСТРІ?**

### **Тромбофілії**

#### **Набуті тромбофілії**

| Рекомендація                                                                                                                                                    | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|
| Жінкам зі ЗНВ необхідно запропонувати тест на виявлення набутої тромбофілії, зокрема на вовчаковий антикоагулянт та антикардіоліпінові антитіла, до вагітності. | 2++            | C            | Враховуючи зв'язок зі ЗНВ та докази потенційної користі від лікування. |

Для діагностики АФС у жінки повинно бути 2 позитивні результати тестів з інтервалом принаймні 12 тижнів (та принаймні через 6 тижнів після викидня) або на вовчаковий антикоагулянт, або на aCL антитіла класу IgG та/або IgM при середньому або високому титрі (тобто більше 40 GPL або MPL, або більше 99-го перцентилля). Для антитіл до бета-2-глікопротеїну I, для яких докази є менш переконливими, можна використовувати антитіла класу IgG та/або IgM при високому титрі (тобто більше 99-го перцентилля) в рамках відповідного аудиту або з урахуванням контексту дослідження.<sup>38</sup> [Рівень доказів 2++]

У виявленні вовчакового антикоагулянту тест з розведеною отрутою гадюки Рассела (dRVVT) разом із процедурою нейтралізації тромбоцитів є більш чутливим та специфічним, ніж активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) або каоліновий час згортання (КЧЗ).<sup>133</sup> [Рівень доказів 2++]

Антикардіоліпінові антитіла виявляють за допомогою стандартизованого імуноферментного аналізу (ELISA). Виявлення aPL антитіл демонструє значні міжлабораторні відмінності.<sup>134</sup> Це пов'язано з часовими флуктуаціями aPL титрів у окремих осіб, транзиторною позитивною реакцією на інфекції, неоптимальним збором та підготовкою зразків, а також відсутністю стандартизації лабораторних досліджень для їхнього виявлення. [Рівень доказів 2++]

### Вроджені тромбофілії

| Рекомендація                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Жінкам з викиднем у другому триместрі можна запропонувати аналіз на мутацію фактора V Лейден, мутацію в гені протромбіну та визначення дефіциту протеїну S, бажано в рамках наукового дослідження. Вони повинні бути інформовані, що наразі існує обмежена кількість доказів, що лікування змінює репродуктивні результати. | 2++            | C            | Незважаючи на зв'язок, існують обмежені докази, що лікування змінює репродуктивні результати. Однак деякі жінки з додатковими факторами ризику можуть отримати користь від лікування. |

У разі викидня у другому триместрі можна запропонувати тестування на наявність мутації фактора V Лейден, мутації в гені протромбіну та визначення дефіциту протеїну S,<sup>135</sup> а у випадку останнього – щонайменше через 6 тижнів після пологів та за відсутності використання гормональних препаратів.<sup>136</sup> [Рівень доказів 2++]

Систематичний огляд та мета-аналіз не продемонстрували стійкого зв'язку між ЗНВ та/або викиднем у другому триместрі та дефіцитом протеїну S, дефіцитом антитромбіну та мутацією MTHFR, тому тестування не рекомендовано.<sup>41,47,136</sup> [Рівень доказів 2++]

Перед тестуванням на наявність тромбофілії жінкам необхідно повідомити про наслідки позитивного або негативного результату для них та членів їхньої сім'ї. Результати повинні тлумачити кваліфіковані клініцисти.

### Генетичні фактори

| Рекомендація                                                     | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації   |
|------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|------------------------------|
| Пацієнткам необхідно запропонувати цитогенетичний аналіз тканини | 2-             | D            | Це має суттєві діагностичні, |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |          |            |                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| вагітності після 3 та подальших викиднів та будь-якого викидня у другому триместрі.                                                                                                                                                                                                |          |            | психологічні та аудиторські/дослідницькі переваги.                                                                                                                                      |
| У разі ЗНВ необхідно проводити каріотипування клітин периферичної крові батьків для пар, у яких аналіз тканини вагітності демонструє незбалансовану структурну хромосомну аномалію. Виявлення подальшого аномального каріотипу батьків вимагає направлення до клінічного генетика. | <b>3</b> | <b>D</b>   | Ретроспективні дослідження продемонстрували, що каріотипування виявляє аномалію менш ніж у 2% пар, тоді як генетичний аналіз тканини вагітності може допомогти у встановленні діагнозу. |
| Якщо призначається цитогенетичний аналіз, але тестування тканини вагітності виявилось невдалим або не отримана придатна для тестування тканина вагітності, необхідно запропонувати каріотипування батьків.                                                                         | <b>4</b> | <b>GPP</b> | З метою встановлення діагнозу навіть за відсутності аналізу тканини вагітності.                                                                                                         |

Крім прогностичних переваг, у комбінації з рутинними дослідженнями ЗНВ цитогенетичний аналіз тканини вагітності встановлює діагноз у понад 90% пар.<sup>137</sup> Таке збільшення кількості діагнозів може мати безліч переваг, наприклад:

- Виявлення осіб зі збалансованими хромосомними перебудовами, які можуть отримати користь від генетичного консультування та потенційної таргетної терапії. [Рівень доказів 2–]
- Надання відповіді. В інших галузях медицини відсутність діагнозу пов'язана з відчуттям невизначеності, розчарування та ізоляції.<sup>138</sup> Такі негативні емоції також можливі при ЗНВ. [Рівень доказів 2–]
- Зменшення ймовірності застосування науково не обґрунтованих методів лікування (за відсутності встановленого діагнозу). [Рівень доказів 4]
- Краща стратифікація, відбір та контроль змішаних змінних для проспективних досліджень. [Рівень доказів 4]
- Поглиблене розуміння причин викидня шляхом оцінки тканини вагітності за допомогою перспективних молекулярних досліджень. [Рівень доказів 4]

### ***Методи аналізу тканини вагітності***

Для оцінки генетичних аномалій при вагітності можуть застосовуватись різні методи, а саме: традиційне каріотипування за допомогою культивування тканин, флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH), матрична порівняльна геномна гібридизація (array CGH), одонуклеотидний поліморфізм (SNP) та секвенування нового покоління (NGS). Вони описані у Додатку 3. [Рівень доказів 4]

***Коментар робочої групи:*** в Україні у медико-генетичних центрах рутинно проводяться традиційне каріотипування та флуоресцентна гібридизація *in situ*.

Ретроспективний аудит 4 британських центрів протягом 5-30 років продемонстрував, що збалансовані транслокації були виявлені у 1,9% (406 з 20 432) батьків зі ЗНВ, але лише 4 незбалансовані транслокації спостерігались після

направлення на пренатальну діагностику через збалансовану транслокацію у батьків, встановлену для ЗНВ<sup>50</sup> [Рівень доказів 3]

Хоча скринінг жінок (та їхніх партнерів, за можливості) на хромосомні перебудови не є економічно ефективним,<sup>50</sup> рекомендується каріотипування клітин периферичної крові обох батьків у випадках, коли тканини вагітності демонструють незбалансовану структурну хромосомну аномалію. За наявності аномального каріотипу у батьків під час генетичного консультування парі можна запропонувати прогноз щодо ризику майбутніх вагітностей з незбалансованим хромосомним набором та дослідження сімейних хромосомних аномалій. [Рівень доказів 4]

Каріотипування батьків може бути запропоновано, якщо дослідження тканини вагітності було невдалим або за відсутності доступної для тестування тканини вагітності.

### Анатомічні фактори

| Рекомендація                                                                                                      | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Жінкам зі ЗНВ необхідно запропонувати обстеження на вроджені аномалії розвитку матки, бажано за допомогою 3D УЗД. | 2++            | В            | На основі доказів з мета-аналізів та потенційної користі від діагностики та лікування. |

Була опублікована наукова стаття RCOG під назвою «Наслідки для репродуктивної системи та лікування вроджених аномалій розвитку матки».<sup>139</sup> Ключові результати та рекомендації узагальнені нижче.

### Діагностика

Систематичний огляд та міжнародний консенсус продемонстрували, що найточнішими методами діагностики вроджених аномалій розвитку матки є (в порядку зменшення загальної точності): 3D УЗД (97,6%, 95% ДІ 94,3-100), УЗД з фізіологічним розчином (96,5%, 95% ДІ 93,4-99,5), гістеросальпінгографія (86,9%, 95% ДІ 79,8-94,0) та 2D УЗД (86,6%, 95% ДІ 81,3-91,8).<sup>140</sup> Не проводилось досліджень щодо застосування магнітно-резонансної томографії (МРТ) як інструменту аналізу, однак порівняльні дослідження продемонстрували, що МРТ принаймні подібна за точністю порівняно з тривимірним УЗД при залученні експертів (тобто радіолога, який має досвід у візуалізації матки).<sup>141</sup> [Рівень доказів 2++]

Відповідно до цих результатів, прийнятності та відносно низької вартості, 3D УЗД рекомендується як метод першої лінії для діагностики вроджених аномалій, після якого слідує МРТ та ендоскопічна оцінка комплексних аномалій, коли діагноз неможливо встановити за допомогою 3D УЗД.<sup>140</sup> [Рівень доказів 2++]

### Класифікації

Для діагностики та класифікації цих аномалій було опубліковано кілька класифікацій, у тому числі класифікацію Американського товариства фертильності (наразі ASRM) (1988),<sup>142</sup> класифікацію аномалій, пов'язаних з піхвою, шийкою матки, маткою та придатками (VCUAM),<sup>143</sup> ембріологічну класифікацію Асієн та Асієн (2011),<sup>144</sup> класифікацію ESHRE та ESGE (2013)<sup>64</sup> та нещодавно класифікацію ASRM (2021).<sup>66</sup> [Рівень доказів 2++]

### Суперечки щодо перегородки матки

Різні класифікації активно обговорювались у літературі, особливо щодо діагностики перегородки матки, аномалії, що найчастіше лікують хірургічними методами. Таким чином, були запропоновані різні критерії для діагностики перегородки матки, включаючи відсоток вдавлення дна матки більше ніж 50%,<sup>145</sup> глибину дна матки більше ніж 15 мм з кутом вдавлення менше ніж 90° (визначення ASRM 2016 року)<sup>146</sup> та глибину вдавлення дна матки більше ніж 10 мм (класифікація CUME),<sup>65</sup> а останнім часом глибину вдавлення дна матки більше ніж 10 мм з кутом перегородки менше 90° (класифікація ASRM 2021 року).<sup>66</sup> [Рівень доказів 2+]

При порівнянні різних критеріїв для діагностики перегородки матки стає зрозуміло, що захворюваність залежить від використаних критеріїв,<sup>147</sup> причому найвищий рівень захворюваності (в порядку зниження частоти) спостерігається у класифікаціях від ESHRE–ESGE до CUME та ASRM.<sup>65</sup> Не дивлячись на занепокоєння щодо можливої гіпердіагностики та лікування перегородки матки з використанням класифікації ESHRE–ESGE, все ще недостатньо проспективних даних, щоб визначити, використання якої класифікації призведе до найсприятливіших репродуктивних результатів (тобто збільшення показника живонародження). Тому наразі обговорюється доцільність використання критеріїв для діагностики перегородки матки. [Рівень доказів 2++]

Менше дискусій викликає діагностика інших аномалій, які є більш вираженими і для яких існує менша варіабельність між різними класифікаціями.

Не дивлячись на недостатню кількість досліджень, що демонструють чіткий зв'язок між набутими аномаліями розвитку матки та ЗНВ, їх можна випадково діагностувати під час оцінки вроджених аномалій розвитку матки та обрати індивідуальний метод лікування (наприклад, за наявності супутніх симптомів). Включення інфузії фізіологічного розчину у 3D УЗД може бути корисним для діагностики внутрішньоматкових спайок, якщо є підозра на основі анамнезу (наприклад, попереднє хірургічне лікування викидня з подальшою олігоменореєю).<sup>148</sup> [Рівень доказів 4]

### Ендокринні фактори

| Рекомендація                                                                                   | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|------------------------------------------------------------------|
| Жінкам зі ЗНВ необхідно запропонувати дослідження функції щитовидної залози та аналіз на АТПО. | 1-             | C            | Лікування порушення функції щитовидної залози може мати користь. |

Мета-аналізи продемонстрували суттєвий зв'язок між АТПО, дисфункцією щитовидної залози та ЗНВ.<sup>87,88</sup> [Рівень доказів 1-]

Хоча наявність АТПО у жінок з нормальною функцією щитовидної залози може не вимагати лікування, визначення статусу антитіл дозволяє виявити жінок, які потребуватимуть контролю функції щитовидної залози під час вагітності.<sup>149</sup> Слід зазначити, що для жінок з викиднями Американська тиреоїдологічна асоціація дала різні рекомендації щодо лікування залежно від рівня ТТГ та наявності або відсутності аутоімунної патології,<sup>150,151</sup> у той час як наукова стаття RCOG № 70 під назвою «Субклінічний гіпотиреоз та антитиреоїдні аутоантитіла у жінок з безпліддям або звичним невиношуванням вагітності» не мала таких рекомендацій.<sup>149</sup> У науковій статті RCOG також зазначено, що рутинний аналіз на АТПО перед зачаттям (разом з дослідженнями функції щитовидної залози) для жінок зі ЗНВ порівняно з регулярними

дослідженнями функції щитовидної залози, починаючи з ранніх термінів вагітності, є прийнятними стратегіями до появи клінічного аналізу та аналізу економічної ефективності.<sup>149</sup> [Рівень доказів 2++]

Інші аналізи на наявність порушень з боку ендокринної системи, як правило, не показані за відсутності клінічної підозри, наприклад, на цукровий діабет та гіперпролактинемію.

### ***ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022.***

#### **Гіпертиреоз.**

Гіпертиреоз, найчастіше хвороба Грейвса, зустрічається у 0,1-0,4% вагітних (Bahn et al., 2011). Ці жінки мають підвищений ризик кількох ускладнень вагітності, у тому числі спонтанних викиднів, прееклампсії, передчасних пологів та застійної серцевої недостатності. Однак не було знайдено жодних досліджень, які б описували чи шукали зв'язок між гіпертиреозом і ЗНВ.

#### **Гіпотиреоз.**

Ми не виявили жодних високоякісних досліджень зв'язку між явним гіпотиреозом і ЗНВ. В одному дослідженні середньої якості оцінювали функцію щитовидної залози у 163 невагітних жінок зі ЗНВ в анамнезі і 170 жінок контрольної групи відповідного віку. Поширеність гіпотиреозу на основі сироваткових рівнів Т<sub>3</sub> (трийодтироніну), Т<sub>4</sub> (тироксину) і ТТГ (тиреотропного гормону) була вищою у жінок зі ЗНВ (4,29%) порівняно з контрольною групою (0,61%), але не було жодних доказів різниці в ризику ЗНВ між 8 жінками з гіпотиреозом і 325 жінками з еутиреозом (ВШ 7,6; 95% ДІ 0,92-62) (Rao et al., 2008, van den Boogaard et al., 2011).

Три дослідження вивчали можливий зв'язок між СКГ і ЗНВ. У когортному дослідженні Bernardi та його колег у 19% із 286 жінок зі ЗНВ ( $\geq 2$  втрат вагітності у терміні  $<10$  тижнів) спостерігався СКГ, тобто рівень ТТГ  $>2,5$  мМО/л з нормальним рівнем вільного тироксину або індексом вільного тироксину. Вони виявили аналогічне кумулятивне живонародження у жінок з СКГ та у еутиреоїдних жінок (27/39 (69%) проти 104/141 (74%)) (Bernardi et al., 2013). Подібні результати були отримані van Dijk та його колегами, які виявили СКГ лише у 2,4% із 848 жінок зі ЗНВ і не виявили відмінностей у живонародженні чи частоті викиднів між жінками з СКГ і жінками з еутиреозом (van Dijk et al., 2016). У третьому дослідженні СКГ був виявлений у 27% зі 100 вагітних жінок зі ЗНВ в анамнезі, що було аналогічно поширеності в контрольній групі за участю 100 вагітних без викиднів в анамнезі (24%). У групі ЗНВ частота СКГ була значно вищою в групі з позитивними АТПО порівняно з групою з негативними АТПО (52% проти 16%). Не було різниці в поширеності викиднів або у акушерських результатах між групою ЗНВ і контрольною групою, незалежно від статусу АТПО (Lata et al., 2013).

#### **Ізольована гіпотироксинемія.**

Ізольована гіпотироксинемія визначається як нормальна концентрація ТТГ у жінок у поєднанні з концентрацією вільного Т<sub>4</sub> у нижньому 5-му або 10-му процентилі референтного діапазону (Stagnaro-Green et al., 2011). Ізольована гіпотироксинемія (низький вільний Т<sub>4</sub>) під час вагітності була пов'язана з підвищеним ризиком акушерських ускладнень і нейрокогнітивних порушень у дитини, хоча інші дослідження не повідомляли про таку асоціацію. (Lazarus et al., 2014). Мета-аналіз

виявив зв'язок ізольованої гіпотироксинемії з відшаруванням плаценти, але не з викиднями (Chan and Boelaert, 2015).

### Аутоантитіла щитовидної залози.

У жінок зі ЗНВ в основному вивчають АТПО, і вони виявилися більш актуальними, ніж інші антитіла проти щитовидної залози (Marai et al., 2004).

Поширеність АТПО становить 8-14% у жінок репродуктивного віку. АТПО сприяють гіпотиреозу, але більшість жінок, які мають АТПО, є еутиреоїдними.

Зв'язок між АТПО і ЗНВ було виявлено в мета-аналізі 13 досліджень (3 когортних, 10 дослідженнях типу випадок-контроль). Ймовірність викидня з тиреоїдними аутоантитілами була збільшена у жінок зі ЗНВ (ВШ 4,22; 95% ДІ 0,97-18,44; 3 дослідження;  $n=221$ ). Рецензенти відзначили наявність неоясненої неоднорідності в аналізі ( $I^2=75\%$ ). Крім того, вони виявили збільшення ймовірності викидня у жінок зі ЗНВ з тиреоїдними аутоантитілами, але з еутиреозом (ВШ 1,86; 95% ДІ 1,18-2,94; 10 досліджень;  $n=2753$ ) (Thangaratinam et al., 2011). На основі подібних досліджень інший огляд також повідомив про зв'язок між тиреоїдними антитілами та підвищеним ризиком ЗНВ (ВШ 2,3; 95% ДІ 1,5-3,5) (van den Boogaard, et al., 2011).

Дослідження типу випадок-контроль виявило аутоантитіла до щитовидної залози: антитіла до тиреоглобуліну (ТГ), АТПО або антитіла до рецептора ТТГ у 28,75% із 160 жінок зі ЗНВ та у 13% із 100 жінок контрольної групи. Не було різниці в поширеності або у титрах аутоантитіл до щитовидної залози у жінок з двома викиднями порівняно з пацієнтками, у яких було три або більше викиднів. Серед групи пацієнтів зі ЗНВ 91,3% жінок, позитивних на аутоантитіла до щитовидної залози, також були позитивними і на інші аутоантитіла (переважно антинуклеарні антитіла – ANA), порівняно з лише 53,1% жінок зі ЗНВ без аутоантитіл до щитовидної залози. Більшість жінок, які взяли участь у дослідженні, мали еутиреоз (96,3% жінок зі ЗНВ і 93% контрольної групи) (Ticconi et al., 2011).

Підсумовуючи, було виявлено чітку асоціацію між аутоантитілами щитовидної залози та ЗНВ.

### Рекомендації

|                                                                                                            |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Скринінг антитіл до щитовидної залози (антитіла до ТГ і АТПО) рекомендовано жінкам з повторними викиднями. | Сильна<br>⊕⊕⊕■ |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|

|                                                                                                            |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Аномальні рівні ТТГ повинні супроводжуватися тестуванням на Т <sub>4</sub> у жінок з повторними викиднями. | Сильна<br>⊕⊕⊕■ |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|

### Обґрунтування

|                                | Асоціація               | Фактор внеску                 | Прогноз                      | Лікування                |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| <b>Гіпотиреоз</b>              | Лише спорадичні викидні | Лише для спорадичних викиднів | Так                          | Доповнення левотироксину |
| <b>Субклінічний гіпотиреоз</b> | Так                     | Так                           | Поки що немає чіткого ефекту | Невідомо, чи ефективне   |
| <b>Гіпертиреоз</b>             | Немає                   | Ні                            | Поки що немає чіткого ефекту | Так:<br>Пропілтіоурацил  |

|                | Асоціація | Фактор внеску                                  | Прогноз | Лікування                            |
|----------------|-----------|------------------------------------------------|---------|--------------------------------------|
| АТПО           | Так       | Так                                            | Так     | Необхідні дослідження щодо лікування |
| Антитіла до ТГ | Ні*       | Переважаю<br>виявлено в<br>поєднанні з<br>АТПО | Так     | Необхідні дослідження щодо лікування |

Примітка.

\* На підставі доказів, наведених у цьому керівництві, асоціація не була виявлена.

На підставі високої поширеності субклінічного гіпотиреозу та аутоімунної патології щитовидної залози у жінок з повторними викиднями і потенціалом варіантів лікування рекомендується тестування.

**Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва лікарського засобу левотироксин – левотироксин натрію.

### **RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023**

#### **Імунні фактори**

| Рекомендація                                                                                                                                                            | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Жінкам зі ЗНВ не потрібно рутинно пропонувати імунологічний скринінг (наприклад, аналіз на HLA, цитокіни та природні клітини-кілери) поза межами наукового дослідження. | 2-             | C            | Недостатньо послідовного зв'язку між різними імунологічними пробами та ЗНВ. |

#### **Інфекційні фактори**

| Рекомендація                                                                                          | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Жінкам зі ЗНВ не потрібно рутинно пропонувати інфекційний скринінг поза межами наукового дослідження. | 2-             | C            | Недостатньо послідовного зв'язку між тестуванням на інфекції, пов'язаним лікуванням та ЗНВ. |

Багатоцентрове подвійне сліпе РКД PREMEVA проведено за участю 84 530 вагітних жінок, яких обстежували на бактеріальний вагіноз. Систематичний скринінг та подальше лікування бактеріального вагінозу у жінок із вагітністю низького ризику не продемонстрували доказів зниження ризику викидня на пізньому терміні або спонтанних передчасних пологів.<sup>152</sup>[Рівень доказів 2–]

Проспективні обсерваційні дослідження демонструють більшу кількість подальших викиднів у жінок зі ЗНВ та нелікованим хронічним ендометритом порівняно з жінками з відсутністю ендометриту або вилікованим ендометритом,<sup>153,154</sup> однак відсутні проспективні РКД. [Рівень доказів 2–]

### Чоловічі фактори

| Рекомендація                                                                                                | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Парам зі ЗНВ не слід рутинно рекомендувати аналіз ДНК сперматозоїдів поза контекстом наукового дослідження. | 4              | D            | Не дивлячись на можливий зв'язок між фрагментацією ДНК сперматозоїдів та викиднем, відсутні проспективні дослідження, які б продемонстрували покращення результатів при втручанні. |

Не зважаючи на зв'язок між фрагментацією ДНК сперматозоїдів та викиднем, недостатньо проспективних досліджень щодо відповідних втручань у пар зі ЗНВ. Однак детальний анамнез партнера для визначення факторів ризику поганої якості сперми та аналіз фрагментації ДНК сперматозоїдів у контексті відповідного дослідження може допомогти з'ясувати, чи є ця інформація корисною для консультування пацієнтів та для лікування.<sup>155,156</sup> [Рівень доказів 4]

***Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022).***

### Ідіопатичне ЗНВ

Діагноз ідіопатичного ЗНВ встановлюється у випадку наявних критеріїв ЗНВ після виключення генетичних, анатомічних, ендокринних причин та встановлених імунних і гемостатичних факторів. Відсоток жінок з ідіопатичним ЗНВ серед загальної популяції жінок з ЗНВ високий і коливається від 50 до 75%.<sup>3</sup>

### Діагностика ідіопатичного ЗНВ

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-9.E47

##### Експертний консенсус

##### Рівень консенсусу +++

Термін «ідіопатичне ЗНВ» слід використовувати лише в тому випадку, якщо діагностичні дослідження, проведені відповідно до відповідних рекомендацій, не змогли знайти причину ЗНВ.

### ***RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023***

### **ЛІКУВАННЯ ПРИ ЗВИЧНОМУ НЕВИНОШУВАННІ У ПЕРШОМУ ТА ДРУГОМУ ТРИМЕСТРІ ?**

#### Зміни способу життя

| Рекомендація                                                                                                                                                            | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Жінкам зі ЗНВ необхідно рекомендувати підтримувати ІМТ в межах 19-25 кг/м <sup>2</sup> , кинути курити, обмежити вживання алкоголю та кофеїну до менше ніж 200 мг/добу. | 2-             | D            | Обсерваційні дослідження демонструють, що модифікація способу життя пов'язана з покращенням результатів. |

Мета-аналіз проспективно зібраних даних про ЗНВ продемонстрував зв'язок між ІМТ та подальшим викиднем.<sup>31,157</sup> Дослідження спонтанних викиднів продемонструвало зв'язок з курінням,<sup>25,158</sup> вживанням алкоголю<sup>26,159</sup> та кофеїну.<sup>27,160,161</sup>

Ці результати можна екстраполювати на популяції жінок та осіб зі ЗНВ. [Рівень доказів 2–]

Відсутні дослідження щодо оцінки споживання з їжею певних продуктів, антиоксидантів, вітамінів, добавок та інших речовин у популяції зі ЗНВ. Загалом, враховуючи обмежені дані про пари зі ЗНВ, слід рекомендувати діету, подібну до тієї, що рекомендована для будь-якої пари, яка намагається завагітніти.<sup>162</sup> [Рівень доказів 2–]

### Тромбофілії

#### Набуті тромбофілії

| Рекомендація                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аспірин та гепарин (нефракціонований гепарин [НФГ] або НМГ) необхідно рекомендувати жінкам з АФС (наприклад, 75 мг аспірину п/о та 40 мг еноксапарину п/ш після отримання позитивного результату тесту на вагітність принаймні до 34-го тижня вагітності). Клініцисти та жінки повинні знати, що лікування гепарином, особливо НФГ, несе певні ризики. | 1+             | В            | Мета-аналізи продемонстрували, що лікування АФС аспірином та гепарином має суттєву користь.        |
| Аспірин та/або гепарин не слід призначати жінкам зі ЗНВ невідомої етіології.                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1+             | В            | Мета-аналізи продемонстрували, що вони не покращують результати та пов'язані з небажаними явищами. |

Високоякісний мета-аналіз РКД оцінював наслідки вагітності у жінок зі ЗНВ та АФС, які отримували аспірин, кортикостероїди, в/в імуноглобулін та гепарин. Єдиним варіантом лікування або комбінованого лікування, що призвели до суттєвого збільшення рівня живонародження, був аспірин з введенням НФГ.<sup>163</sup> Це комбіноване лікування суттєво зменшило кількість викиднів на 54% (аспірин плюс НФГ та лише аспірин; ВР 0,46, 95% ДІ 0,29-0,71). Два подальші мета-аналізи продемонстрували подібне зниження частоти ЗНВ у групі аспірину та НФГ (ВР 0,26, 95% ДІ 0,14-0,48).<sup>164</sup> Мета-аналіз не продемонстрував суттєвого зменшення кількості викиднів у групі аспірину плюс НМГ, але наголосив на необхідності подальшого дослідження. Мета-аналіз байєсової мережі 2015 року також підтвердив ці результати.<sup>165</sup> [Рівень доказів 1+]

Однак, у 2 проспективних дослідженнях та 1 РКД не спостерігалось різниці щодо ефективності та безпеки НФГ та НМГ у комбінації з аспірином у лікуванні жінок зі ЗНВ, пов'язаним з aPL.<sup>166,167</sup> Крім того, мета-аналіз 2020 року продемонстрував покращення показника живонародження як з НФГ, так і з НМГ у комбінації з аспірином.<sup>168</sup> [Рівень доказів 1+]

У мета-аналізі РКД щодо аспірину у низьких дозах для профілактики прееклампсії під час вагітності не спостерігалось несприятливих наслідків для плода.<sup>169</sup> Гепарин не проникає крізь плаценту, а тому не спричиняє кровотечі у плода або тератогенності.<sup>170</sup> Однак НФГ може бути пов'язаним з ускладненнями у матері, включаючи кровотечу, реакції гіперчутливості та гепарин-індуковану тромбоцитопенію, а при тривалому застосуванні – остеопенію та перелом хребта. Однак, 2 проспективні дослідження

продемонстрували, що втрата мінеральної щільності кісткової тканини на рівні поперекового відділу хребта пов'язана з тривалою терапією гепарином у низьких дозах, подібна до тієї, що часто спостерігається під час вагітності.<sup>171,172</sup> [Рівень доказів 1+]

НМГ є такими ж безпечними, як і НФГ, з можливими перевагами під час вагітності, оскільки НМГ є причиною меншої кількості випадків гепарин-індукованої тромбоцитопенії, їх можна вводити один раз на добу, та ці препарати пов'язані з нижчим ризиком гепарин-індукованого остеопорозу.<sup>173</sup> [Рівень доказів 1+]

Вагітності, пов'язані з АФС, що лікуються аспірином та гепарином, є вагітностями високого ризику протягом 3-х триместрів.<sup>174,175</sup> [Рівень доказів 1+]

Слід зазначити, що мета-аналіз продемонстрував, що аспірин та/або НМГ не підвищують рівень живонародження у жінок зі ЗНВ невідомої етіології та можуть призводити до небажаних явищ, тому їх не слід рекомендувати.<sup>176</sup> [Рівень доказів 1+]

### Вроджені тромбофілії

| Рекомендація                                                                                                                                                                                                                                                                        | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Відсутні докази рутинного лікування жінок із мутацією фактора V Лейден, дефіцитом протеїну S та мутацією в гені протромбіну для зменшення частоти ЗНВ або викиднів у другому триместрі.                                                                                             | 2-             | C            | Мета-аналіз у підгрупах РКД не демонструє стійкої користі від лікування жінок із вродженою тромбофілією, однак підгрупи були недостатніми для однозначних висновків. |
| Рішення про лікування жінок зі ЗНВ або викиднем у другому триместрі приймається індивідуально та обговорюється з жінкою, враховуючи додаткові фактори ризику, такі як ризик тромбозу у матері (як описано у керівництві RCOG № 37a) або ознаки попереднього плацентарного тромбозу. | 3              | D            | Лікування можна розглядати з урахуванням зв'язку тромбофілії з тромботичними явищами.                                                                                |

Профілактику тромбозів необхідно розглядати у жінок з вродженими тромбофіліями з урахуванням ризику тромбозу.<sup>177</sup> Потрібні додаткові проспективні дані, щоб визначити, чи вплине це на ризик викидня та для яких типів, включаючи гетерозиготні та гомозиготні стани. [Рівень доказів 4]

Мета-аналіз за участю жінок зі ЗНВ, що об'єднував жінок з тромбофілією та без неї, не продемонстрував суттєвого покращення результатів лікування порушень репродуктивної системи у разі застосуванні аспірину та/або гепарину порівняно з плацебо.<sup>176</sup> На жаль, не дивлячись на те, що дослідники планували порівняти групи з наявністю та відсутністю тромбофілії, через відсутність даних такий аналіз був неможливий. Це означає, що група жінок з тромбофілією є недостатньою для цих аналізів. [Рівень доказів 2–]

Одне проспективне РКД продемонструвало ефективність НМГ у лікуванні жінок з наявністю в анамнезі 1 викидня на пізньому терміні після 10-го тижня вагітності, у яких спостерігались мутація фактора V Лейден, мутація в гені протромбіну або дефіцит протеїну S. Рівень живонародження у жінок, які отримували еноксапарин, становив 86% порівняно з 29% у жінок, які отримували лише аспірин у низьких дозах (ВШ 15,5,

95% ДІ 7-34).<sup>178</sup> У подальшому РКД аналіз у підгрупах жінок зі ЗНВ з тромбофілією та без неї не продемонстрував суттєвої різниці у рівні живонародження при порівнянні еноксапарину окремо, комбінації еноксапарину/аспірину та лише аспірину.<sup>179</sup> [Рівень доказів 2–]

Через відсутність даних можна розглянути профілактику тромбозів у жінок із мутацією фактора V Лейден, дефіцитом протеїну S та мутацією в гені протромбіну G20210A за наявності факторів ризику тромбозу (відповідно до настанови RCOG № 37a під назвою «Зниження ризику венозної тромбоемболії під час вагітності та після пологів») та/або наявності в анамнезі викидня у другому триместрі, особливо з ознаками тромботичних уражень плаценти.<sup>180,181</sup> Дані щодо діагностики та втручання необхідно зібрати для проведення перевірки або дослідження. [Рівень доказів 3]

### ***ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022.***

#### **Лікування жінок зі ЗНВ та спадковою тромбофілією**

##### **Докази**

##### **Антикоагулянти.**

Систематичний огляд повідомив про відсутність користі від НМГ для запобігання втраті вагітності у жінок зі спадковою тромбофілією та попередньою пізньою ( $\geq 10$  тижнів) втратою вагітності (попередні викидні з НМГ проти відсутності НМГ: ВР 0,81; 95% ДІ 0,38-1,72; 5 РКД; n=308) або ранньою повторною ( $< 10$  тижнів) втратою вагітності (повторні викидні з НМГ проти відсутності НМГ: ВР 0,97; 95% ДІ 0,80-1,19; 2 РКД; n=66) (Skeith et al., 2016).

Кокранівський огляд лікування антикоагулянтами жінок з повторними викиднями зі спадковою тромбофілією або без неї об'єднав дев'ять РКД, включаючи 1 228 жінок. Рецензенти повідомили про відсутність значного ефекту лікування (аспірин, НМГ, НМГ + аспірин) порівняно з плацебо. Коефіцієнт ризику живонародження становив 0,94 (95% ДІ 0,80-1,11; n=256) при порівнянні аспірину з плацебо, 1,23 (95% ДІ 0,84-1,81; n=453; включені дослідження з високим ризиком відхилення) для НМГ порівняно з відсутністю лікування та 1,01 (95% ДІ 0,87-1,16; n=322) для НМГ і аспірину порівняно з відсутністю лікування. При порівнянні НМГ з аспірином коефіцієнт ризику щодо живонародження становив 1,08 (95% ДІ 0,93-1,26; n=239), у порівнянні НМГ і аспірину проти лише аспірину він становив 1,11 (95% ДІ 0,94-1,30; n=327) (de Jong et. in., 2014).

##### **Внутрішньовенні (в/в) імуноглобуліни.**

Жодних досліджень щодо лікування в/в імуноглобулінами спадкової тромбофілії при ЗНВ не було виявлено.

##### **Фолієва кислота та вітаміни.**

Більшість досліджень щодо лікування фолієвою кислотою та вітамінами були зосереджені на жінках зі ЗНВ та мутацією в гені MTHFR та/або гіпергомоцистеїнемією. Одне дослідження показало, що лікування L-метилфолатом, вітаміном B<sub>6</sub> і вітаміном B<sub>12</sub> може знизити рівень гомоцистеїну і навіть нормалізувати його у 76% пацієнток. Однак вплив на наступну вагітність не обговорювався (Glueck et al., 2015).

Інше дослідження показало, що 22 з 25 жінок зі ЗНВ завагітніли після нормалізації рівня гомоцистеїну; 20 вагітностей закінчилися живонародженням, з них чотири вагітності завершилися передчасними пологами і дві – ускладнилися нетяжкою

затримкою росту плода. Про жодні вади розвитку, кровотечі у матері або тромбоемболічні ускладнення не повідомлялося.

**Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва лікарського засобу вітамін B6 – піридоксин, L-метилфолат не зареєстрований в Україні, як лікарський засіб.

### Рекомендація

Для жінок зі спадковою тромбофілією та ЗНВ в анамнезі ми пропонуємо не використовувати антитромботичну профілактику, якщо це не в контексті наукового дослідження або показань для профілактики венозної тромбоемболії.

Умовна  
⊕⊕■

### RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023

| Генетичні фактори<br>Рекомендація                                                                                                                                                              | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Варіанти лікування для пар із хромосомними перебудовами включають: спробу завагітніти природним шляхом, генетичне тестування на структурні хромосомні перебудови (PGT-SR) або донорство гамет. | 2-             | C            | Рівні живонародження подібні після природного зачаття та ПГД, тому ПГД не потрібно рутинно рекомендувати у цьому випадку.                                                |
| Наразі недостатньо даних для підтвердження рутинного застосування PGT-A у пар зі ЗНВ невідомої етіології, тоді як лікування може нести значні збитки та потенційний ризик.                     | 2-             | C            | Обсерваційні дослідження наразі не продемонстрували покращення результатів як щодо рівня живонародження, так і щодо часу до настання вагітності. Терміново потрібні РКД. |

Репродуктивні опції для пар з хромосомними перебудовами включають планування подальшої природної вагітності, застосування допоміжних репродуктивних технологій з PGT-SR, раніше відомим як передімплантаційна генетична діагностика (ПГД), або донорство гамет.

Підвищується інтерес до допоміжних репродуктивних технологій (ЕКЗ/введення сперматозоїда в цитоплазму яйцеклітини (ICSI) у комбінації з PGT-SR з метою відбору ембріонів, на які не вплинула хромосомна перебудова у батька, та продовження пересадки ембріонів. Ретроспективне дослідження за участю 89 пар, після генетичного консультування (з яких 52 вирішили спробувати завагітніти природним шляхом, а 37 вирішили пройти ЕКЗ/ICSI та ПГД), продемонструвало однакові кумулятивні показники живонародження (67,6% та 65,4% відповідно) у 2 групах. Час до настання вагітності був подібним в обох групах, однак повідомлялось про зменшення кількості викиднів при ПГД та, як правило, про значний фінансовий тягар у розмірі 7 956 доларів США на пацієнтку.<sup>182</sup> [Рівень доказів 2–]

У систематичному огляді пацієнтів, які не є членами РКД, повідомлялось про подібні рівні живонародження, показники часу до зачаття та навіть кількість викиднів між групами природного зачаття та PGT-SR.<sup>183</sup> [Рівень доказів 2–]

Передімплантаційне генетичне тестування на анеуплоїдію (PGT-A), раніше відоме, як передімплантаційний генетичний скринінг, у комбінації з ЕКЗ/ICSI також є варіантом лікування для жінок зі ЗНВ невідомої етіології. Подібно до PGT-SR при хромосомних перебудовах у батька, виявлення та пересадка генетично нормальних ембріонів може збільшити показник живонародження.

Систематичний огляд пацієнтів, які не є учасниками РКД, продемонстрував, що показники живонародження були подібними у групах очікувального ведення та групах PGT-A, з тенденцією до зменшення кількості викиднів в останніх групах. Однак, слід зазначити, що в усіх дослідженнях проводили біопсію ембріона на 3 день розвитку.<sup>184</sup> [Рівень доказів 2–]

Намір провести ретроспективний аналіз за участю 112 пар, які обрали PGT-A, та 188 пар, які обрали очікувальне ведення, показав, що кількість вагітностей, кількість викиднів та показник живонародження у 2-х групах однакові. Середній час до настання вагітності становив 6,5 місяців у групі PGT-A та 3,0 місяці у групі очікувального ведення. Хоча дослідження є ретроспективним нерандомізованим, біопсію ембріона проводили на 5-й день розвитку, що краще відображає стандартну практику сьогодні.<sup>185</sup> [Рівень доказів 2–]

Загалом, наразі пари повинні знати про ризик та значну вартість PGT-SR та PGT-A, а також про відсутність доказів щодо будь-якого покращення результатів лікування розладів репродуктивної системи; див. веб-сайт Управління із запліднення та ембріології людини Великої Британії для ознайомлення з актуальними оновленнями ([www.hfea.gov.uk](http://www.hfea.gov.uk)).

### Анатомічні фактори

#### *Вроджені аномалії розвитку матки*

| Рекомендація                                                                                                                                                              | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Жінкам зі ЗНВ у першому або другому триместрі можна рекомендувати резекцію внутрішньоматкової перегородки, бажано в рамках відповідного аудиту або наукового дослідження. | 2+             | C            | Не дивлячись на відсутність РКД за участю жінок зі ЗНВ, мета-аналіз обсерваційних досліджень продемонстрував, що це лікування має суттєву користь. |

Відсутні опубліковані РКД щодо оцінки ефективності та можливих ускладнень гістероскопічної резекції перегородки матки за участю жінок зі ЗНВ. Однак існує одне РКД щодо ефекту резекції перегородки матки у жінок з наявністю в анамнезі безпліддя, невиношування вагітності або передчасних пологів. Слід зазначити, що початкове схвалення Етичного комітету включало лише жінок зі ЗНВ (що було визначено в дослідженні як 2 або більше викиднів), але під час дослідження критерії відповідності були розширені з метою включення жінок з наявністю в анамнезі безпліддя, 1 викидня або передчасних пологів. Дослідження продемонструвало, що гістероскопічна резекція перегородки матки не покращує результати лікування розладів репродуктивної системи у жінок із перегородкою матки.<sup>186</sup>

Незважаючи на те, що це перше подібне ефективне РКД, було встановлено певні обмеження. Сюди входять розширені критерії включення та невелика кількість включених учасниць (n=80), незважаючи на велику тривалість дослідження (майже 8 років) та численні дослідницькі центри (10 центрів).<sup>187</sup> Це може передбачати

труднощі з включенням пацієнток до такого дослідження, оскільки інше РКД, в якому розглядалась ця тема, було передчасно зупинено через поганий набір після включення лише 6 пацієнток (ISRCTN2896).<sup>188</sup>

Розглядаючи систематичні огляди та мета-аналіз обсерваційних досліджень, виявили, що остання публікація у 2023 році, включаючи 27 досліджень та 1 506 пацієнток, продемонструвала, що гістероскопічна резекція перегородки матки була пов'язана з підвищенням показника живонародження (ВР 1,77, 95% ДІ 1,26-2,49), зменшенням кількості викиднів (ВР 0,36, 95% ДІ 0,20-0,66) та зниженням частоти передчасних пологів (ВР 0,15, 95% ДІ 0,04-0,53).<sup>189</sup> [Рівень доказів 2+]

Потрібні подальші проспективні РКД для встановлення ролі гістероскопічної резекції у жінок зі ЗНВ. Це ускладнюється не лише можливим складнощами з набором пацієнток, але й тим фактом, що необхідно визначити ступінь вдавнення дна матки, що фактично становить перегородку. Тому наразі центрам, що проводять резекцію внутрішньоматкової перегородки, рекомендується робити це в рамках відповідного аудиту або наукового дослідження.

### Набуті аномалії розвитку матки

| Рекомендація                                                                                                                                                                                                    | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|---------------------------------------------------|
| Недостатньо доказів для лікування набутих аномалій розвитку матки, пов'язаних зі ЗНВ; консультування та вибір між очікувальним веденням та хірургічним втручанням повинні проводитись на індивідуальній основі. | 3              | D            | Недостатньо досліджень щодо відповідних втручань. |

Існує обмежена кількість доказів, як щодо зв'язку, так і щодо лікування набутих аномалій розвитку матки у жінок зі ЗНВ. Дані одного ретроспективного аналізу у популяції зі ЗНВ без контрольної групи вказують на потенційну користь від резекції субмукозної міоми матки.<sup>70</sup> [Рівень доказів 3]

Однак, екстрапольовані дані Кокранівського огляду за участю жінок, яким проводили гістероскопічну міомектомію перед застосуванням ДРТ, не продемонстрували суттєвого зменшення кількості викиднів порівняно з очікувальним веденням (ВШ 1,54, 95% ДІ 0,47-5,00; P=0,47, 94 жінки; дуже низька якість доказів).<sup>190</sup> [Рівень доказів 3]

Тому терміново потрібні більш проспективні дослідження.

### Істміко-цервікальна недостатність

Лікування підозри на цервікальну недостатність описано у настанові Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги NICE [NG25]<sup>191</sup> під назвою «Передчасні пологи та розродження».

**Коментар робочої групи:** робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію, щодо серкляжу.

Серкляж ш/м є ефективним втручанням у пацієнток з діагностованою ІЦН.[6] Процедура зазвичай виконується за допомогою вагінального доступу, причому методики McDonald[7] або Shirodkar[8] є найбільш часто використовуваними.

Трансвагінальний серкляж (McDonald) — трансвагінальний кисетний шов, накладений на з'єднання цервікального перешийка, без мобілізації сечового міхура.[6]

*Високий трансвагінальний серкляж, що потребує мобілізації сечового міхура (включаючи Shirodkar) — трансвагінальний кисетний шов, накладений після мобілізації сечового міхура, щоб забезпечити введення вище рівня кардинальних зв'язок. [7]*

*Трансабдомінальний серкляж — шов, який виконується шляхом лапаротомії або лапароскопії, накладаючи шов на цервікоістмічне з'єднання. [8]*

*Трансабдомінальний серкляж показаний, коли трансвагінальний серкляж надзвичайно важко встановити з анатомічних причин (наприклад, трахелектомія, повторні процедури LEEP (петлева електрохірургічна процедура висічення), вроджена надзвичайно коротка ш/м) або якщо трансвагінальний серкляж в анамнезі невдалий, що визначається як попереднє розміщення серкляжу за даними анамнезу чи УЗД та подальше одноплідне народження до 28 тижнів вагітності. Як лапароскопічний, так і лапаротомічний доступ при трансабдомінальному серкляжі мають високі показники успіху, що забезпечує однакові результати вагітності.*

### Ендокринні фактори

| Рекомендація                                                                                                                                                                                                                            | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Призначення тироксину рутинно не рекомендовано для жінок з еутиреозом та АТПО, в анамнезі яких є викидні.                                                                                                                               | 1–             | A            | Дослідження TABLET, у якому жінки з еутиреозом та АТПО, наявністю викиднів в анамнезі були рандомізовані до групи використання тироксину або плацебо, не продемонструвало різниці у показниках живонародження. Було недостатньо даних для проведення аналізу у підгрупах за участю жінок зі ЗНВ, але у поточному дослідженні T4-Lite (РКД) розглядатиметься ця група. |
| Призначення тироксину можна рекомендувати жінкам із помірним СКГ (ТТГ більше 4 мМО/л), але рутинно не рекомендовано жінкам з легким СКГ (ТТГ більше 2,5 мМО/л), незалежно від статусу АТПО.                                             | 2+             | B            | Відповідно до огляду когортних досліджень та висновків, зроблених у науковій статті RCOG.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Регулярне вимірювання рівня ТТГ з 7-9-го тижня вагітності рекомендовано у разі АТПО та/або СКГ.                                                                                                                                         | 4              | D            | Відповідно до огляду когортних досліджень та висновків, зроблених у науковій статті RCOG № 70.                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Жінкам зі ЗНВ, у яких спостерігаються кровотечі на ранніх термінах вагітності, можна рекомендувати прогестаген (наприклад, 400 мг мікронізованого вагінального прогестерону двічі на добу під час кровотечі до 16-го тижня вагітності). | 1–             | B            | У дослідженні PRISM не спостерігалось суттєвої різниці у показниках живонародження у жінок, які мали кровотечу на ранніх термінах вагітності та отримували прогестерон; однак в аналізі у підгрупах жінок зі ЗНВ спостерігалось суттєве                                                                                                                               |

| Рекомендація                                                                                               | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                            |                |              | покращення рівня живонародження.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Рутинне призначення необхідно з обережністю рекомендувати жінкам без симптомів зі ЗНВ невідомої етіології. | <b>1–</b>      | <b>B</b>     | Мета-аналізи продемонстрували потенційну користь від прогестагену. Однак, при рутинному застосуванні жінкам зі ЗНВ невідомої етіології недостатньо очевидної користі, та залишається невизначеність щодо оптимального лікарського засобу, способу, часу введення та дози. Дослідження PROMISE, наразі найбільше багатоцентрове РКД, що мало сильні докази та дуже низький ризик систематичної помилки, продемонструвало, що рутинні добавки прогестерону не покращують результат. |

Дослідження TABLET, що було подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням щодо порівняння рівнів живонародження у жінок з нормальною функцією щитовидної залози з АТПО та з наявністю в анамнезі викидня, які отримували левотироксин та плацебо, не продемонструвало різниці у 2 групах, включаючи аналіз у підгрупах за участю жінок зі ЗНВ. Однак було недостатньо даних на підтримку аналізу у підгрупах за участю жінок зі ЗНВ, АТПО та СКГ.<sup>192</sup> Однак дослідження T4-LIFE може пролити світло на це питання.<sup>193</sup> [Рівень доказів 1–]

У контексті СКГ, для жінок з високим ризиком (включаючи жінок з наявністю в анамнезі викиднів), Американська тиреоїдологічна асоціація дає сильну рекомендацію щодо застосування тироксину у випадку ТТГ більше 4 мМО/л та аутоімунним тиреоїдитом, слабку рекомендацію для тироксину з ТТГ більше 2,5 мМО/л та аутоімунним тиреоїдитом, та слабку рекомендацію щодо застосування тироксину у разі ТТГ більше 4 мМО/л без аутоімунного тиреоїдиту.<sup>150,151</sup> Це узгоджується з результатами мета-аналізу.<sup>76</sup> [Рівень доказів 2++]

Однак, з урахуванням досліджень у популяції зі ЗНВ, когортне дослідження Bernardi та співавт. (2013) за участю жінок з 2 або більшою кількістю викиднів не продемонструвало статистично значущої різниці в подальшому рівні живонародження, порівнюючи жінок з СКГ та жінок з нормальною функцією щитовидної залози, або жінок, які отримували та не отримували лікування СКГ. Інше обсерваційне дослідження продемонструвало, що кількість викиднів подібна у жінок з гіпотиреозом та жінок з еутиреозом та АТПО, які отримували тироксин.<sup>194</sup> [Рівень доказів 2–]

Оцінюючи наразі доступні дані, у науковій статті RCOG № 70 під назвою «Субклінічний гіпотиреоз та антитиреоїдні аутоантитіла у жінок з безпліддям або звичним невиношуванням вагітності» було зроблено висновок про наявність доказів низької якості на підтримку лікування жінок із помірним СКГ (ТТГ більше 4,0 мМО/л), але недостатньо доказів на підтримку лікування легкого СКГ (ТТГ більше 2,5 мМО/л). Також рекомендується вимірювати рівень ТТГ на 7-9-му тижні вагітності та проводити регулярні дослідження функції щитовидної залози до 34-го тижня вагітності. У разі еутиреозу та наявності АТПО рекомендується вимірювати рівень ТТГ на 7-9-му тижні

вагітності та в кожному подальшому триместрі через ризик прогресування до гіпотиреозу.<sup>149</sup>

Слід зазначити, що лікування прихованих ендокринних порушень (клінічний гіпотиреоз, тиреотоксикоз, цукровий діабет, гіперпролактинемія) у жінок зі ЗНВ необхідно проводити так само, як і до зачаття. [Рівень доказів 4]

***Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022).***

### **Порушення функції щитовидної залози**

Маніфестний гіпер- або гіпотиреоз необхідно діагностувати та лікувати, особливо якщо пацієнтка бажає завагітніти. Також слід досліджувати субклінічні порушення функції щитовидної залози, щоб можна було здійснити лікування можливого погіршення на ранніх термінах вагітності. Ґрунтуючись на поточних даних, неясно, чи може замісна гормональна терапія знизити ризик викидня.

### **Рекомендація на основі консенсусу 3-5.E25**

**Експертний консенсус**

**Рівень консенсусу +++**

Маніфестний гіпо- або гіпертиреоз необхідно лікувати до зачаття.

***ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022.***

### **Метформін/Інсулін**

#### **Докази**

Метформін є ефективним пероральним гіпоглікемічним засобом для лікування цукрового діабету 2 типу з низьким рівнем ризику та вважається безпечним і ефективним при гестаційному діабеті.

Кілька досліджень щодо метформіну показали, що він ефективний у покращенні результатів вагітності у жінок з СПКЯ або резистентністю до інсуліну. У пацієток із СПКЯ було виявлено, що метформін значно знижує частоту викиднів (Al-Biate, 2015, Jakubowicz et al., 2002, Khatib et al., 2006, Wang et al., 2011).

На підставі цих результатів можна припустити, що лікування метформіном підвищує ймовірність живонародження у жінок з СПКЯ та повторними втратами вагітності в анамнезі. Однак, немає жодних досліджень, присвячених жінкам зі ЗНВ та СПКЯ.

Одне з небагатьох досліджень щодо лікування метформіном жінок зі ЗНВ та дефектами метаболізму глюкози — невелике дослідження Zolghadri та його колег. Метформін або плацебо призначали жінкам зі ЗНВ і аномальним тестом толерантності до глюкози. Частота викиднів значно знизилася після терапії метформіном порівняно з плацебо у жінок без СПКЯ (15% проти 55%). Результати у жінок з СПКЯ та ЗНВ були незначними (малі групи) (Zolghadri et al., 2008).

Мета-аналіз щодо ризиків метформіну під час вагітності дійшов висновку, що вплив метформіну протягом першого триместру вагітності не підвищує ризик вроджених вад (Andrade, 2016).

### **Рекомендація**

Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати призначення метформіну під час вагітності для запобігання викидня у жінок зі ЗНВ і порушеннями метаболізму глюкози.

Умовна  
⊕■■■

### Обґрунтування

Непрямі докази можуть підтверджувати використання лікування метформіном для збільшення рівня живонародження у жінок з СПКЯ, але за відсутності будь-яких суттєвих досліджень у жінок зі ЗНВ та СПКЯ група розробників настанови вирішила, що метформін не рекомендується.

### *RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023*

Систематичний огляд та мета-аналіз 10 РКД за участю жінок зі ЗНВ невідомої етіології, які отримували прогестерон порівняно з плацебо або не отримували лікування, продемонстрували меншу кількість викиднів (ВР 0,72, 95% ДІ 0,53-0,97) та вищий рівень живонародження (ВР 1,07, 95% ДІ 1,02-1,15) відповідно. Не спостерігалось статистично значущої різниці в інших вторинних критеріях ефективності, включаючи передчасні пологи (ВР 1,09, 95% ДІ 0,71-1,66), смертність новонароджених (ВР 1,80, 95% ДІ 0,44-7,34) та аномалії розвитку статевих органів плода (ВР 1,68, 95% ДІ 0,22-12,62).<sup>195</sup> [Рівень доказів 1+]

Мета-аналіз Кокранівського огляду у 2018 році повідомив про зменшення кількості викиднів у жінок, які отримували прогестагени, порівняно з групою плацебо/контрольною групою (ВР 0,69, 95% ДІ 0,51-0,92, 11 досліджень, 2 359 жінок, середня якість доказів), при цьому аналіз у підгрупах демонструє більш виражений ефект у жінок з 3 або більшою кількістю викиднів порівняно з 2 або більшою кількістю викиднів.<sup>196</sup> Однак, цей аналіз було оновлено наступного року після РКД 2017 року Ismail та співавт. розглядали у журналі «Медицина материнства, плода та новонародженого» та було відкликано через занепокоєння щодо точності та надійності даних дослідження.<sup>197</sup> Оновлений мета-аналіз зазначив, що у жінок, які отримували прогестагени, може зменшитись кількість викиднів порівняно з групою плацебо/контрольною групою (ВР 0,73, 95% ДІ 0,54-1,00, 10 досліджень, 1 684 жінки, середня якість доказів), хоча слід зазначити, що в цьому випадку 95% ДІ наблизився до 1,00. Аналіз у підгрупах не продемонстрував суттєвої різниці між жінками з 3 або більшою кількістю викиднів та 2 або більшою кількістю викиднів.<sup>198</sup> [Рівень доказів 1+]

Слід з обережністю тлумачити результати цих мета-аналізів через різницю у РКД, включених до аналізів.<sup>199,200</sup> Наприклад, у дослідженні Kumar та співавт. жінок набирали із терміном вагітності біля 6,5 тижнів та рандомізували після підтвердження вагітності зі встановленою серцевою активністю плода до групи перорального дидрогестерону або плацебо. Отже, у контрольній групі здорових учасниць спостерігалась частота викиднів 3,5%, що відображає систематичну помилку відбору.<sup>200</sup> У дослідженні PROMISE було введено 400 мг мікронізованого вагінального прогестерону двічі на добу після отримання позитивного результату тесту на вагітність до 12-го тижня вагітності.<sup>201</sup> Суттєві різниці спостерігались у попередньому дослідженні, а не в останньому. [Рівень доказів 1+]

У дослідженні PRISM за участю жінок із загрозою викидня порівнювали застосування 400 мг мікронізованого вагінального прогестерону двічі на добу з плацебо під час кровотечі до 16-го тижня вагітності. Автори повідомили про відсутність суттєвої різниці у рівні живонародженості на терміні більше 34 тижнів (ВР 1,03, 95% ДІ 1,00-1,07; P=0,08). Однак, під час аналізу у підгрупах жінок зі ЗНВ спостерігалось значне покращення рівня живонародження (71,5% та 57,4%; ВР 1,28, 95% ДІ 1,08-1,51; P=0,007).<sup>202</sup> [Рівень доказів 1-]

Під час огляду та критичної оцінки досліджень PROMISE та PRISM було зроблено висновок, що жінки з наявністю в анамнезі викидня, які мали кровотечу на ранніх термінах вагітності, можуть отримати користь від прогестерону.<sup>19</sup> [Рівень доказів 1-]

Однак, поки що не зрозуміло, які лікарські форми, спосіб та час введення прогестерону можуть дати найкращі результати, та чи можуть ці фактори впливати на результати лікування жінок без симптомів зі ЗНВ невідомої етіології. Майбутні дослідження повинні бути спрямовані на вирішення цих питань та контроль за анеуплоїдними викиднями, оскільки цих викиднів неможливо уникнути за допомогою призначення прогестерону.

**Коментар робочої групи:** робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію щодо застосування прогестерону.[9]

|                                        | <b>Рекомендація</b>                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Якість доказів</b> | <b>Сила рекомендації</b> |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <b>Пероральний прийом прогестерону</b> | <i>Застосування перорального прогестерону під час вагітності можна розглянути, оскільки, здається, є певний сприятливий вплив на повторні викидні в першому триместрі</i>                                                                                     | ⊕⊕⊕                   | <b>Слабка</b>            |
|                                        | <i>Застосування перорального прогестерону до зачаття не рекомендуються для лікування повторного викидня в першому триместрі, оскільки немає опублікованих досліджень, що базуються на доказах.</i>                                                            | ⊕⊕⊕⊕                  | <b>Сильна</b>            |
|                                        | <i>Оскільки немає чітких доказів занепокоєння щодо безпеки або аномалій розвитку плода у разі використання пероральних добавок прогестерону під час вагітності, призначення їх на емпіричній основі або в рамках наукових досліджень не є протипоказаним.</i> | ⊕⊕                    | <b>Слабка</b>            |
|                                        | <i>Призначення добової дози 20 мг перорального прогестерону було б оптимальним, однак слід брати до уваги обмеження опублікованих досліджень і недостатню кількість досліджень у цьому відношенні.</i>                                                        | ⊕⊕                    | <b>Слабка</b>            |
| <b>Вагінальний</b>                     | <i>Застосування вагінального прогестерону під час вагітності не рекомендуються, оскільки немає позитивного впливу на повторний викидень у першому триместрі</i>                                                                                               | ⊕⊕⊕⊕                  | <b>Сильна</b>            |
|                                        | <i>Застосування вагінального прогестерону до зачаття не рекомендуються для лікування повторних викиднів у першому триместрі, оскільки немає опублікованих досліджень, що базуються на доказах.</i>                                                            | ⊕⊕⊕⊕                  | <b>Сильна</b>            |

|                                | <b>Рекомендація</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Якість доказів</b> | <b>Сила рекомендації</b> |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                                | <i>Оскільки немає чітких доказів занепокоєння щодо безпеки або аномалій розвитку плода у разі застосування вагінального прогестерону під час вагітності, призначення його на емпіричній основі або в рамках наукових досліджень не є протипоказаним.</i>                                                 | ⊕⊕                    | <b>Слабка</b>            |
|                                | <i>Якщо призначати вагінальний прогестерон на емпіричній основі або в рамках наукових досліджень, добова доза 400-800 мг буде оптимальною, однак слід брати до уваги обмеження опублікованих досліджень і недостатню кількість досліджень у цьому відношенні.</i>                                        | ⊕⊕                    | <b>Слабка</b>            |
| <b>Ін'єкційний прогестерон</b> | <i>Застосування ін'єкційного прогестерону під час вагітності не рекомендується, оскільки немає сприятливого впливу на повторний викидень у першому триместрі. На думку авторів, ін'єкційний прогестерон не може розглядатися в умовах з низькими ресурсами через вимоги щодо вартості та зберігання.</i> | ⊕⊕⊕⊕                  | <b>Сильна</b>            |
|                                | <i>Використання ін'єкційного прогестерону до зачаття не рекомендується для лікування повторного викидня в першому триместрі, оскільки немає опублікованих досліджень, що базуються на доказах.</i>                                                                                                       | ⊕⊕⊕⊕                  | <b>Сильна</b>            |
|                                | <i>Оскільки немає чітких доказів занепокоєння щодо безпеки або аномалій розвитку плода у разі застосування ін'єкційного прогестерону під час вагітності, призначення його на емпіричній основі або в рамках наукових досліджень не є протипоказаним.</i>                                                 | ⊕⊕                    | <b>Слабка</b>            |
|                                | <i>Оскільки немає опублікованих даних щодо оптимальної дози для застосування ін'єкційного прогестерону, жодна доза не рекомендована при призначенні на емпіричній основі або в рамках наукових досліджень.</i>                                                                                           | ⊕⊕                    | <b>Слабка</b>            |

### Імунні фактори

| <b>Рекомендація</b>                                                                                                                                                        | <b>Якість доказів</b> | <b>Сила доказів</b> | <b>Обґрунтування рекомендації</b>                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Імунотерапія (наприклад, імунізація батьківськими клітинами, лейкоцитами стороннього донора, мембранами трофобласта та в/в імуноглобулін) не рекомендується жінкам зі ЗНВ. | <b>1++</b>            | <b>B</b>            | Мета-аналізи не продемонстрували суттєвої користі від лікування. |

Кокранівський систематичний огляд та мета-аналіз продемонстрували, що різні форми імунотерапії, включаючи імунізацію батьківськими клітинами, лейкоцитами

сторонніх донорів, мембранами трофобласта та в/в імуноглобулін, у жінок зі ЗНВ невідомої етіології не мають суттєвого позитивного ефекту порівняно з плацебо щодо запобігання подальших викиднів.<sup>203</sup> Крім того, імунотерапія є високовартісною та може призводити до серйозних небажаних явищ, включаючи реакцію на переливання крові, анафілактичний шок та гепатит. Імунотерапію більше не слід рекомендувати жінкам зі ЗНВ невідомої етіології. [Рівень доказів 1++]

Відсутні опубліковані дані про застосування препаратів на основі фактора некрозу пухлин (TNF) для покращення наслідків вагітності у жінок зі ЗНВ. Крім того, препарати на основі TNF можуть призводити до серйозних станів, включаючи лімфому, гранулематозну хворобу, наприклад, туберкульоз, демієлінізуюче захворювання, хронічну серцеву недостатність та синдроми, подібні до системного червоного вовчака.<sup>204</sup>

Жінкам зі ЗНВ не слід рутинно рекомендувати імунотерапію поза межами офіційних наукових досліджень.

### Чоловічі фактори

| Рекомендація                                                   | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                        |
|----------------------------------------------------------------|----------------|--------------|---------------------------------------------------|
| Немає доказів, щоб рекомендувати лікування чоловічих факторів. | 3              | D            | Недостатньо досліджень щодо відповідних втручань. |

Наразі недостатньо досліджень щодо оцінки втручань, які можуть покращити результат лікування у пар зі ЗНВ, зокрема через зменшення фрагментації ДНК сперматозоїдів, що є причиною викидня. Такі втручання можуть включати зміну способу життя (наприклад, відмова від куріння, схуднення/фізичні вправи, зменшення впливу забруднюючих речовин), лікування інфекцій, контроль цукрового діабету, лікування варикоцеле, антиоксидантну терапію, відбір сперми тощо.<sup>132</sup> [Рівень доказів 3]

### Звичне невиношування невідомої етіології

#### Скретчінг ендометрію

| Рекомендація                                          | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------|----------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Скретчінг ендометрію не рекомендується жінкам зі ЗНВ. | 2++            | C            | Відсутні дослідження за участю жінок зі ЗНВ, але не спостерігалось переваг у зменшенні кількості викиднів у контексті безпліддя. |

Скретчінг або скаріфікація ендометрію були досліджені в контексті ЕКЗ/ICSI з припущенням, що це може покращити наслідки вагітності, хоча наразі РКД та мета-аналізи у цій групі пацієнток не зменшили кількість викиднів.<sup>205,206</sup> [Рівень доказів 2++]

Кокранівський огляд за участю жінок, у яких проводився скретчінг/скаріфікація ендометрію перед внутрішньоматковою інсемінацією або статевим актом, не виявив різниці у кількості викиднів на вагітність (ВР 0,73, 95% ДІ 0,38-1,39; 6 РКД, 174 учасника; значення  $I^2=0\%$ ).<sup>207</sup> [Рівень доказів 2++]

Відсутні докази щодо жінок зі ЗНВ, тому, екстраполюючи вищенаведені дані, скретчінг ендометрію не слід рекомендувати жінкам зі ЗНВ невідомої етіології.

## *The Queensland Clinical Guideline Early pregnancy loss, 2022*

### **Гемодинамічна нестабільність**

Жінки, які ймовірно вагітні, з нестабільністю гемодинаміки та вагінальною кровотечею та/або болем (біль у животі, діафрагмі або кінчику плеча) потребують невідкладного втручання. Слід запідозрити розрив ектопічної вагітності або неповний викидень з шоком або масивною кровотечею.

**Коментар робочої групи:** в Україні при ектопічній вагітності медична допомога надається відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 24 вересня 2022 року № 1730 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ектопічна вагітність»».

**Таблиця 20.** Гемодинамічна нестабільність

| Аспект                           | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ресусцитація<sup>13</sup></b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Розпочніть ресусцитацію, дотримуючись стандартних процедур невідкладної медичної допомоги</li> <li>– Встановіть в/в доступ (наприклад, два в/в катетера G16)</li> <li>– Виконайте термінове обстеження в дзеркалах і видаліть залишки продуктів зачаття з цервікального каналу та/або з піхви               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Може зупинити вагінальну кровотечу та відновити АТ</li> </ul> </li> <li>– Ввести постійний катетер для спорожнення сечового міхура</li> <li>– Негайне гінекологічне обстеження одночасно з проведенням реанімаційних заходів</li> <li>– Розгляньте УЗД для оцінки гемоперитонеуму</li> <li>– Якщо це небезпечно з медичної точки зору, не відкладайте лікування, щоб отримати ультразвукове підтвердження</li> <li>– Загальний аналіз крові, група крові, резус фактор та кров на сумісність</li> </ul> |
| <b>Контроль кровотечі</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Якщо вагінальна кровотеча не припиняється, а ектопічна вагітність виключена, розгляньте медикаментозну терапію</li> <li>– Зверніться до Клінічної настанови Квінсленду: Післяпологова кровотеча<sup>14</sup> щодо схем лікування препаратами першої та другої лінії та відповідних міркувань включно:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ергометрину малеат 250 мкг в/в або в/м ін'єкції</li> <li>- Мізопростол 800–1000 мкг у пряму кишку</li> <li>- Протокол масивної трансфузії при критичній кровотечі</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Хірургічне втручання</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Гемодинамічна нестабільність є клінічним показанням для:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Хірургічної евакуації матки при неповній ранній втраті вагітності (EPL)<sup>13</sup></li> <li>- Лапароскопії та/або лапаротомії для видалення ектопічної вагітності</li> <li>- У другому триместрі розглядають можливість гістеротомії або лапаротомії за показаннями</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

**Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва лікарського засобу ергометрину малеат — метилергометрин.

### Принципи надання допомоги при викидні

Наведене нижче надання допомоги є загальним для жінок з викиднем, незалежно від локалізації вагітності та варіанту ведення. Розгляньте в поєднанні з іншими рекомендаціями щодо догляду.

**Таблиця 21.** Загальні принципи надання допомоги при викидні

| Аспект                                              | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Імуноглобулін Rh D</b>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Визначення групи крові, та скринінг антитіл у жінок з ранніми ускладненнями вагітності<sup>15</sup></li> <li>Якщо Rh D негативний і анти-D антитіла не визначаються, рекомендуйте дозу Rh D імуноглобуліну для запобігання Rh D алоімунізації<sup>15</sup></li> <li>Якщо показаний імуноглобулін Rh D <ul style="list-style-type: none"> <li>Ввести якнайшвидше, протягом 72 годин після втрати вагітності</li> <li>Можна вводити протягом 10 днів після викидня, але ефективність може бути нижчою</li> <li>Якщо термін вагітності становить 12 тижнів або менше, рекомендована доза становить 250 МО</li> <li>Якщо термін вагітності перевищує 12 тижнів, рекомендована доза становить 625 МО</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                   |
| <b>Гістологічне дослідження</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Надішліть залишки плідного яйця (ЗПЯ) на патологогістологічне дослідження, щоб підтвердити вагітність та виключити ектопічну вагітність або гестаційну трофобластичну хворобу (ГТХ) <ul style="list-style-type: none"> <li>Трансвагінальне (ТВ) УЗД не є надійним у виявленні ГТХ</li> </ul> </li> <li>Обговоріть наслідки/вимоги до патологогістологічного дослідження з жінками, у яких може статися викидень вдома відповідно до їхніх індивідуальних обставин <ul style="list-style-type: none"> <li>Може бути практично складно, деякі можуть відчувати дистрес</li> <li>Якщо обрано збір ЗПЯ, надайте маркований контейнер для зразків, направлення на патологогістологічне дослідження та інструкції щодо доставки до патологоанатомічного відділення</li> </ul> </li> <li>Якщо ЗПЯ не зібрано, запевніть, що є інші варіанти подальшого спостереження</li> </ul> |
| <b>Відновлення нормального менструального циклу</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Відновлення нормального менструального циклу вказує на відсутність ускладнень викидня та завершення лікування<sup>16</sup></li> <li>Нерегулярна кровотеча, що триває, потребує подальшого спостереження<sup>16</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>Дослідження рівня бета-хоріонічного гонадотропіну людини (β-ХГЛ) для виключення ГТХ</li> <li>Виключення залишків плідного яйця</li> <li>Виключення інфекції</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Поточний та подальший догляд</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Існує обмежена кількість доказів або консенсусу щодо оптимальних протоколів подальшого спостереження</li> <li>Розробити місцеві процедури та протоколи: <ul style="list-style-type: none"> <li>Для організації подальшого спостереження</li> <li>Для забезпечення перегляду результатів патологогістологічного дослідження та вжиття необхідних заходів</li> </ul> </li> <li>Варіювати рекомендації щодо подальшого спостереження, наведені в цій настанові, відповідно до клінічної ситуації та показань для кожної конкретної жінки</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Аспект                      | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- У випадку ГТД зареєструватися у Квінслендському трофобластичному центрі (QTC)</li> <li>- Зверніться до Розділу Гестаційна трофобластична хвороба</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Поради після викидня</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Надавати інформацію (письмову та усну) про викидень</li> <li>- Коли звертатися за невідкладною допомогою:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- якщо відчуваєте сильний біль, який не знімається парацетамолом</li> <li>- біль у плечі або в діафрагмі</li> <li>- просякнення кров'ю більш ніж однієї прокладки протягом 60 хвилин</li> <li>- втрата свідомості</li> <li>- підвищена температура</li> </ul> </li> <li>- Терміни, характер подальших досліджень та призначень, включаючи контактні дані відповідних медичних працівників</li> <li>- Відновлення статевого життя</li> <li>- Контрацепція</li> <li>- Рекомендації щодо інтервалу між зачаттями (за наявності)</li> <li>- Планування майбутньої вагітності</li> <li>- Відновлення менструації/очікувана крововтрата</li> <li>- Доступ до психологічної підтримки</li> <li>- Зверніться до інформації для пацієнток у Клінічних настановах Квінсленду:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ектопічна вагітність<sup>17</sup></li> <li>- Кровотеча та біль на ранніх термінах вагітності<sup>17</sup></li> <li>- Після викидня<sup>17</sup></li> </ul> </li> </ul> |

**Коментар робочої групи:** відповідно до інструкцій для медичного застосування лікарських засобів імуноглобуліну людини антирезус *Rh0 (D)* при викидні та загрозі викидня після 12 тижнів у резус-негативних жінок, які не сенсibilізовані до антигену *Rho (D)*, рекомендується введення дози 1500 МО (300 мкг) або 1250 МО (250 мкг) в/м одноразово.

### Психологічна підтримка

Втрата вагітності на ранніх термінах – це спільний досвід для багатьох жінок, але водночас це дуже особистий, приватний, інтимний та індивідуальний досвід. Для довгострокового здоров'я та благополуччя важливо, щоб психологічні потреби жінки не залишалися поза увагою і щоб будь-які симптоми горя, депресії та тривоги були розпізнані та визнавалися медичними працівниками.<sup>18</sup>

**Таблиця 22.** Контекст і досвід викидня

| Аспект                                                                            | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Особливості порад урахуванням унікальності ранньої втрати вагітності (EPL)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Втрата часто є раптовою та несподіваною, що обмежує можливість передбачити горе та практично підготуватись</li> <li>- Може бути здебільшого невизнаним суспільством, сприяючи почуттю ізоляції<sup>19,20</sup></li> <li>- Суспільство може применшувати вплив EPL та потребу жінок переживати свою втрату</li> <li>- Часто немає офіційних чи публічних заходів, похорону чи ритуалів, щоб позначити втрату</li> </ul> |

| Аспект                    | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Часто невідома причина, що сприяє самозвинуваченню або відчуттю невдачі</li> <li>– Значення, яке жінки надають своїй вагітності, є різним і, у свою чергу, впливає на те, як вони інтерпретують EPL             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Почуття варіюють від полегшення до спустошення</li> </ul> </li> <li>– Партнери можуть по-різному відчувати та реагувати на втрату<sup>21,22</sup> передбачувана роль «захисника та прихильника» жінки може призвести до нехтування психологічними потребами партнера<sup>22</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Комунікація</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Емоційна підтримка є центральною для сприйняття жінками якості отриманої допомоги<sup>7</sup></li> <li>– Використовуйте чуйне та емпатичне спілкування та вислуховування, яке віддзеркалює мову, якою користується жінка<sup>7</sup> (наприклад, використовуйте «дитина», а не «плід», якщо це слово використовує/віддає йому перевагу жінка)</li> <li>– Визначайте та визнайте втрату незалежно від терміну вагітності, на якому вона сталася<sup>7</sup></li> <li>– Залучайте досвідчених практиків до складних дискусій</li> <li>– Пропонуйте практичну підтримку (включаючи письмові ресурси) щодо:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- можливого вигляду останків їхньої дитини (за необхідності)</li> <li>- варіантів поводження з останками плода (делікатне поводження з тканинами/останками плода)</li> <li>- спостереження за відсутністю серцевої активності під час УЗД за бажанням</li> <li>- результатів УЗД у письмовому вигляді або фотографії плода на пам'ять за бажанням</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Психоосвіта</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Психоосвіта може розширити знання та розуміння, полегшити контроль і подолання симптомів, а також зменшити страх і тривогу, допомогти запобігти довгостроковим ускладненням<sup>7</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- консультивати жінок щодо можливого виникнення симптомів горя, депресії та тривоги після EPL<sup>23</sup></li> <li>- запропонуйте інформацію про поширеність і причини EPL, що може допомогти зменшити почуття провини, сорому та особистої невдачі<sup>23</sup></li> </ul> </li> <li>– за потреби слід запевнити жінку, що втрата не пов'язана з тим, що вона зробила або не зробила</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Створення пам'яті</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Батьки бажають або ні створювати спогади про свою вагітність/дитину</li> <li>– Обговоріть з батьками варіанти створення пам'яті відповідно до терміну вагітності, обставин та культурних уподобань<sup>24</sup></li> <li>– зверніться до квінслендської клінічної настанови надання допомоги після мертвонародження<sup>25</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Подальша підтримка</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Зверніться до консультацій, однолітків, громадських груп або організацій для подальшої підтримки, визнання та включення:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- унікальні обставини та індивідуальний анамнез жінки</li> </ul> </li> <li>– необхідність створення індивідуальних порад, які відповідають потребам конкретної жінки</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

## Психологічна захворюваність

Таблиця 23. Психологічна захворюваність

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Психологічна захворюваність</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Суїцид є важливою причиною прямої та непрямой материнської смертності в Квінсленді та Австралії<sup>12,18</sup></li> <li>– У перший місяць після EPL дослідження постійно демонструють зв'язок між EPL та частиною жінок, які відчувають<sup>26</sup>:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- тривогу (18–32%)</li> <li>- помірну депресію (8–20%)</li> <li>- посттравматичний стресовий розлад (25–39%)</li> </ul> </li> <li>– Патологічне горе може розвинути (характеризується відчаєм, глибоким почуттям нікчемності та безнадійності, а також труднощами з відновленням нормальної взаємодії та повсякденної діяльності)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Фактори ризику психічних розладів</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Фактори ризику довгострокової захворюваності чітко не визначені<sup>3,26,27</sup></li> <li>– Можуть включати:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- психічні захворювання в анамнезі<sup>26,27</sup></li> <li>- попередні втрати вагітності<sup>27</sup></li> <li>- відсутність партнера, який підтримує<sup>26</sup></li> <li>- відсутність живих дітей<sup>26</sup></li> <li>- тривалий інтервал (більше одного року) для досягнення вагітності<sup>27</sup></li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Профілактика та підтримка</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Докази щодо ефективних психологічних та підтримуючих втручань обмежені<sup>28</sup></li> <li>– Будьте проактивними в оцінці психологічного благополуччя після EPL</li> <li>– Оцініть реакцію кожної жінки на EPL та індивідуалізуйте допомогу</li> <li>– Врахуйте фактори ризику довгострокової захворюваності, щоб допомогти ідентифікувати жінок, які мають ризик перинатальних психічних розладів</li> <li>– Надайте інформацію про громадські організації та організації підтримки</li> <li>– Вирішити питання щодо необхідності офіційного перинатального психіатричного скринінгу та перенаправлення</li> <li>– Сприяйте наданню не директивних консультативних послуг з підтримки вагітності, які доступні через відповідні медичні служби для осіб, які зараз вагітні або були вагітними протягом попередніх 12 місяців<sup>18,29</sup></li> </ul> |

### RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023

#### Психологічна підтримка

| Рекомендація                                                                                                                      | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Жінкам зі ЗНВ невідомої етіології необхідно запропонувати підтримувальне лікування, бажано у спеціальній клініці з лікування ЗНВ. | 2+             | C            | Деякі обсерваційні дослідження продемонстрували сприятливий вплив на наслідки вагітності. |

Значна частина випадків ЗНВ мають невідому етіологію, незважаючи на детальне дослідження. Ці жінки та їхні партнери можуть бути впевнені, що прогноз успішної

майбутньої вагітності лише за допомогою підтримувального лікування становить приблизно 75%.<sup>20,21</sup> Однак, прогноз погіршується зі збільшенням віку матері та кількості попередніх викиднів. Значення психологічної підтримки для покращення наслідків вагітності не було перевірено у формі РКД. Однак, дані кількох не рандомізованих досліджень вказують на те, що відвідування спеціалізованої клініки для ведення ранніх термінів вагітності має позитивний ефект,<sup>20,21,208,209</sup> хоча було визнано, що значна частина жінок зі ЗНВ невідомої етіології можуть бути здоровими жінками з повторними спонтанними викиднями та без патології, яка персистує.<sup>2,7</sup>

**[Рівень доказів 2+]**

Потрібні дослідження для розробки відповідних підходів до скринінгу та лікування жінок та пар із розладами психічного здоров'я, оскільки спостерігався зв'язок між викиднем та тривогою, депресією, посттравматичним стресовим розладом та самогубством.<sup>11</sup>

### ***Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022)***

Послідовний емпатичний і підтримувальний підхід у роботі з пацієнткою (та її партнером<sup>77</sup>), як частина пацієнто-центричної допомоги (надання індивідуальної інформації та пропозиція емоційної підтримки) у стосунках між лікарем і пацієнткою та під час лікування іншим медичним персоналом є тим, що жінки хотіли б,<sup>78</sup> а також тим, що рекомендовано.<sup>79,80,81</sup> Очікується, що лікар буде проявляти співчуття та емпатію під час розмови, слухати пацієнтку та сприймати її серйозно, надавати їй інформацію про можливий подальший курс та запитувати про її потенційні емоційні потреби.<sup>1,78</sup> Пацієнтка зі ЗНВ повинна мати можливість частого низькопорогового контакту (особисто, по телефону, он-лайн) під час будь-якої наступної вагітності.

#### **Рекомендація на основі консенсусу 3-6.S6**

**Експертний консенсус**

**Рівень консенсусу +++**

Ефективність ніжної і люблячої турботи, як терапевтичного втручання для запобігання викидня у жінок зі ЗНВ не була підтверджена. Однак, психологічне втручання після викидня може допомогти стабілізувати психологічний стан пацієнтки і, таким чином, зменшити ризик пов'язаних зі стресом ускладнень гестації під час наступних вагітностей. Під час спілкування з пацієнткою (та її партнером) рекомендуються постійний емпатичний підхід та підтримка.

#### **Антибактеріальна терапія**

Антибактеріальну терапію доксицикліном (наприклад, 200 мг 1-0-0 протягом 14 днів) можна проводити до вагітності у випадках хронічного або персистуючого ендометриту та тривалої наявності плазматичних клітин, що виявляються (наприклад, з ципрофлоксацином з/без метронідазолу).<sup>49</sup> Мета-аналіз 12 досліджень повідомив про успішність терапії у 87,9% пацієнток, які отримували антибактеріальні препарати після діагностики хронічного ендометриту.<sup>54</sup> Якщо лікування не проводилося, плазматичні клітини виявлялися приблизно в 90% випадків; відсоток спонтанного одужання був явно низьким.<sup>60,61</sup> Для підтвердження цих результатів все ще необхідні проспективні РКД.

#### **Рекомендація на основі консенсусу 3-4.E20**

**Експертний консенсус**

**Рівень консенсусу +++**

Жінкам зі ЗНВ та хронічним ендометритом можна призначати антибактеріальну терапію для профілактики викидня.

**Коментар робочої групи:** робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію, щодо лікування пацієнток з хронічним ендометритом.[10]

Повторний забір зразків ендометрію для визначення тесту на лікування хронічного ендометриту підтвердив, що антибактеріальні засоби є ефективним методом, який призводить до вилікування захворювання.<sup>66, 68</sup> Схеми антибіотикотерапії варіювали від дослідження до дослідження, при цьому використовували комбінацію доксицикліну, ципрофлоксацину, метронідазолу, офлоксацину, амоксициліну + клавуланату і цефтріаксону.<sup>66</sup> Ці схеми призвели до того, що в деяких дослідженнях було зафіксовано збільшення живонародження у популяції жінок, які страждають на ЗНВ.

Обсерваційні дослідження продемонстрували збільшення живонародження після лікування хронічного ендометриту у жінок зі ЗНВ.<sup>68 69</sup> Систематичний огляд і мета-аналіз, що включав лікування хронічного ендометриту у жінок, яким проводили ЕКЗ з повторною невдачею імплантації, виявив значно вищий показник пролонгування вагітності/живонародження у пацієнток з вилікованим хронічним ендометритом порівняно з пацієнтками з персистуючим хронічним ендометритом (ВР 6,82; 95% ДІ 2,08-22,24; P=0,001).<sup>70</sup> Автори вважають, що ці дані можуть свідчити про те, що хронічний ендометрит є оборотним чинником безпліддя.

### **RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023**

#### **ЛІКУВАННЯ ПОВТОРНИХ ВИКИДНІВ**

| Рекомендація                                                                                                                                                                                          | Якість доказів | Сила доказів | Обґрунтування рекомендації                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Необхідно надати жінкам відповідне підтримувальне лікування у вигляді консультування з фахівцями у сфері охорони здоров'я, ультразвукового обстеження та доступу до послуг у разі повторних викиднів. | <b>3</b>       | <b>D</b>     | Це забезпечить належну психологічну підтримку, швидку діагностику та може полегшити дослідження причини викидня, що може допомогти з консультуванням та подальшим лікуванням. |

У частини жінок можливі повторні викидні після направлення. Повинні бути забезпечені умови, що дозволятимуть їм отримувати доступ до послуг,<sup>210</sup> особливо за наявності планів щодо попередження майбутнього викидня, наприклад, забір тканини при вагітності для цитогенетичного аналізу. Це можна організувати для спонтанних викиднів або жінок, яким проводять вакуумну аспірацію або хірургічне лікування. [Рівень доказів 4]

Дослідження методом опитування за участю жінок зі ЗНВ продемонструвало, що жінки віддають перевагу таким варіантам підтримувального лікування під час подальшої вагітності:

- Лікування у одного лікаря, який проявляє розуміння, серйозне ставлення, знає акушерський анамнез, вислуховує, дає інформацію про ЗНВ, виявляє співчуття, інформує про прогрес та запитує про емоційні потреби пацієнтів.

- УЗД за наявності симптомів, одразу після отримання позитивного результату тесту на вагітність та кожні 2 тижні.
- У разі викидня більшість жінок хотіли б після цього проконсультуватись з лікарем або психологом.
- Більшість жінок висловили низьку перевагу щодо госпіталізації на тому ж терміні вагітності, що й попередні викидні, та низьку перевагу щодо психологічної підтримки.

Етнічна приналежність, паритет та вагітність на момент опитування були пов'язані з різними перевагами, на відміну від віку жінки, рівня освіти та часу після останнього викидня.<sup>211</sup>

### *The Queensland Clinical Guideline Early pregnancy loss, 2022*

#### **НЕЖИТТЄЗДАТНА ВНУТРІШНЬОМАТКОВА ВАГІТНІСТЬ**

Немає суттєвих відмінностей між вичікувальним, медикаментозним та хірургічним лікуванням для нежиттєздатної внутрішньоматкової вагітності. Хірургічне лікування має найшвидший результат (визначений у більшості досліджень як повне спорожнення матки та відсутність потреби в незапланованому хірургічному втручанні). Вибір методу лікування визначається індивідуальними уподобаннями та цінностями жінки, а також клінічною ситуацією.<sup>64</sup>

#### **Фактори ризику**

**Таблиця 24.** Фактори ризику, пов'язані з викиднем нежиттєздатною внутрішньоматковою вагітністю

| <b>Фактор ризику</b>                   | <b>Зв'язок факторів ризику та викидня</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Материнський вік<sup>3</sup></b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Найнижчий ризик викидня становить від 20 до 29 років</li> <li>- менше 20 років (15,9%)</li> <li>- 20–29 років (12%)</li> <li>- 35–39 років (18%)</li> <li>- 40–44 роки (37%)</li> <li>- 45 років і більше (65%)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Попередній викидень<sup>3</sup></b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ризик викидня збільшується з кількістю попередніх викиднів</li> <li>- 0 попередніх (11%)</li> <li>- 1 попередній (20%)</li> <li>- 2 попередніх (28,3%)</li> <li>- 3 або більше попередніх (42%)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ІМТ<sup>3</sup></b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Найнижчий ризик викидня при ІМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Материнські фактори<sup>3</sup></b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Анатомічні фактори (наприклад, перегородка матки)</li> <li>– Ендокринопатія (наприклад, захворювання щитовидної залози)</li> <li>– Імунологічні фактори (наприклад, системний червоний вовчак)</li> <li>– Інфекції <ul style="list-style-type: none"> <li>- бактеріальні (наприклад, бактеріальний вагіноз, бруцельоз, хламідіоз, сифіліс)</li> <li>- вірус (наприклад, віруси герпесу, цитомегаловірус, ВІЛ, краснуха, денге)</li> <li>- протозойні інфекції (наприклад, малярія та токсоплазмоз)</li> </ul> </li> <li>– Тяжкі гострі захворювання</li> <li>– Тромбофілія (наприклад, фактор V Лейден)</li> <li>– Неконтрольовані хронічні хвороби (наприклад, діабет, гіпертензія)</li> </ul> |

| Фактор ризику                    | Зв'язок факторів ризику та викидня                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Фактори плода<sup>3</sup></b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Хромосомні аномалії               <ul style="list-style-type: none"> <li>Серед невиношування вагітності найчастішою аномалією є аутосомна трисомія, за якою слідує моносомія Х та триплоїдія</li> </ul> </li> <li>Вроджені аномалії<sup>65</sup></li> </ul>                                                                                                                                             |
| <b>Спосіб життя<sup>3</sup></b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Куріння сигарет               <ul style="list-style-type: none"> <li>Ризик викидня збільшується з кількістю</li> </ul> </li> <li>Вживання алкоголю               <ul style="list-style-type: none"> <li>Ризик викидня збільшується зі зловживанням алкоголем під час першого триместру</li> </ul> </li> <li>Забруднення навколишнього середовища (наприклад, забруднення повітря, пестициди)</li> </ul> |

### Вичікувальна тактика для нежиттєздатної внутрішньоматкової вагітності

**Таблиця 25.** Вичікувальна тактика для гемодинамічно-стабільної нежиттєздатної внутрішньоматкової вагітності

| Аспект                  | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Показання</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Уподобання жінки</li> <li>Найбільше використовують при веденні неповного викидня<sup>66,67</sup></li> <li>Чим нижчі значення <math>\beta</math>-ХГЛ та прогестерону, тим вища ймовірність успіху<sup>67</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Протипоказання</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Підозра на ГТХ</li> <li>Гемодинамічна нестабільність</li> <li>Внутрішньоматкова спіраль (потребує видалення)</li> <li>Жінки з підвищеним ризиком кровотечі (наприклад, наприкінці першого триместру) або наслідків кровотечі (наприклад, неможливість переливання крові або коагулопатії)</li> <li>Ознаки інфекції</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Ризик/переваги</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Менш ефективно (визначається, як потреба в подальшому лікуванні), ніж медикаментозне або хірургічне ведення<sup>66,68,69</sup></li> <li>Більше днів кровотечі та більша крововтрата порівняно з хірургічним лікуванням<sup>66</sup></li> <li>Подальша фертильність однакова, як після медикаментозної, так і після вичікувальної тактики<sup>68</sup></li> <li>Проміжок часу до повного викидня непередбачуваний<sup>67</sup></li> <li>Немає відмінностей між медикаментозним і вичікувальним веденням для<sup>70</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>коротко- та довготривалого емоційного дистресу</li> <li>задоволеності від варіанту ведення</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Подальше ведення</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Динамічне спостереження протягом 7–10 днів у сімейного лікаря або лікаря жіночій консультації</li> <li>Початкова оцінка на основі анамнезу та обстеження               <ul style="list-style-type: none"> <li>зберігати настороженість щодо ГТХ та/або ектопічної вагітності</li> </ul> </li> <li>Повторіть визначення <math>\beta</math>-ХГЛ на 8 день</li> <li>Розгляньте проведення УЗД:               <ul style="list-style-type: none"> <li>за клінічними показаннями (симптоматика)</li> <li>для оцінки наявності ЗПЯ</li> <li>якщо рівень <math>\beta</math>-ХГЛ не знизився більше ніж на 90% за понад 7 днів<sup>71</sup></li> </ul> </li> </ul>                                       |

| Аспект                  | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Обговоріть варіанти для подальшої вичікувальної тактики або хірургічного чи медикаментозного ведення: <ul style="list-style-type: none"> <li>- за бажанням жінки</li> <li>- якщо триває тяжка кровотеча, біль або збережене внутрішньоматкове плідне яйце ідентифіковано на УЗД</li> <li>- якщо виявлено інші клінічні проблеми (наприклад, тяжка кровотеча, біль)</li> </ul> </li> <li>– Якщо підозрюється інфекція, рекомендуйте раннє хірургічне ведення з антибіотикотерапією</li> <li>– Рекомендуйте провести тест на вагітність у сечі через 3-6 тижнів, якщо<sup>16</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- немає гістологічного дослідження продуктів зачаття</li> <li>- нормальна менструація не настала протягом 4-6 тижнів</li> <li>- триває аномальна кровотеча</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Поради для жінок</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Порекомендуйте контактний телефон та госпіталізацію у лікарню з цілодобовою невідкладною медичною допомогою або план доступності у разі географічної/соціальної ізоляції</li> <li>– Очікуйте, що кров'яністі виділення будуть тривати до двох тижнів (або довше в окремих випадках)</li> <li>– Порадьте хірургічне або медикаментозне ведення, яке можна обрати пізніше</li> <li>– Зверніться до Інформації для пацієнток після викидня</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

### Медикаментозне ведення нежиттєздатної внутрішньоматкової вагітності у першому триместрі

**Таблиця 26.** Показання для медикаментозного ведення гемодинамічно-стабільної нежиттєздатної внутрішньоматкової вагітності

| Аспект                | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Показання</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Уподобання жінки</li> <li>– Завмерла вагітність (викидень, що не відбувся) або неповний викидень</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Протипоказання</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Підозра на ГТХ</li> <li>– Гемодинамічна нестабільність</li> <li>– Підвищений ризик кровотечі (наприклад, наприкінці першого триместру) або наслідків кровотечі (наприклад, коагулопатії або неможливість переливання крові)</li> <li>– Ознаки інфекції</li> <li>– Внутрішньоматкова спіраль (потребує видалення)</li> <li>– Медичні протипоказання (наприклад, гіпертензія, алергія на простагландини)</li> </ul>                                                                                |
| <b>Ризик/переваги</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ефективна альтернатива хірургічному втручанню для викидня у першому триместрі<sup>69</sup></li> <li>– Для викидня, що не відбувся, медикаментозне ведення є більш ефективним, ніж вичікувальна тактика<sup>67</sup></li> <li>– Для неповного викидня немає суттєвої різниці щодо ефективності між медикаментозним або вичікувальним веденням<sup>72</sup></li> <li>– Кровотеча тяжча та більш тривала після медикаментозного лікування мізопростолом, ніж після кюретажу<sup>72</sup></li> </ul> |

| Аспект                            | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Міфепристон та мізопростол</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>При викидні, що не відбувся, комбінований режим міфепристону та мізопростолу може бути більш ефективним (менша потреба в хірургічному втручанні), ніж призначення лише мізопростолу<sup>73,74</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Мізопростол</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Для неповного викидня до 13 тижнів повідомляється про декілька режимів лікування, оптимальний з яких не визначений<sup>64,72</sup></li> <li>Якщо немає локального протоколу, рекомендований режим:             <ul style="list-style-type: none"> <li>1 день: мізопростол 400–800 мкг інтравагінально, перорально або сублінгвально</li> <li>2 день або 3 день: повторіть мізопростол 400–800 мкг інтравагінально, перорально або сублінгвально</li> </ul> </li> <li>Якщо відбулося повне вигнання ЗПЯ, повторна доза мізопростолу може не використовуватись</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Адміністрування</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Лікування може бути запропоноване, як амбулаторна процедура або у денному стаціонарі<sup>16</sup></li> <li>Забезпечити пероральну аналгезію та призначення антиеметиків за потреби</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Подальше ведення</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Визначення <math>\beta</math>-ХГЛ 1 день (день призначення мізопростолу) та 8 день (для підтвердження зниження рівня)</li> <li>Повторні огляди у лікарні на 2 та 8 день</li> <li>Початкова оцінка успішності на основі анамнезу та обстеження             <ul style="list-style-type: none"> <li>зберігати настороженість щодо ГТХ та/або ектопічної вагітності<sup>16</sup></li> </ul> </li> <li>Розгляньте проведення УЗД:             <ul style="list-style-type: none"> <li>за клінічними показаннями (симптоматика)</li> <li>для оцінки наявності ЗПЯ</li> <li>якщо рівень <math>\beta</math>-ХГЛ не знизився більше ніж на 90% за понад 7 днів<sup>71</sup></li> </ul> </li> <li>Хірургічне лікування не показано протягом одного тижня після медикаментозного ведення, крім випадків, коли:             <ul style="list-style-type: none"> <li>жінка наполягає на цьому</li> <li>існують інші клінічні показання (наприклад, триває тяжка кровотеча, біль)</li> </ul> </li> <li>Рекомендуйте тест на вагітність у сечі через 3-6 тижнів<sup>16</sup>, якщо:             <ul style="list-style-type: none"> <li>немає гістологічного дослідження продуктів зачаття</li> <li>нормальна менструація не настала протягом 4-6 тижнів</li> <li>триває аномальна кровотеча</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Поради для жінок</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Інформуйте пацієнтку:             <ul style="list-style-type: none"> <li>кровотеча сильніша, ніж менструація</li> <li>кровотеча може супроводжуватися болісними скороченнями матки</li> <li>якщо кровотеча не розпочнеться через 24 години після лікування, потрібно звернутися до лікаря для визначення подальшої тактики</li> <li>потенційні побічні ефекти включають біль, діарею та блювання</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

**Коментар робочої групи:** робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію, щодо медикаментозного ведення.

- Для медикаментозного лікування викидня, що не відбувся, пропонуємо:
  - 200 мкг міфепристону перорально і

- через 48 годин 800 мкг мізопростолу (вагінально, перорально або сублінгвально), якщо раніше не відбулось вигнання плідного яйця. [2012, оновлення 2023]
- Повідомте жінці, що якщо кровотеча не почалася протягом 48 годин після лікування мізопростолом, вона повинна звернутися до свого лікаря для визначення індивідуального лікування. Якщо є занепокоєння, що жінка не зв'яжеться зі спеціалістом, необхідно вжити заходів для подальшого спостереження. [2012, оновлення 2023]
- Для медикаментозного лікування неповного викидня використовуйте одну дозу мізопростолу 600 мкг (вагінально, перорально або сублінгвально). Мізопростол 800 мкг можна використовувати як альтернативу для узгодження протоколів лікування як для викидня, що не відбувся, так і для неповного викидня. [2012, оновлення 2023]
- Не пропонуйте міфепристон для лікування неповного викидня. [2012, оновлення 2023]
- Запропонуйте всім жінкам, які отримують медикаментозне лікування при викидні, знеболення та протиблювотні засоби за потреби. [2012]
- Інформуйте жінок, які отримують медикаментозне лікування викидня, про те, чого очікувати протягом усього процесу. Включіть тривалість і обсяг кровотечі, потенційні побічні ефекти лікування, включаючи біль, діарею та блювання, а також коли і як звернутися за медичною допомогою. [2012, оновлення 2023]
- Надайте жінкам тест на вагітність у сечі для проведення вдома через 3 тижні після медикаментозного лікування викидня, якщо вони не відчують погіршення симптомів; у такому випадку порадьте їм одразу повернутися до медичного працівника, відповідального за надання медичної допомоги. [2012, оновлення 2021]
- Якщо тест на вагітність через 3 тижні є позитивним, порадьте жінкам повернутися для обстеження до медичного працівника, відповідального за надання медичної допомоги, щоб виключити затримку продуктів зачаття, ГТХ або ектопічну вагітність і оцінити необхідність подальших обстежень або лікування. [2012, оновлення 2023]
- Якщо тест на вагітність через 3 тижні є негативним, але у жінки спостерігається сильна кровотеча або інші симптоми (наприклад, біль у тазу чи лихоманка), оцініть необхідність подальших обстежень або лікування. [2023][11].
- Ібупрофен 800 мг перорально для контролю болю при медикаментозному лікуванні ранньої втрати вагітності (Клас 2A). Застосування інших нестероїдних протизапальних препаратів та опіоїдів у цій ситуації не підтверджується літературою про ранню втрату вагітності, але може бути доцільним на індивідуальній основі.[12]

### **Хірургічне лікування нежиттєздатної внутрішньоматкової вагітності у першому триместрі**

**Таблиця 27.** Хірургічне лікування гемодинамічно стабільної нежиттєздатної внутрішньоматкової вагітності

| Аспект                           | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Показання</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Уподобання жінки</li> <li>– Неефективні медикаментозне та/або вичікувальне ведення</li> <li>– Рекомендуйте, якщо наявні: <ul style="list-style-type: none"> <li>- гемодинамічна нестабільність</li> <li>- стійка надмірна вагінальна кровотеча</li> <li>- ознаки інфікування ЗПЯ</li> <li>- підозра на ГТХ</li> </ul> </li> <li>– Вакуумний кюретаж - це рекомендований метод<sup>75</sup></li> </ul>                                                                                                  |
| <b>Застереження</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Обережно, якщо: <ul style="list-style-type: none"> <li>- підвищений ризик кровотечі (наприклад, підозра на артеріовенозну мальформацію або коагулопатію)</li> <li>- попередня перфорація матки</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Ризик/переваги</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Як первинний підхід, хірургічне лікування призводить до негайного результату з меншою тривалістю подальшого спостереження<sup>66</sup></li> <li>– Стандартні ризики, пов'язані з хірургічною процедурою та анестезією</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Підготовка шийки матки</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Клінічний досвід підтримує використання засобів для дозрівання ш/м до хірургічної евакуації, хоча докази обмежені<sup>76</sup></li> <li>– Якщо немає локального протоколу, рекомендована доза становить<sup>77</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- мізопростол 400 мкг інтравагінально за 3-4 години до операції або</li> <li>- мізопростол 400 мкг перорально, сублінгвально, трансбуккально за 2-3 години до операції</li> <li>- використовуйте воду як лубрикант</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Надання медичної допомоги</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Вакуумний кюретаж зазвичай проводиться під загальним знеболенням</li> <li>– Забезпечити аналгезію за показаннями</li> <li>– Недостатньо доказів для підтвердження рутинної антибіотикопрофілактики до операції<sup>78</sup> — розгляньте на основі індивідуальних клінічних показань (наприклад, ендометрит)</li> <li>– За клінічними показаннями проводиться УЗД під час виконання кюретажу</li> </ul>                                                                                                |
| <b>Подальше спостереження</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Порекомендуйте динамічне спостереження у сімейного лікаря, якщо є постійні клінічні симптоми</li> <li>– Рутинне визначення <math>\beta</math>-ХГЛ не показано</li> <li>– Рутинне проведення УЗД не рекомендується</li> <li>– Перевірте результати гістологічного дослідження</li> <li>– Якщо група крові Rh D негативна, зверніться до «Принципи надання допомоги при викидні»</li> <li>– Щодо інших досліджень зверніться до «Повторний викидень на ранніх термінах»</li> </ul>                       |
| <b>Повторний кюретаж</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Якщо необхідний повторний кюретаж (проводить досвідчений хірург): <ul style="list-style-type: none"> <li>- розгляньте початкову гістроскопію або кюретаж під УЗД контролем, щоб полегшити евакуацію матки та мінімізувати ризик синдрому Ашермана</li> <li>- призначте антибіотики</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                              |

**Коментар робочої групи:** призначення антибактеріальних лікарських засобів при хірургічному лікуванні гемодинамічно стабільної нежиттєздатної

внутрішньоматкової вагітності проводиться відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 17.05.2022 № 822 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Парентеральна периопераційна антибіотикопрофілактика»» та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.08.2023 № 1513 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою»».

### ВИКИДЕНЬ У ДРУГОМУ ТРИМЕСТРІ

У другому триместрі переривання вагітності відбувається у 1–2% підтверджених вагітностей.<sup>79</sup> Причинно-наслідковий зв'язок встановити важко, і може бути декілька патологій, що сприяють цьому.<sup>80</sup> Докази щодо найкращого ведення обмежені.<sup>72</sup> Якщо є ознаки ускладнень у матері (наприклад, сепсис, значне відшарування плаценти, тяжка прееклампсія або прееклампсія, що швидко прогресує), слід прискорити завершення вагітності.

**Таблиця 28. Викидень у другому триместрі**

| Аспект                        | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Потенційна етіологія</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– З боку плода               <ul style="list-style-type: none"> <li>- хромосомні аномалії</li> <li>- вроджені аномалії<sup>81</sup></li> </ul> </li> <li>– З боку матері               <ul style="list-style-type: none"> <li>- попередні викидні другого триместру<sup>79</sup></li> <li>- аномалії розвитку матки<sup>82</sup></li> <li>- материнська захворюваність (наприклад, серцеві захворювання, аутоімунне захворювання, тромбофілія)<sup>79</sup></li> <li>- передчасний розрив плідних оболонок<sup>79</sup></li> <li>- плацентарні ускладнення (наприклад, відшарування)<sup>79</sup></li> <li>- хоріоамніоніт<sup>79</sup></li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Клінічні прояви</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– У більшості випадків проявляється, як внутрішньоутробна загибель плода</li> <li>– Може проявлятися передчасними пологамі або передчасним розривом плідних оболонок</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Обстеження</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Проведіть забір мазків із нижньої частини піхви та періанальної ділянки</li> <li>– Зверніться до Квінслендської клінічної настанови: «Надання допомоги при мертвонародженні»<sup>25</sup> протокол для обстеження матері</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Умови надання допомоги</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– За можливості надайте допомогу в умовах, відокремлених від жінок з неускладненою вагітністю або зі здоровими немовлятами</li> <li>– Забезпечте адекватне знеболення відповідно до вибору жінки</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Медикаментозне ведення</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Підходить для будь-якого терміну вагітності</li> <li>– У разі попередньої операції на матці ризик розриву при застосуванні мізопростолу є низьким і супроводжується меншою частотою ускладнень порівняно з окситоцином<sup>83</sup></li> <li>– Якщо ш/м закрита і плодові оболонки інтактні, міфепристон і мізопростол є препаратами першої лінії для індукції пологів               <ul style="list-style-type: none"> <li>– можна використовувати тільки мізопростол</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                |

| Аспект                 | Розгляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- якщо немає локального протоколу, зверніться до Квінслендської клінічної настанови: Терапевтичне переривання вагітності<sup>78</sup></li> <li>- Якщо плодові оболонки розірвані та/або ш/м відкрита, розгляньте застосування мізопростолу або в/в окситоцину</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |
| Третій період          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Рекомендується активне ведення</li> <li>- Якщо третій період не завершився протягом:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 хвилин – спорожнити сечовий міхур і почати інфузію окситоцину</li> <li>- 60 хвилин – провести ручне відділення та видалення плаценти</li> </ul> </li> <li>- Передбачити та підготуватися до післяпологової кровотечі</li> <li>- Збережіть пуповину, плодові оболонки та плаценту для патологогістологічного дослідження</li> </ul> |
| Хірургічне втручання   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Зазвичай підходить для терміну до 14 повних тижнів<sup>84</sup> може бути доречним після 16 тижнів, якщо смерть плода настала на ранньому терміні вагітності, і операція вважається безпечною</li> <li>- Може бути показано у випадках продовження надмірної кровотечі, гемодинамічної нестабільності, ознак затримки продуктів зачаття, підозри на ГТХ</li> </ul>                                                                                                              |
| Пригнічення лактації   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Рекомендуються консервативні та підтримувальні заходи (наприклад, мінімальна стимуляція грудей, холодні компреси, анальгетики)<sup>85</sup></li> <li>- У разі необхідності застосування лікарських засобів – проконсультуйтеся з відповідними фахівцями (фармацевтами, консультантами з питань лактації)</li> </ul>                                                                                                                                                             |
| Подальше спостереження | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Організуйте спостереження акушера-гінеколога</li> <li>- Розгляньте проведення постнатального УЗД для оцінки аномалій матки</li> <li>- Інформуйте сімейного лікаря та надайте виписку</li> <li>- Зверніться до Квінслендської клінічної настанови: Надання допомоги при мертвонародженні<sup>25</sup> щодо подальших досліджень матері та плода (наприклад, розтин, патологоанатомічні дослідження).</li> </ul>                                                                  |

**Коментар робочої групи:** проведення патолого-анатомічних досліджень та організація належного ставлення до залишків продуктів зачаття і плодів проводиться згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19.08.2004 № 417 "Про удосконалення дитячої патолого-анатомічної служби".

### **RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023**

#### **РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ МАЙБУТНІХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

- Встановлення причин збільшення кількості викиднів у представниць негроїдної раси та розробка відповідних стратегій лікування.
- Значення генетичного обстеження тканини вагітності після 2 або 3 викиднів.
- Прогностичне значення мікробіому статевих шляхів та пов'язаної антибактеріальної терапії з клінічними результатами.
- Зв'язок та лікування антитіл до бета-2-глікопротеїну-1 при ЗНВ.
- Вплив вродженої тромбофілії та її лікування на клінічні результати.

- Вплив резекції внутрішньоматкової перегородки порівняно з очікувальним веденням на клінічні результати.
- Вплив набутих аномалій розвитку матки та їхнє лікування на клінічні результати.
- Вплив АТПО та лікування левотироксином на клінічні результати.
- Вплив різних лікарських форм, способів та часу введення прогестерону на клінічні результати.
- Порівняння різних методів збору тканини вагітності.
- Порівняння різних методів аналізу тканини вагітності.
- Прогностичне значення фрагментації ДНК сперматозоїдів та вплив терапевтичних втручань на клінічний результат.
- Вплив PGT-SR у пар із хромосомними перебудовами на клінічні результати.
- Вплив PGT-A у пар із хромосомними перебудовами на клінічні результати.
- Розробка скринінгу та підходів до лікування жінок із розладами психічного здоров'я після ЗНВ.

### **ОБГОВОРЮВАНІ ТЕМИ**

- Відсоток жінок, яким проведено рекомендовані дослідження (100%).
- Відсоток жінок з ефективним цитогенетичним аналізом тканини вагітності (більше 90%).
- Відсоток жінок із зареєстрованим наслідком вагітності (100%).

### **КОРИСНІ ПОСИЛАННЯ ТА ГРУПИ ПІДТРИМКИ**

- Асоціація запобігання викидню: <https://www.miscarriageassociation.org.uk/>
- Tommy's: <https://www.tommys.org/>

## **ДОДАТОК 1. Пояснення до Настанови та рівень доказів**

Клінічна настанова — це: «систематично розроблені твердження, що допомагають клініцистам та пацієнтам у прийнятті рішень щодо відповідного лікування за конкретних умов». Кожна настанова систематично розроблена з використанням стандартизованих методів. Див. детальну інформацію щодо цього процесу у клінічній настанові № 1 під назвою «Розробка настанови Королівського коледжу акушерів та гінекологів» (див. на веб-сайті RCOG за посиланням: <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>). Ця настанова не має на меті диктувати виключний курс ведення або лікування пацієнтів. Лікування повинно призначатися з урахуванням індивідуальних потреб пацієнтів, ресурсів та обмежень, специфічних для закладу, а також відмінностей у місцевих популяціях. Ми сподіваємося, що процес дотримання рекомендацій настанови може допомогти включити їх до рутинної практики. Звертається увага на області клінічної невизначеності, де можуть бути необхідні подальші дослідження. Докази, що використовуються у цій настанові, були оцінені за наведеною нижче схемою та рекомендаціями, сформульованими подібним чином із стандартизованою схемою переведення балів.

### **Класифікація рівнів доказовості**

- 1++ Високоякісний мета-аналіз, систематичні огляди РКД та РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1+  | Ретельні мета-аналізи, систематичні огляди РКД або РКД з низьким ризиком систематичної помилки                                                                                                                                                                                                                       |
| 1-  | Мета-аналізи, систематичні огляди РКД або РКД з високим ризиком систематичної помилки                                                                                                                                                                                                                                |
| 2++ | Високоякісні систематичні огляди ретроспективних досліджень або досліджень у когортах, або високоякісних ретроспективних досліджень або досліджень у когортах з дуже низьким ризиком викривлення даних, систематичної помилки або шансу та високою вірогідністю того, що відношення має причинно-наслідковий зв'язок |
| 2+  | Ретельні ретроспективні дослідження або дослідження у когортах з низьким ризиком викривлення даних, систематичної помилки або шансу та помірною вірогідністю того, що відношення має причинно-наслідковий зв'язок                                                                                                    |
| 2-  | Ретроспективні дослідження або дослідження у когортах з високим ризиком викривлення даних, систематичної помилки або шансу та значимим ризиком того, що відношення немає причинно-наслідкового зв'язку                                                                                                               |
| 3   | Неаналітичні дослідження, наприклад, звіти про клінічні випадки, серії випадків                                                                                                                                                                                                                                      |
| 4   | Експертний висновок                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

#### Рівні рекомендацій

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Принаймні один мета-аналіз, систематичний огляд або РКД були оцінені як 1++, та безпосереднім чином застосовується до цільової популяції; або систематичний огляд РКД або доказова база складаються принципово з досліджень, які оцінюються як 1+, безпосередньо застосовуються до цільової популяції та демонструють загальну систематичність результатів |
| B | Доказова база, що включає дослідження, які оцінюються як 2++, безпосередньо застосовується до цільової популяції, та демонструє загальну систематичність результатів; або екстрапольовані докази, отримані за результатами досліджень, які оцінюються як 1++ або 1+                                                                                        |
| C | Доказова база, яка включає дослідження, оцінені як 2+, безпосередньо застосовується до цільової популяції та демонструє загальну систематичність результатів; або екстрапольовані докази, отримані за результатами досліджень, які оцінюються як 2++                                                                                                       |
| D | Рівень доказів 3 або 4; або екстрапольовані докази, отримані за результатами досліджень, які мають оцінку 2+                                                                                                                                                                                                                                               |

#### Принципи належної практики

|   |                                                                                          |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------|
| ✓ | Рекомендована належна практика на підставі клінічного досвіду групи з розробки настанови |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------|

### ДОДАТОК 2. Зв'язок між різними факторами та ризиком викидня

| Фактор                  | Опис                        | Значення | Оцінка балів + ДІ<br>(за наявності) | Рівень<br>доказовості |
|-------------------------|-----------------------------|----------|-------------------------------------|-----------------------|
| <b>Епідеміологічний</b> |                             |          |                                     |                       |
| Вік матері <sup>a</sup> | 12-19 років <sup>3,a</sup>  | ВШ       | 1,22 (1,19-1,25)                    | 2++                   |
|                         | 20-24 роки <sup>3,a</sup>   | ВШ       | 1                                   | 2++                   |
|                         | 25-29 років <sup>3,a</sup>  | ВШ       | 1,08 (1,06-1,09)                    | 2++                   |
|                         | 30-34 роки <sup>3,a</sup>   | ВШ       | 1,40 (1,38-1,43)                    | 2++                   |
|                         | 35-40 років <sup>3,a</sup>  | ВШ       | 2,52 (2,46-2,57)                    | 2++                   |
|                         | ≥40-44 років <sup>3,a</sup> | ВШ       | 7,08 (6,80-7,37)                    | 2++                   |

| Фактор                              | Опис                                                                        | Значення | Оцінка балів + ДІ<br>(за наявності)  | Рівень<br>доказовості |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------|-----------------------|
| Вік батька <sup>a</sup>             | ≥45 років <sup>3,a</sup>                                                    | ВШ       | 30,38 (25,66-35,97)                  | 2++                   |
|                                     | 25-29 років <sup>18,a</sup>                                                 | ВШ       | 1                                    | 2++                   |
|                                     | 30-34 роки <sup>18,a</sup>                                                  | ВШ       | 1,04 (0,90-1,21)                     | 2++                   |
|                                     | 35-39 років <sup>18,a</sup>                                                 | ВШ       | 1,15 (0,92-1,43)                     | 2++                   |
|                                     | 40-44 роки <sup>18,a</sup>                                                  | ВШ       | 1,23 (1,06-1,43)                     | 2++                   |
|                                     | ≥45 років <sup>18,a</sup>                                                   | ВШ       | 1,43 (1,13-1,81)                     | 2++                   |
| Кількість<br>попередніх<br>викиднів | Відсутні <sup>3,a</sup>                                                     | ВШ       | 1                                    | 2++                   |
|                                     | 1 <sup>19,a</sup>                                                           | ВШ       | 1,61 (1,57-1,64)                     | 2++                   |
|                                     | 2 або 3 <sup>19,b</sup>                                                     | ВШ       | 3,05 (2,95-3,16)                     | 2++                   |
|                                     | 4 <sup>19,b</sup>                                                           | ВШ       | 5,15 (4,72-5,62)                     | 2++                   |
|                                     | 5 <sup>19,b</sup>                                                           | ВШ       | 7,02 (6,11-8,08)                     | 2++                   |
|                                     | 6 <sup>19,b</sup>                                                           | ВШ       | 13,84 (11,00-17,41)                  | 2++                   |
| Раса                                | Представники європеїдної<br>раси <sup>22,a</sup>                            | СВШ      | 1                                    | 2+                    |
|                                     | Представники негроїдної<br>раси <sup>22,a</sup>                             | СВШ      | 1,20 (1,12-1,29)                     | 2+                    |
|                                     | Представники негроїдної раси з<br>країн Карибського басейну <sup>22,a</sup> | СВШ      | 1,31 (1,21-1,41)                     | 2+                    |
| Спосіб життя                        | Куріння <sup>25a</sup>                                                      | ВШ       | 1,20 (1,04-1,39)                     | 2+                    |
|                                     | Споживання низьких доз<br>кофеїну (50-149 мг/добу) <sup>27,a</sup>          | ВР       | 1,02 (0,85-1,24)                     | 2++                   |
|                                     | Споживання помірних доз<br>кофеїну (150-349 мг/добу) <sup>27,a</sup>        | ВР       | 1,16 (0,94-1,41)                     | 2++                   |
|                                     | Споживання високих доз<br>кофеїну (350-699 мг/добу) <sup>27,a</sup>         | ВР       | 1,40 (1,16-1,68)                     | 2++                   |
|                                     | ІМТ <19 кг/м <sup>2</sup> <sup>31,b</sup>                                   | ВШ       | 1,2 (1,12-1,28)                      | 2++                   |
|                                     | ІМТ >25 кг/м <sup>2</sup> <sup>31,b</sup>                                   | ВШ       | 1,21 (1,06-1,38)                     | 2++                   |
|                                     | Вживання алкоголю <sup>26,a</sup>                                           | СВР      | 3,7 (2,0-6,8)                        | 2+                    |
| <b>Тромбофілія</b>                  |                                                                             |          |                                      |                       |
| Набута                              | Вовчаковий антикоагулянт <sup>b</sup>                                       | ВШ       | 7,79 (2,30-26,4)                     | 2++                   |
|                                     | Антитіла до кардіоліпіну IgM <sup>b</sup>                                   | ВШ       | 5,61 (1,26-25,03)                    | 2++                   |
|                                     | Антитіла до кардіоліпіну IgG <sup>b</sup>                                   | ВШ       | 3,57 (2,26-5,65)                     | 2++                   |
|                                     | Антитіла до<br>бета-2-глікопротеїну I <sup>b</sup>                          | ВШ       | *2,12 (0,69-6,53)                    | 2++                   |
| Вроджена                            | Мутація фактора V Лейден <sup>b</sup>                                       | ВШ       | Перший триместр:<br>2,01 (1,13-3,58) | 2++                   |

| Фактор               | Опис                                             | Значення | Оцінка балів + ДІ<br>(за наявності)                                            | Рівень<br>доказовості |
|----------------------|--------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                      |                                                  |          | Другий триместр:<br>7,83 (2,83-21,67)                                          |                       |
| Генетичний           | Мутація в гені протромбіну <sup>b</sup>          | ВШ       | 1,81 (1,26-2,60)                                                               | 2++                   |
|                      | Дефіцит протеїну S <sup>b</sup>                  | ВШ       | *14,72 (0,99-218,1)                                                            | 2++                   |
|                      | Хромосомні перебудови у батьків <sup>49b</sup>   | ВШ       | 2,22 (1,60-3,08)                                                               | 2+                    |
|                      | Попередній еуплоїдний викидень <sup>57,b</sup>   | ВШ       | 2,62 (1,29-5,32)                                                               | 2+                    |
| <b>Вади розвитку</b> |                                                  |          |                                                                                |                       |
| Вроджені             | Усі вади розвитку <sup>62,b</sup>                | ВР       | 1,13 (1,06-1,22)                                                               | 2++                   |
|                      | Сідловидна матка <sup>62,a</sup>                 | ВР       | *Перший триместр:<br>1,22 (0,87-1,72)<br>Другий триместр:<br>1,98 (1,06-3,69)  | 2++                   |
|                      | Перегородка матки <sup>62,a</sup>                | ВР       | Перший триместр:<br>2,65 (1,39-5,06)<br>Другий триместр:<br>2,95 (1,51-5,77)   | 2++                   |
|                      | Дворога матка <sup>62,a</sup>                    | ВР       | Перший триместр:<br>2,32 (1,05-5,13)<br>Другий триместр:<br>2,90 (1,56-5,41)   | 2++                   |
|                      | Подвійна матка <sup>62,a</sup>                   | ВР       | *Перший триместр:<br>1,13 (0,45-2,86)<br>*Другий триместр:<br>1,71 (0,63-4,59) | 2++                   |
|                      | Однорога матка <sup>62,a</sup>                   | ВР       | *Перший триместр:<br>1,38 (0,83-2,28)<br>*Другий триместр:<br>2,27 (0,64-7,96) | 2++                   |
| Набуті               | Міоми <sup>67,a</sup>                            | ВР       | *1,16 (0,80-1,52)                                                              | 3                     |
| Ендокринний          | Антитиреоїдні аутоантитіла <sup>88,b</sup>       | ВШ       | 1,86 (1,18-2,94)                                                               | 2++                   |
| Чоловічий            | Фрагментація ДНК сперматозоїдів <sup>127,a</sup> | ВР       | 2,28 (1,55-3,35)                                                               | 2++                   |

<sup>a</sup> Дані із загальної популяції

<sup>b</sup> Дані із популяції зі ЗНВ

\* Відсутність статистичної значущості  
В контрольних групах ВШ становить 1

### ДОДАТОК 3. Методи генетичного аналізу тканини вагітності

#### 1. ТРАДИЦІЙНЕ КАРІОТИПУВАННЯ

Відповідно до одного дослідження, традиційне каріотипування обмежене невдалим культивуванням, зведені показники становлять приблизно 20% (756/3859), та контамінацією культур клітинами матері із рівнем приблизно у 22% (269/1222).<sup>53,212</sup>

Рекомендації щодо уникнення цих проблем:

- I) якнайшвидше отримати та відправити до цитогенетичної лабораторії тканини вагітності після встановлення діагнозу викидня (щоб уникнути невдалого культивування);
- II) обережно промити тканини фізіологічним розчином (щоб зменшити контамінацію кров'ю матері); та
- III) зберігати частину зразка за температури  $-80^{\circ}\text{C}$ , якщо проводиться традиційне каріотипування (щоб провести флуоресцентну гібридизацію *in situ* [FISH] або молекулярно-генетичне тестування у разі невдалого культивування).<sup>53</sup>

#### 2. ФЛУОРЕСЦЕНТНА ГІБРИДИЗАЦІЯ IN SITU (FISH)

Під час FISH використовуються флуоресцентні зонди, що зв'язуються з певними частинами хромосоми, а тому обмежується використанням лише конкретних зондів (наприклад 13, 16, 18, 21, 22, X та Y).<sup>213</sup> За допомогою цього методу до 97% неефективних культур дають результати,<sup>214</sup> а хромосомні аномалії було виявлено з них у 53%.<sup>215</sup>

#### 3. МАТРИЧНА ПОРІВНЯЛЬНА ГЕНОМНА ГІБРИДИЗАЦІЯ (CGH)

Матрична порівняльна геномна гібридизація — це форма хромосомного мікроматричного аналізу, що заснований на використанні диференційно мічених випробуваних та стандартних зразків геномної ДНК, що одночасно гібридизуються з ДНК-мішенями, розташованими на скляних слайдах або іншій твердій платформі.<sup>216</sup> Вона запобігає обмеженням традиційного каріотипування та FISH щодо невдалого культивування або лімітованих досліджених хромосом, та сканує весь геном, надаючи додаткову інформацію, таку як варіанти числа копій ДНК. За стандартних клінічних умов нещодавні дослідження повідомляють про фактичну відсутність неефективності діагностики.<sup>217</sup>

#### 4. ОДНОНУКЛЕОТИДНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ (SNP)

Матричний SNP — це форма хромосомного мікроматричного аналізу, подібного до CGH. Крім того, він може додатково виявити батьківське походження хромосом та аномалій, а тому може застосовуватись для виключення контамінації культур клітинами матері.<sup>212</sup>

#### 5. СЕКВЕНУВАННЯ НОВОГО ПОКОЛІННЯ (NGS)

NGS забезпечує роздільну здатність в один нуклеотид за допомогою високопродуктивної платформи. Перевагою є можливість досліджувати весь геном у невеликій кількості тканини. Недоліком є висока вартість та необхідність опрацювання даних та біоінформатики через великий вихід даних.<sup>53</sup>

## ДОДАТОК В: Сонографічна анатомія, орієнтири та документація

**Сонографічні орієнтири:** ТВ УЗД рекомендується для точної оцінки вагітності на ранніх термінах

| Аспекти                                                  | Висновки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Плідне яйце</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Рання сонографічна ознака вагітності</li> <li>– Використовуйте СДПЯ для визначення терміну вагітності до того, як можна буде чітко виміряти КТР</li> <li>– Зазвичай візуалізується (за допомогою ТВ УЗД) з 4 тижнів і 3 днів після дати останньої нормальної менструації</li> <li>– Справжнє плідне яйце ексцентрично розміщене в порожнині ендометрію та оточене «ехогенним кільцем» при ТВ УЗД               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Внутрішньопорожнинна рідина (раніше - «псевдогестаційний мішок») знаходиться по середній лінії, зміщуючи передню та задню поверхні порожнини ендометрія</li> </ul> </li> <li>– При позитивному тесті на вагітність та відсутності ознак внутрішньоматкової або ектопічної вагітності на ТВ УЗД вагітність ідентифікується як ВНЛ</li> </ul> |
| <b>Жовтковий мішок</b>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Жовтковий мішок зазвичай є першою структурою, видимою в плідному яйці, і звичайно стає помітним на 5,5 тижні гестації або при СДПЯ 8-10 мм.</li> <li>– Наявність жовткового мішка є остаточним доказом для диференціації плідного яйця</li> <li>– Кількість жовткових мішків зазвичай вказує на кількість амніотичних мішків у випадку двійні (тобто два жовткових мішки вказують на діамніотичну двійню, монохоріальна моноамніотична двійня має один жовтковий мішок)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Ембріон та серцева активність</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Фетальний полюс (ембріональний диск) зазвичай візуалізується на 5-6 тижнів вагітності</li> <li>– КТР у 6 тижнів і 0 днів становить 4 мм</li> <li>– Протягом ембріонального періоду (6-10 тижнів) КТР збільшується приблизно на 1 мм на день</li> <li>– Серцева активність рутинно виявляється на 6-6,5 тижні вагітності</li> <li>– До 6 тижнів вагітності ЧСС буде повільною (тобто від 100 до 115 ударів за хвилину) і швидко збільшується після 6 тижнів</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Жовте тіло</b>                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Може сильно відрізнятися за зовнішнім виглядом від солідних до кістозних форм, розміром до 3 см</li> <li>– Часто виявляється периферична васкуляризація</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Раннє визначення терміну вагітності в I триместрі</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Плідне яйце (немає жовткового мішка, ембріона або серцевої активності) = 5 тижнів</li> <li>– Плідне яйце і жовтковий мішок (немає ембріона, серцевої активності) = 5,5 тижнів</li> <li>– Плідне яйце і жовтковий мішок (живий ембріон, КТР &lt; 5 мм (занадто малий для вимірювання)) = 6 тижнів</li> <li>– Коли КТР доступний, використовуйте вимірювання Австралазійського товариства ультразвукової медицини для визначення терміну вагітності</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## Стандартна ультразвукова документація

## Аспект

## Необхідна інформація

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Методика</b>               | – Вказати, чи використовується ТВ або трансабдомінальне УЗД для полегшення інтерпретації                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Анамнез пацієнтки</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Дата останньої менструації, якщо відома, та передбачувана дата пологів за датою останньої менструації.</li> <li>– Попереднє УЗД, проведене при поточній вагітності, і його результати.</li> <li>– Чи проводився тест на <math>\beta</math>-ХГЛ (сеча або сироватка крові) і коли.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Внутрішньоматкові дані</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Наявність внутрішньоматкового плідного яйця, і якщо воно візуалізується, чи є одиничним або множинним.</li> <li>– СДПЯ в мм та передбачуваний термін вагітності.</li> <li>– Наявність жовткового мішка.</li> <li>– Наявність фетального полюса та його довжина.</li> <li>– Наявність серцевої активності плода та/або ЧСС в ударах на хвилину.</li> <li>– Наявність і розміри будь-якої перигестаційної кровотечі.</li> <li>– Гестаційний вік у тижнях і днях та передбачувана дата пологів за результатами цього УЗД.</li> <li>– Наявність і розміри залишків продуктів зачаття.</li> <li>– Якщо вагітність багатоплідна, кількість жовткових мішків і хоріонів, а також товщина міжамніотичної мембрани.</li> <li>– Можлива ектопічна внутрішньоматкова імплантація (рогова, інтрамуральна, цервікальна, у рубці, ектопічна)</li> </ul> |
| <b>Позаматкові дані</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Яєчник - лівий і правий.</li> <li>– Придатки - лівий та правий.</li> <li>– Наявність вільної рідини та її обсяг (мінімальний, помірний, великий), за наявності.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Коментар робочої групи:** детальна інформація щодо УЗД на різних термінах вагітності викладена у медико-технологічних документах щодо нормальної вагітності, затверджених Наказом МОЗ України від 09.08.2022 року № 1437 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність»».

Товариство радіологів з ультразвукової діагностики першого триместру вагітності США рекомендує чітко визначену, наукову та специфічну термінологію для чіткої комунікації між різними дисциплінами, мінімізації упередженості та шкоди, а також поваги до уподобань пацієнтки. [13]

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

### *RCOG Green-top Guideline No. 17 Recurrent Miscarriage, 2023*

1. Greenwold N, Jauniaux E. Collection of villous tissue under ultrasound guidance to improve the cytogenetic study of early pregnancy failure. *Hum Reprod.* 2002;17(2):452-6.
2. Saravelos SH, Li TC. Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it? *Hum Reprod.* 2012;27(7):1882-6.
3. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000;320(7251):1708-12.
4. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 1990;336(8716):673-5.
5. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006;368(9535): 601-11.
6. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):240-6.
7. Saravelos SH, Regan L. Unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):157-66.
8. Kolte AM, Westergaard D, Lidegaard O, Brunak S, Nielsen HS. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study. *Hum Reprod.* 2021;36(4):1065-73.
9. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021;397(10285):1658-67.
10. Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, Al-Memar M, Brewin J, Abrahams VM, et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet.* 2021;397(10285):1675-82.
11. Coomarasamy A, Gallos ID, Papadopoulou A, Dhillon-Smith RK, Al-Memar M, Brewin J, et al. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet.* 2021;397(10285):1668-74.
12. Lancet Editorial. Miscarriage: worldwide reform of care is needed. *Lancet.* 2021;397(10285):1597:1597.
13. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss, a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020;113(3):533-5.
14. ASRM. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1103-11.
15. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S; ESHRE Guideline Group on RPL. *Hum Reprod Open.* 2018;2018(2):hoy004.
16. van den Boogaard E, Colin DM, Korevaar JC, Dawood F, Vissenberg R, Middeldorp S, et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2013;99(1):188-92.
17. van den Boogaard E, Kaandorp SP, Franssen MT, Mol BW, Leschot NJ, Wouters CH, et al. Consecutive or non-consecutive recurrent miscarriage: is there any difference in carrier status? *Hum Reprod.* 2010;25(6):1411-4.
18. du Fosse NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley EELO. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26(5):650-69.
19. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):167-76.
20. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2868-71.
21. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 1997;12(2):387-9.

22. Oliver-Williams CT, Steer P J. Racial variation in the number of spontaneous abortions before a first successful pregnancy, and effects on subsequent pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;129(3):207-12.
23. Gowri V, Udayakumar AM, Biso W, Al Farsi Y, Rao K. Recurrent early pregnancy loss and consanguinity in Omani couples. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(10):1167-9.
24. Saad FA, Jauniaux E. Recurrent early pregnancy loss and consanguinity. *Reprod Biomed Online.* 2002;5(2):167-70.
25. Nielsen A, Hannibal CG, Lindekilde BE, Tolstrup J, Frederiksen K, Munk C, et al. Maternal smoking predicts the risk of spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(9):1057-65.
26. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol.* 2002;37(1):87-92.
27. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, van Dam RM. 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(7):1233-44.
28. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case- control study. *Hum Reprod.* 2004;19(7):1644-6.
29. Metwally M, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril.* 2008;90(3):714-26.
30. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2010;94(1):290-5.
31. Ng KYB, Cherian G, Kermack AJ, Bailey S, Macklon N, Sunkara SK, et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *SciRep.* 2021;11(1):7081.
32. Gaskins AJ, Hart JE, Chavarro JE, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Laden F, et al. Air pollution exposure and risk of spontaneous abortion in the Nurses' Health Study II. *Hum Reprod.* 2019;34(9):1809-17.
33. Al-Kunani AS, Knight R, Haswell SJ, Thompson JW, Lindow SW. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage. *BJOG.* 2001;108(10):1094-7.
34. Thomas VV, Knight R, Haswell SJ, Lindow SW, van der Spuy ZM. Maternal hair selenium levels as a possible long-term nutritional indicator of recurrent pregnancy loss. *BMC Womens Health.* 2013;13:40.
35. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak- Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod.* 2014;29(2):208-19.
36. Creus M, Deulofeu R, Penarrubia J, Carmona F, Balasch J. Plasma homocysteine and vitamin B12 serum levels, red blood cell folate concentrations, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: a case-control study in Spain. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(3):693-9.
37. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1309-11.
38. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, 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.
39. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2214-21.
40. Tebo AE, Jaskowski TD, Hill HR, Branch DW. Clinical relevance of multiple antibody specificity testing in antiphospholipid syndrome and recurrent pregnancy loss. *Clin Exp Immunol.* 2008;154(3):332-8.

41. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9361):901-8.
42. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis up date. *Thromb Res*. 2015;135(2):339-46.
43. Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J, Varga E, Scott JA. 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.
44. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 1996;348(9032):913-6.
45. Alfievic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;101(1):6-14.
46. Chen H, Yang X, Lu M. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):283-90.
47. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med*. 2013;15(2):153-6.
48. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod*. 1990;5(5):519-28.
49. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *BMJ*. 2006;332(7544):759-63.
50. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *BJOG*. 2010;117(7):885-8.
51. Flynn H, Yan J, Saravelos SH, Li TC. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):109-16.
52. Zhu X, Li J, Zhu Y, Wang W, Wu X, Yang Y, et al. Application of chromosomal microarray analysis in products of miscarriage. *Mol Cytogenet*. 2018;11:44.
53. Zhang T, Sun Y, Chen Z, Li T. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. *BJOG*. 2018;125(4):414-20.
54. van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822(12):1951-9.
55. Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, Maisenbacher MK, Hall MP, Demko Z, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):202-9.
56. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. 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.
57. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril*. 2000;73(2):300-4.
58. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2001;75(4):678-82.
59. Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. Genetic Factors as a Cause of Miscarriage. *Curr Med Chem*. 2010;17(29):3431-7.
60. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):415-29.
61. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):761-71.

62. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(6):665-83.
63. Prior M, Richardson A, Asif S, Polanski L, Parris-Larkin M, Chandler J, et al. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):110-7.
64. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio SA, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013;28(8):2032-44.
65. Ludwin A, Martins WP, Nastri CO, Ludwin I, Coelho Neto MA, Leitao VM, et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): better criteria for distinguishing between normal/arcuate and septate uterus? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):101-9.
66. Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, Lindheim SR, Petrozza JC, Rackow BW, et al. ASRM mullerian anomalies classification 2021. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1238-52.
67. Sundermann AC, Velez Edwards DR, Bray MJ, Jones SH, Latham SM, Hartmann KE. Leiomyomas in Pregnancy and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017;130(5):1065-72.
68. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1215-23.
69. Hartmann KE, Velez Edwards DR, Savitz DA, Jonsson-Funk ML, Wu P, Sundermann AC, et al. Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. *Am J Epidemiol*. 2017;186(10):1140-8.
70. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2011;26(12):3274-9.
71. de Azevedo JM, de Azevedo LM, Freitas F, Wender MC. Endometrial polyps: when to resect? *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(3):639-43.
72. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome- -one century later. *Fertil Steril*. 2008;89(4):759-79, Asherman syndrome—one century later.
73. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, Opmeer BC, Brolmann HA, et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):262-78.
74. Baradwan S, Shafi D, Baradwan A, Bashir MS, Al-Jaroudi D. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcome in patients with Asherman's syndrome post-hysteroscopic adhesiolysis. *Int J Womens Health*. 2018;10:77-82.
75. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16-27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(12):1383-90.
76. McNamee KM, Dawood F, Farquharson RG. Mid-trimester pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):87-102.
77. Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU, Jacobsson B. Maternal microbiome - A pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):94-9.
78. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskeva M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i3633.
79. Gilner J, Biggio J. Management of Short Cervix during Pregnancy: A Review. *Am J Perinatol*. 2016;33(3):245-52.
80. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia*. 1990;33(2): 100-4.
81. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women

whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med.* 1988;319(25):1617-23.

82. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002;12(1):63-8.

83. Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 1999;14(1):18-20.

84. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG.* 2000;107(12):1471-9.

85. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2013;100(5):1326-31.

86. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2017;12(4):e0175708.

87. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, 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.* 2011;17(5):605-19.

88. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:d2616.

89. Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(1):151-60.

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

91. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2002;78(3):487-90.

92. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of met-formin in these patients: a prospective clinical study. *Fertil Steril.* 2008;90(3):727-30.

93. Li W, Ma N, Laird SM, Ledger WL, Li TC. The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology.* 2013;33(3):285-8.

94. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril.* 1998;70(2):246-52.

95. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, Aoyama T, Aoki K. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertil Steril.* 1997;68(5):806-9.

96. Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM, van Lith JM, Claas FH, Bloemenkamp KW. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Hum Immunol.* 2015;76(5):362-73.

97. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today.* 1993;14(7):353-6.

98. Wang NF, Kolte AM, Larsen EC, Nielsen HS, Christiansen OB. Immunologic Abnormalities, Treatments, and Recurrent Pregnancy Loss: What Is Real and What Is Not? *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(3):509-23.

99. Su D, Zhang Y, Wang Q, Wang J, Jiao B, Wang G, et al. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with recurrent miscarriage: a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(2):172-80.

100. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):429-38.

101. Vomstein K, Feil K, Strobel L, Aulitzky A, Hofer-Tollinger S, Kuon RJ, et al. Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Guidelines Versus Current State of the Art. *J Clin Med*. 2021;10(4):869.
102. Laird SM, Mariee N, Wei L, Li TC. Measurements of CD56+ cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ. *Hum Reprod*. 2011;26(6):1331-7.
103. Wang Q, Li TC, Wu YP, Cocksedge KA, Fu YS, Kong QY, et al. Reappraisal of peripheral NK cells in women with recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(6):814-9.
104. Katano K, Suzuki S, Ozaki Y, Suzumori N, Kitaori T, Sugiura-Ogasawara M. Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: a large cohort study. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1629-34.
105. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2727-30.
106. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2208-13.
107. Quenby S, Bates M, Doig T, Brewster J, Lewis-Jones DI, Johnson PM, et al. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 1999;14(9):2386-91.
108. Lash GE, Bulmer JN, Li TC, Innes BA, Mariee N, Patel G, et al. Standardisation of uterine natural killer (uNK) cell measurements in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. *J Reprod Immunol*. 2016;116:50-9.
109. Chen X, Mariee N, Jiang L, Liu Y, Wang CC, Li TC, et al. Measurement of uterine natural killer cell percentage in the periimplantation endometrium from fertile women and women with recurrent reproductive failure: establishment of a reference range. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(6):680.e1-6.
110. Check JH. A practical approach to the prevention of miscarriage. Part 4-role of infection. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010;37(4):252-5.
111. Regan L, Jivraj S, editors. *Infection and pregnancy loss*. London: RCOG Press; 2001.
112. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ*. 1994;308(6924):295-8.
113. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(3):375-90.
114. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ*. 1999;319(7204):220-3.
115. van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1809-15.
116. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. 2016;105(1):106-10.
117. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018;109(5):832-9.
118. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):602.e1-e6.

119. Ruixue W, Hongli Z, Zhihong Z, Rulin D, Dongfeng G, Ruizhi L. The impact of semen quality, occupational exposure to environmental factors and lifestyle on recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(11):1513-8.
120. Saxena P, Misro MM, Chaki SP, Chopra K, Roy S, Nandan D. Is ab normal sperm function an indicator among couples with recurrent pregnancy loss? *Fertil Steril.* 2008;90(5):1854-8.
121. Imam SN, Shamsi MB, Kumar K, Deka D, Dada R. Idiopathic recurrent pregnancy loss: role of paternal factors; a pilot study. *J Reprod Infertil.* 2011;12(4):267-76.
122. Bhattacharya SM. Association of various sperm parameters with unexplained repeated early pregnancy loss--which is most important? *Int Urol Nephrol.* 2008;40(2):391-5.
123. Hill JA, Abbott AF, Politch JA. Sperm morphology and recurrent abortion. *Fertil Steril.* 1994;61(4):776-8.
124. Motak-Pochrzest H, Malinowski A. The occurrence of immunological disturbances in patients with recurrent miscarriage (RM) of unknown etiology. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(7):701-7.
125. Al-Hussein K, Al-Mukhalafi Z, Bertilsson PA, Jaroudi K, Shoukri M, Hollander J. Value of flow cytometric assay for the detection of antisperm antibodies in women with a history of recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2002;47(1):31-7.
126. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2012;27(10):2908-17.
127. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014;102(4):998-1005 e8.
128. Zidi-Jrah I, Hajlaoui A, Mougou-Zerelli S, Kammoun M, Meniaoui I, Sallem A, et al. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2016;105(1):58-64.
129. Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR, Cook PJ, Lamb DJ, Lipshultz LI. Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015;103(4):906-9 el.
130. Bareh GM, Jacoby E, Binkley P, Chang TC, Schenken RS, Robinson RD. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation assessment in normozoospermic male partners of couples with unexplained recurrent pregnancy loss: a prospective study. *Fertil Steril.* 2016;105(2):329-36 el.
131. Carlini T, Paoli D, Pelloni M, Faja F, Dal Lago A, Lombardo F, et al. Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(1):58-65.
132. Agarwal A, Cho CL, Esteves SC. Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(3):164-71.
133. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod.* 1995;10(8):2001-5.
134. Robert JM, Macara LM, Chalmers EA, Smith GC. Inter-assay variation in antiphospholipid antibody testing. *BJOG* 2002;109(3):348-9.
135. 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.
136. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(3): 487-97.
137. Popescu F, Jaslow CR, Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. *Hum Reprod.* 2018;33(4):579-87.
138. Pond E, Dimond R. Reproductive decision making: interviews with mothers of children with undiagnosed developmental delay. *J Community Genet.* 2018;9(3):315-25.

139. Akhtar MA, Saravelos SH, Li TC. Jayaprakasan K; Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies: Scientific Impact Paper No. 62 November 2019. BJOG. 2020;127(5):e1-e13.
140. Grimbizis GF, Di Spiezio SA, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. Hum Reprod. 2016;31(1):2-7.
141. Graupera B, Pascual MA, Hereter L, Browne JL, Ubeda B, Rodriguez I, et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Mullerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46(5):616-22.
142. AFS. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril. 1988;49(6):944-55.
143. Oppelt P, Renner SP, Brucker S, Strissel PL, Strick R, Oppelt PG, et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations. Fertil Steril. 2005;84(5):1493-7.
144. Acien P, Acien MI. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. Hum Reprod Update. 2011;17(5):693-705.
145. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio SA, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Gynecol Surg. 2013;10(3):199-212.
146. ASRM. Uterine septum: a guideline. Fertil Steril. 2016;106(3): 530-40.
147. Ouyang Y, Yi Y, Gong F, Lin G, Li X. ESHRE-ESGE versus ASRM classification in the diagnosis of septate uterus: a retrospective study. Arch Gynecol Obstet. 2018;298(4):845-50.
148. Amin TN, Saridogan E, Jurkovic D. Ultrasound and intrauterine adhesions: a novel structured approach to diagnosis and management. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46(2):131-9.
149. Dhillon-Smith RK, Boelaert K, Jevé YB, Maheshwari A, Coomarasamy A; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Subclinical Hypothyroidism and Antithyroid Autoantibodies in Women with Subfertility or Recurrent Pregnancy Loss: Scientific Impact Paper No. 70 June 2022. BJOG. 2022 Nov;129(12):e75-88.
150. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017;27(3):315-89.
151. Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, O'Keeffe DT. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? J Endocr Soc. 2018;2(6):533-46.
152. Subtil D, Brabant G, Tilloy E, Devos P, Canis F, Fruchart A, et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018;392(10160):2171-9.
153. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2015;104(4):927-31.
154. 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.
155. Esteves SC, Zini A, Coward RM, Evenson DP, Gosalvez J, Lewis SEM, et al. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. Andrologia. 2021;53(2):e13874.
156. Haddock L, Gordon S, Lewis SEM, Larsen P, Shehata A, Shehata H. Sperm DNA fragmentation is a novel biomarker for early pregnancy loss. Reprod Biomed Online. 2021;42(1):175-84.
157. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2010;94(1):290-5.

158. Mishra GD, Dobson AJ, Schofield MJ. Cigarette smoking, menstrual symptoms and miscarriage among young women. *Aust N Z J Public Health*. 2000;24(4):413-20.
159. Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet*. 1980;2(8187):173-6.
160. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):279:e1-8.
161. Tolstrup JS, Kjaer SK, Munk C, Madsen LB, Ottesen B, Bergholt T, et al. Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? *Hum Reprod*. 2003;18(12):2704-10.
162. Saravelos SH, Regan L. The importance of preconception counseling and early pregnancy monitoring. *Semin Reprod Med*. 2011;29(6):557-68.
163. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD002859, 2012.
164. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in anti phospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;115(6):1256-62.
165. Zhang T, Ye X, Zhu T, Xiao X, Liu Y, Wei X, et al. Antithrombotic Treatment for Recurrent Miscarriage: Bayesian Network Meta- Analysis and Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(45):e1732.
166. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril*. 2005;83(3):684-90.
167. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004;26(8):729-34.
168. Liu X, Qiu Y, Yu ED, Xiang S, Meng R, Niu KF, et al. Comparison of therapeutic interventions for recurrent pregnancy loss in association with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83(4):e13219.
169. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD004659.
170. Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, Levine MN, Burrows R. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost*. 1989;61(2):197-203.
171. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Dore C, Regan L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2876-80.
172. Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod*. 2004;19(5):1211-4.
173. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106(2):401-7.
174. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(2):102-7.
175. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*. 1992;80(4):614-20.
176. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD004734.

177. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London; RCOG: 2015.
178. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004;103(10):3695-9.
179. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin- Papunen L, Bloemenkamp KW, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):295-301.
180. Rai RS, Regan L, Chitolie A, Donald JG, Cohen H. Placental thrombosis and second trimester miscarriage in association with activated protein C resistance. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(8):842-4.
181. Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(2):402-5.
182. Ikuma S, Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Nagayoshi M, Tanaka A, Takeda S. Preimplantation Genetic Diagnosis and Natural Conception: A Comparison of Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss Associated with Translocation. *PloS one*. 2015;10(6):e0129958.
183. lews M, Tan J, Taskin O, Alfaraj S, AbdelHafez FF, Abdellah AH, et al. Does preimplantation genetic diagnosis improve reproductive outcome in couples with recurrent pregnancy loss owing to structural chromosomal rearrangement? A systematic review *Reprod Biomed Online*. 2018;36(6):677-85.
184. Musters AM, Repping S, Korevaar JC, Mastenbroek S, Limpens J, van der Veen F, et al. Pregnancy outcome after preimplantation genetic screening or natural conception in couples with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review of the best available evidence. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2153-7 e3.
185. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, Hickok LR, Lathi RB. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2016;31(8):1668-74.
186. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW, et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open- label randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1260-7.
187. Adewole AA, Kalu E, Okohue JE, Alabi CO, Ola B. Septum resection versus expectant management: paucity of good quality data. *Hum Reprod*. 2021;36(9):2626-7.
188. Rikken JFW, van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Reply: Septum resection versus expectant management: paucity of good quality data. *Hum Reprod*. 2021;36(9):2627-8.
189. Jiang Y, Wang L, Wang B, Shen H, Wu J, He J, et al. Reproductive outcomes of natural pregnancy after hysteroscopic septum resection in patients with a septate uterus: a systematic review and meta- analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(1):100762.
190. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD009461.
191. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labour and birth. NICE Guideline [NG25]. 2015; Updated 2022.
192. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell- Carver S, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1316-25.
193. Vissenberg R, van Dijk MM, Fliers E, van der Post JAM, van Wely M, Bloemenkamp KWM, et al. Effect of levothyroxine on live birth rate in euthyroid women with recurrent miscarriage and TPO antibodies (T4-LIFE study). *Contemp Clin Trials*. 2015;44:134-8.

194. Lata K, Dutta P, Sridhar S, Rohilla M, Srinivasan A, Prashad GR, et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocr Connect*. 2013;2(2):118-24.
195. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT Jr, 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):430-8 e3.
196. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD003511.
197. Statement of Retraction: Periconceptional progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(6):1073:1073.
198. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;11:CD003511.
199. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, 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.
200. 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):1357-63 e3.
201. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages - a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(41):1-92.
202. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1815-24.
203. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10):CD000112.
204. MedicinesComplete. British National Formulary (BNF) [<https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>]. Accessed 06 Apr 2023.
205. Nasti CO, Lensen SF, Gibreel A, Raine-Fenning N, Ferriani RA, Bhattacharya S, Martins W Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD009517.
206. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, Stadelmann C, Hennes A, Napier E, et al. A Randomized Trial of Endometrial Scratching before In Vitro Fertilization. *N Engl J Med*. 2019;380(4):325-34.
207. Lensen SF, Manders M, Nasti CO, Gibreel A, Martins WP, Templer GE, Farquhar C. Endometrial injury for pregnancy following sexual intercourse or intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6:CD011424.
208. Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A. Recurrent miscarriage-- outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1991;31(4):320-2, Recurrent Miscarriage - Outcome After Supportive Care in Early Pregnancy.
209. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(2):140-6.
210. Koert E, Mailing GMH, Sylvest R, Krog MC, Kolte AM, Schmidt L, et al. Recurrent pregnancy loss: couples' perspectives on their need for treatment, support and follow up. *Hum Reprod*. 2019;34(2):291-6.

211. Musters AM, Koot YE, van den Boogaard NM, Kaaijk E, Macklon NS, 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.
212. Lathi RB, Gustin SL, Keller J, Maisenbacher MK, Sigurjonsson S, Tao R, et al. Reliability of 46, XX results on miscarriage specimens: a review of 1,222 first-trimester miscarriage specimens. *Fertil Steril.* 2014;101(1):178-82.
213. Shearer BM, Thorland EC, Carlson AW, Jalal SM, Ketterling RP. Reflex fluorescent in situ hybridization testing for unsuccessful product of conception cultures: a retrospective analysis of 5555 samples attempted by conventional cytogenetics and fluorescent in situ hybridization. *Genet Med.* 2011;13(6):545-52.
214. Lescoat D, Jouan H, Loeuillet-Olivo L, Le Calve M. Fluorescent in situ hybridization (FISH) on paraffin-embedded placental tissues as an adjunct for understanding the etiology of early spontaneous abortion. *Prenat Diagn.* 2005;25(4):314-7.
215. Nikitina TV, Lebedev IN. [Cytogenetics of recurrent pregnancy loss]. *Genetika.* 2014;50(5):501-14.
216. Bejjani BA, Shaffer LG. Application of array-based comparative genomic hybridization to clinical diagnostics. *J Mol Diagn.* 2006;8(5):528-33.
217. Bug S, Solfrank B, Schmitz F, Pricelius J, Stecher M, Craig A, et al. Diagnostic utility of novel combined arrays for genome-wide simultaneous detection of aneuploidy and uniparental isodisomy in losses of pregnancy. *Mol Cytogenet.* 2014;7:43.

***ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022.***

1. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ (Clinical research ed)* 2013;346: f1169.
2. Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Corte JR, Rodriguez MJ, Pinto CR. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002;187: 1337- 1342.
3. Badawy SZ, Westpfal EM. Frequency of etiological factors and cost effectiveness of the work up for patients with history of recurrent pregnancy loss. *Early pregnancy (Online)* 2000;4: 253-260.
4. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17: 456-520.
5. Balasch J, Creus M, Marquez M, Burzaco I, Vanrell JA. The significance of luteal phase deficiency on fertility: a diagnostic and therapeutic approach. *Human reproduction (Oxford, England)* 1986;1: 145- 147.
6. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertility and sterility* 2013;100: 1326-1331.
7. Binia A, Contreras AV, Canizales-Quinteros S, Alonzo VA, Tejero ME, Silva-Zolezzi I. Geographical and ethnic distribution of single nucleotide polymorphisms within genes of the folate/homocysteine pathway metabolism. *Genes & nutrition* 2014;9: 421.
8. Bunnewell SJ, Honess ER, Karia AM, Keay SD, Al Wattar BH, Quenby S. Diminished ovarian reserve in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* 2020;113: 818- 827.e813.
9. Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Human reproduction (Oxford, England)* 1999;14: 18-20.
10. Carp HJ, Hass Y, Dolicky M, Goldenberg M, Mashiach S, Rabinovici J. The effect of serum follicular phase luteinizing hormone concentrations in habitual abortion: correlation with

results of paternal leukocyte immunization. *Human reproduction* (Oxford, England) 1995;10: 1702-1705.

11. Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, Sharma S, Kabir SN, Chakravarty B, Jana K. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PloS one* 2013;8: e64446.

12. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clinical endocrinology* 2015;82: 313-326.

13. Cocksedge KA, Saravelos SH, Wang Q, Tuckerman E, Laird SM, Li TC. Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage? *Human reproduction* (Oxford, England) 2008;23: 797-802.

14. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility* 2002;78: 487-490.

15. Creus M, Deulofeu R, Penarrubia J, Carmona F, Balasch J. Plasma homocysteine and vitamin B12 serum levels, red blood cell folate concentrations, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: a case-control study in Spain. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2013;51: 693-699.

16. D'Uva M, Di Micco P, Strina I, Alviggi C, Iannuzzo M, Ranieri A, Mollo A, De Placido G. Hyperhomocysteinemia in women with unexplained sterility or recurrent early pregnancy loss from Southern Italy: a preliminary report. *Thrombosis journal* 2007;5: 10.

17. Govindaiah V, Naushad SM, Prabhakara K, Krishna PC, Radha Rama Devi A. Association of parental hyperhomocysteinemia and C677T Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with recurrent pregnancy loss. *Clinical biochemistry* 2009;42: 380-386.

18. Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2003;17: 459-469.

19. Hofmann GE, Khoury J, Thie J. Recurrent pregnancy loss and diminished ovarian reserve. *Fertility and sterility* 2000;74: 1192-1195.

20. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2006;20: 281-292.

21. Ispasoiu CA, Chicea R, Stamatian FV, Ispasoiu F. High fasting insulin levels and insulin resistance may be linked to idiopathic recurrent pregnancy loss: a case-control study. *International journal of endocrinology* 2013;2013: 576926.

22. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertility and sterility* 1994;62: 54-62.

23. Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *International journal of applied & basic medical research* 2016;6: 79-83.

24. Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Asadi N, Dehkhoda Z, Dehghankhalili M, Kazerooni Y. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a comparative study. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2013;76: 282-288.

25. Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 2014;41: 103-112.

26. Lata K, Dutta P, Sridhar S, Rohilla M, Srinivasan A, Prashad GR, Shah VN, Bhansali A. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocrine connections* 2013;2: 118-124.

27. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *European thyroid journal* 2014;3: 76-94.

28. Lee GS, Park JC, Rhee JH, Kim JI. Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women. *Obstetrics & gynecology science* 2016;59: 379-387.

29. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2000;107: 1471-1479.
30. Li W, Ma N, Laird SM, Ledger WL, Li TC. The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2013;33: 285-288.
31. Liddell HS, Sowden K, Farquhar CM. Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 1997;37: 402-406.
32. Marai I, Carp H, Shai S, Shabo R, Fishman G, Shoenfeld Y. Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)* 2004;51: 235-240.
33. Maryam K, Bouzari Z, Basirat Z, Kashifard M, Zadeh MZ. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals. *BMC research notes* 2012;5: 133.
34. Moini A, Tadayon S, Tehranian A, Yeganeh LM, Akhoond MR, Yazdi RS. Association of thrombophilia and polycystic ovarian syndrome in women with history of recurrent pregnancy loss. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2012;28: 590-593.
35. Nardo LG, 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. *Fertility and sterility* 2002;77: 348-352.
36. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertility and sterility* 2000;74: 1196-1199.
37. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, Aoyama T, Aoki K. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertility and sterility* 1997;68: 806-809.
38. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertility and sterility* 1998;69: 682-690.
39. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Human reproduction (Oxford, England)* 2014;29: 208-219.
40. Ota K, Dambaeva S, Kim MW, Han AR, Fukui A, Gilman-Sachs A, Beaman K, Kwak-Kim J. 1,25-Dihydroxy-vitamin D3 regulates NK-cell cytotoxicity, cytokine secretion, and degranulation in women with recurrent pregnancy losses. *European journal of immunology* 2015;45: 3188-3199.
41. Palomba S, Santagni S, La Sala GB. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res* 2015;8: 77.
42. Prakash A, Li TC, Laird S, Nargund G, Ledger WL. Absence of follicular phase defect in women with recurrent miscarriage. *Fertility and sterility* 2006;85: 1784-1790.
43. Puri M, Kaur L, Walia GK, Mukhopadhyay R, Sachdeva MP, Trivedi SS, Ghosh PK, Saraswathy KN. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *Journal of perinatal medicine* 2013;41: 549-554.
44. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Human reproduction (Oxford, England)* 2000;15: 612-615.
45. Rao VR, Lakshmi A, Sadhnani MD. Prevalence of hypothyroidism in recurrent pregnancy loss in first trimester. *Indian journal of medical sciences* 2008;62: 357-361.
46. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet (London, England)* 1990;336: 1141-1144.

47. Romero ST, Sharshiner R, Stoddard GJ, Ware Branch D, Silver RM. Correlation of serum fructosamine and recurrent pregnancy loss: Case-control study. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2016;42: 763-768.
48. Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, Beard RW, Franks S. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *BMJ (Clinical research ed)* 1988;297: 1027-1028.
49. Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2013;17: 44-49.
50. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21: 1081-1125.
51. Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, Nelen WL, Steegers EA. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. *Obstetrics and gynecology* 2004;104: 336- 343.
52. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertility and sterility* 1996;66: 24-29.
53. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;342: d2616.
54. Ticconi C, Giuliani E, Veglia M, Pietropolli A, Piccione E, Di Simone N. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)* 2011;66: 452-459.
55. Triggianese P, Perricone C, Perricone R, De Carolis C. Prolactin and natural killer cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women with primary infertility and recurrent spontaneous abortion. *American journal of reproductive immunology (New York, NY: 1989)* 2015;73: 56-65.
56. Tulppala M, Bjorses UM, Stenman UH, Wahlstrom T, Ylikorkala O. Luteal phase defect in habitual abortion: progesterone in saliva. *Fertility and sterility* 1991;56: 41-44. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human reproduction update* 2011;17: 605-619.
57. van Dijk MM, Vissenberg R, Bisschop PH, Dawood F, van Wely M, Goddijn M, Farquharson RG. Is subclinical hypothyroidism associated with lower live birth rates in women who have experienced unexplained recurrent miscarriage? *Reproductive biomedicine online* 2016;33: 745-751.
58. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, Goddijn M, Bisschop PH. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human reproduction update* 2015;21: 378-387.
59. Wang LQ, Yan XT, Yan CF, Zhang XW, Hui LY, Xue M, Yu XW. Women with Recurrent Miscarriage Have Decreased Expression of 25-Hydroxyvitamin D3-1alpha-Hydroxylase by the Fetal-Maternal Interface. *PloS one* 2016;11: e0165589.
60. Wang Y, Zhao H, Li Y, Zhang J, Tan J, Liu Y. Relationship between recurrent miscarriage and insulin resistance. *Gynecologic and obstetric investigation* 2011;72: 245-251.
61. Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP, Bonney RC, Franks S. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Human reproduction (Oxford, England)* 1993;8: 829-833.
62. Wilcken B, Bamforth F, Li Z, Zhu H, Ritvanen A, Renlund M, Stoll C, Alembik Y, Dott B, Czeizel AE et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet* 2003;40: 619-625.

63. Yan X, Wang L, Yan C, Zhang X, Hui L, Sheng Q, Xue M, Yu X. Decreased expression of the vitamin D receptor in women with recurrent pregnancy loss. *Archives of biochemistry and biophysics* 2016;606: 128-133.
64. Zammiti W, Mtiraoui N, Mahjoub T. Lack of consistent association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, homocysteine levels and recurrent pregnancy loss in tunisian women. *American journal of reproductive immunology* (New York, NY : 1989) 2008;59: 139-145.
65. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertility and sterility* 2008;90: 727-730.
66. Bao SH, Sheng SL, Liao H, Zhou Q, Frempong ST, Tu WY. Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *American journal of reproductive immunology* (New York, NY : 1989) 2017;78.
67. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, American College of Chest P. 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* 2012;141: e691S-736S.
68. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, Vazquez SR, Greer IA, Riva JJ, Bhatt M et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood advances* 2018;2: 3317-3359.
69. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;7: CD004734. Update 2022
70. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005: Cd002859.
71. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstetrics and gynecology* 2002;100: 408-413.
72. Glueck CJ, Smith D, Gandhi N, Hemachandra K, Shah P, Wang P. Treatable high homocysteine alone or in concert with five other thrombophilias in 1014 patients with thrombotic events. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 2015;26: 736-742.
73. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;5: Cd012852.
74. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996;174: 1584-1589.
75. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J, Gent M. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *The Journal of rheumatology* 2009;36: 279-287.
76. Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program* 2014;2014: 393- 399.
77. Perricone R, De Carolis C, Kroegler B, Greco E, Giacomelli R, Cipriani P, Fontana L, Perricone C. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology* (Oxford, England) 2008;47: 646-651.
78. Skeith L, Bates SM, Bates V, Rodger MA. The challenges and lessons learned in conducting clinical trials in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Thrombosis research* 2020;194: 54-56.

79. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleussner E, Laskin CA, Rodger MA. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016;127: 1650-1655
80. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2011;118: 197-198.
81. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ (Clinical research ed)* 2013;346: f1169.
82. Al-Biate MA. Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* 2015;54: 266-269.
83. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27: 315-389.
84. Andrade C. Major malformation risk, pregnancy outcomes, and neurodevelopmental outcomes associated with metformin use during pregnancy. *The Journal of clinical psychiatry* 2016;77: e411-414.
85. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertility and sterility* 2013;100: 1326-1331.
86. Chakraborty P, Banerjee S, Saha P, Nandi SS, Sharma S, Goswami SK, Chakravarty B, Kabir SN. Aspirin and low-molecular weight heparin combination therapy effectively prevents recurrent miscarriage in hyperhomocysteinemic women. *PloS one* 2013;8: e74155.
87. Chen X, Yin B, Lian RC, Zhang T, Zhang HZ, Diao LH, Li YY, Huang CY, Liang DS, Zeng Y. Modulatory effects of vitamin D on peripheral cellular immunity in patients with recurrent miscarriage. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)* 2016;76: 432-438.
88. Clifford K, Rai R, Watson H, Franks S, Regan L. Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 1996;312: 1508-1511.
89. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, Gupta P, Dawood F, Koot YE, Bender Atik R et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *The New England journal of medicine* 2015;373: 2141-2148.
90. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016: CD008873.
91. Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL, Ross AC. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, 2011. National Academies Press.
92. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, Bender-Atik R, Agrawal R, Bhatia K, Edi-Osagie E et al. Levothyroxine to increase live births in euthyroid women with thyroid antibodies trying to conceive: the TABLET RCT Levothyroxine to increase live births in euthyroid women with thyroid antibodies trying to conceive: the TABLET RCT. 2019. NIHR Journals Library, Southampton (UK).
93. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertility and sterility* 1998;70: 246-252.
94. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 524-529.
95. Khan I, Okosieme OE, Lazarus JH. Current challenges in the pharmacological management of thyroid dysfunction in pregnancy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10: 97-109.

96. Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, Al-Inany H. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2006;22: 680-684.
97. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, Steegers EA, Visser TJ, White T, Tiemeier H et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4: 35-43.
98. Lata K, Dutta P, Sridhar S, Rohilla M, Srinivasan A, Prashad GR, Shah VN, Bhansali A. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocrine connections* 2013;2: 118-124.
99. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *European thyroid journal* 2014;3: 76-94.
100. Lepoutre T, Debieve F, Gruson D, Daumerie C. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases. *Gynecologic and obstetric investigation* 2012;74: 265- 273.
101. Li TC, Ding SH, Anstie B, Tuckerman E, Wood K, Laird S. Use of human menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage: preliminary report. *Fertility and sterility* 2001;75: 434-437.
102. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT, De Ycaza AE, Rodriguez-Gutierrez R, Coddington CC, 3rd et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ (Clinical research ed)* 2017;356: i6865.
103. McAree T, Jacobs B, Manickavasagar T, Sivalokanathan S, Brennan L, Bassett P, Rainbow S, Blair M. Vitamin D deficiency in pregnancy - still a public health issue. *Maternal & child nutrition* 2013;9: 23-30.
104. Morley LC, Simpson N, Tang T. Human chorionic gonadotrophin (hCG) for preventing miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;1: Cd008611.
105. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 2587-2591.
106. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, Locorotondo G, Caroli P, Pezzarossa A, Dazzi D et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2005;20: 1529-1533.
107. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 1699-1707.
108. Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, Steegers EA, Boers GH, Eskes TK. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *The Journal of nutrition* 1998;128: 1336-1341.
109. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Human reproduction (Oxford, England)* 2014;29: 208-219.
110. Quere I, Mercier E, Bellet H, Janbon C, Mares P, Gris JC. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertility and sterility* 2001;75: 823-825.
111. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21: 1081-1125.

112. Stephenson MD, McQueen D, Winter M, Kliman HJ. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility* 2017;107: 684-690.e682.
113. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;342: d2616.
114. van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, van der Post JAM, van der Hoorn MP, de Weerd S, Kuchenbecker WK, Hoek A, Sikkema JM, Verhoeve HR et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2022;10: 322-329.
115. Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, Goddijn M. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human reproduction update* 2012;18: 360-373.
116. Wagner CL, Hollis BW, Kotsa K, Fakhoury H, Karras SN. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 2017.
117. Wang Y, Zhao H, Li Y, Zhang J, Tan J, Liu Y. Relationship between recurrent miscarriage and insulin resistance. *Gynecologic and obstetric investigation* 2011;72: 245-251.
118. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertility and sterility* 2008;90: 727-730

***Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022)***

- [1] ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018; 2018: hoy004
- [2] RCOG. The investigation and treatment of Couples with recurrent firsttrimester and second-trimester miscarriage. RCOG Green-top Guideline No 17: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2011. Accessed August 8, 2022 at: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-allguidance/green-top-guidelines/the-investigation-and-treatment-of-couples-with-recurrent-miscarriage-green-top-guideline-no-17>
- [3] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78: 179–190
- [4] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98: 1103–1111
- [5] Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 591–597
- [6] WHO. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 247–253
- [7] Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90 (5 Suppl): S60
- [8] Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368: 601–611
- [9] van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 26: 356–367

- [10] Kolte AM, Westergaard D, Lidegaard O et al. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study. *Hum Reprod* 2021; 36: 1065–1073
- [11] Ng KYB, Cherian G, Kermack AJ et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Rep* 2021; 11: 7081
- [12] Rooney KL, Domar A. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci* 2018; 20: 41–47
- [13] Hong Li Y, Marren A. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract* 2018; 47: 432–436
- [14] Leung LW, Davies GA. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37: 791–797
- [15] Balsells M, Garcia-Patterson A, Corcoy R. Systematic review and metaanalysis on the association of prepregnancy underweight and miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 207: 73–79
- [16] Boedt T, Vanhove AC, Vercoe MA et al. Preconception lifestyle advice for people with infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; (4): CD008189
- [17] Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 681–705
- [18] van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M et al. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 1951–1959
- [19] Zhang T, Sun Y, Chen Z et al. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. *BJOG* 2018; 125: 414–420
- [20] De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990; 5: 519–528
- [21] du Fosse NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM et al. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 26: 650–669
- [22] Pereza N, Ostojic S, Kapovic M et al. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 2017; 107: 150–159.e2
- [23] Kähler C, Gembruch U, Heling KS et al.; DEGUM. [DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. *Ultraschall Med* 2013; 34: 435–440
- [24] Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U et al. DEGUM, OGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Ultraschall Med* 2019; 40: 176–193
- [25] Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB et al. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 442–451
- [26] Iews M, Tan J, Taskin O et al. Does preimplantation genetic diagnosis improve reproductive outcome in couples with recurrent pregnancy loss owing to structural chromosomal rearrangement? A systematic review. *Reprod Biomed Online* 2018; 36: 677–685
- [27] Franssen MT, Musters AM, van der Veen F et al. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 467–475
- [28] Ikuma S, Sato T, Sugiura-Ogasawara M et al. Preimplantation Genetic Diagnosis and Natural Conception: A Comparison of Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss Associated with Translocation. *PLoS One* 2015; 10: e0129958
- [29] Seckin B, Sarikaya E, Oruc AS et al. Office hysteroscopic findings in patients with two, three, and four or more, consecutive miscarriages. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17: 393–398
- [30] Salim R, Regan L, Woelfer B et al. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003; 18: 162–166

- [31] Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K et al. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 514–521
- [32] Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014; 29: 665–683
- [33] Oppelt P, Binder H, Birraux J et al. Diagnosis and Therapy of Female Genital Malformations (Part 1). Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/052, May 2019). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 1307–1328. doi:10.1055/a-1471-4781
- [34] Turocy JM, Rackow BW. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol* 2019; 43: 74–79
- [35] Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL et al. Systematic review and metaanalysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 262–278
- [36] Hooker AB, Aydin H, Brolmann HA et al. Long-term complications and reproductive outcome after the management of retained products of conception: a systematic review. *Fertil Steril* 2016; 105: 156–164.e1-2
- [37] Saravelos SH, Yan J, Rehmani H et al. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2011; 26: 3274–3279
- [38] Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R et al. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1386–1389
- [39] Jaslow CR. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014; 41: 57–86
- [40] Bailey AP, Jaslow CR, Kutteh WH. Minimally invasive surgical options for congenital and acquired uterine factors associated with recurrent pregnancy loss. *Womens Health (Lond)* 2015; 11: 161–167
- [41] Rikken JFW, Verhorstert KWJ, Emanuel MH et al. Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study. *Hum Reprod* 2020; 35: 1578–1588
- [42] Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2021; 36: 1260–1267
- [43] Conforti A, Alviggi C, Mollo A et al. The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 118
- [44] Roy KK, Baruah J, Sharma JB et al. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due to Asherman's syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 355–361
- [45] Chen L, Zhang H, Wang Q et al. Reproductive Outcomes in Patients With Intrauterine Adhesions Following Hysteroscopic Adhesiolysis: Experience From the Largest Women's Hospital in China. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24: 299–304
- [46] Metwally M, Raybould G, Cheong YC et al. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; (1): CD003857
- [47] Bosteels J, van Wessel S, Weyers S et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (12): CD009461
- [48] Bosteels J, Weyers S. Outpatient treatment for uterine polyps. *BMJ* 2015; 350: h1469
- [49] Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 93: 437–441
- [50] Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K et al. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155: 217–220
- [51] Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R 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: 640–647

- [52] McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014; 101: 1026–1030
- [53] Yang R, Du X, Wang Y et al. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 1363–1369
- [54] Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril* 2021; 115: 546–560
- [55] Haahr T, Jensen JS, Thomsen L et al. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Hum Reprod* 2016; 31: 795–803
- [56] Moreno I, Codoner FM, Vilella F et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 684–703
- [57] Fu M, Zhang X, Liang Y et al. Alterations in Vaginal Microbiota and Associated Metabolome in Women with Recurrent Implantation Failure. *mBio* 2020; 11: e03242-19
- [58] Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *medRxiv* 2021. doi:10.1101/2021.02.05.21251207
- [59] Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S et al. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reprod Med Biol* 2019; 18: 72–82
- [60] Cicinelli E, Resta L, Loizzi V et al. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. *Fertil Steril* 2021; 115: 1541–1548
- [61] Song D, He Y, Wang Y et al. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertil Steril* 2021; 115: 1549–1556
- [62] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103: e27–e32
- [63] DeVilbiss EA, Sjaarda LA, Mumford SL. Routine assessment of ovulation is unlikely to be medically necessary among eumenorrheic women. *Fertil Steril* 2020; 114: 1187–1188
- [64] Chinta P, Rebekah G, Kunjummen AT et al. Revisiting the role of serum progesterone as a test of ovulation in eumenorrheic subfertile women: a prospective diagnostic accuracy study. *Fertil Steril* 2020; 114: 1315–1321
- [65] Akhtar MA, Agrawal R, Brown J et al. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; (6): CD011009
- [66] Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med* 2019; 380: 1316–1325
- [67] Sarne DH. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med* 2019; 381: 190–191
- [68] Schafer-Graf UM, Gembruch U, Kainer F et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) – Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Guideline of the DDG and DGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 057/008, February 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 1219–1231
- [69] Kentenich H, Wischmann T, Stöbel-Richter Y, Hrsg. Fertilitätsstörungen – psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie. Leitlinie und Quellentext (Revision). Gießen: Psychosozial-Verlag; 2013
- [70] Catherino WH. Stress relief to augment fertility: the pressure mounts. *Fertil Steril* 2011; 95: 2462–2463
- [71] Li W, Newell-Price J, Jones GL et al. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 180–189
- [72] Schilling K, Toth B, Rosner S et al. Prevalence of behaviour-related fertility disorders in a clinical sample: results of a pilot study. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 1307–1314
- [73] Läßle M. Streß als Erklärungsmodell für Spontanaborte (SA) und rezidivierende Spontanaborte (RSA). *Zentralblatt für Gynäkologie* 1988; 110: 325–335

- [74] Rohde A, Dorn A. Gynäkologische Psychosomatik und Gynäkopsychiatrie. Stuttgart: Schattauer; 2007
- [75] El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health* 2017; 9: 331–345
- [76] Farren J, Mitchell-Jones N, Verbakel JY et al. The psychological impact of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2018; 24: 731–749
- [77] Koert E, Malling GMH, Sylvest R et al. Recurrent pregnancy loss: couples' perspectives on their need for treatment, support and follow up. *Hum Reprod* 2019; 34: 291–296
- [78] Musters AM, Koot YE, van den Boogaard NM et al. Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences. *Hum Reprod* 2013; 28: 398–405
- [79] Newbatt E, Beckles Z, Ullman R; Guideline Development Group. Ectopic pregnancy and miscarriage: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012; 345: e8136
- [80] Homer HA. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2019; 59: 36–44
- [81] Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S et al. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 98
- [82] Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD000112
- [83] Odendaal J, Quenby S, Sammaritano L et al. Immunologic and rheumatologic causes and treatment of recurrent pregnancy loss: what is the evidence? *Fertil Steril* 2019; 112: 1002–1012
- [84] Carp H. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019; 60: 77–86
- [85] Achilli C, Duran-Retamal M, Saab W et al. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018; 110: 1089–1100
- [86] Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage.
- [87] Vomstein K, Voss P, Molnar K et al. Two of a kind? Immunological and clinical risk factors differ between recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2020; 141: 103166
- [88] Branch DW. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019; 2019: 421–425
- [89] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306
- [90] Toth B, Baston-Bust DM, Behre HM et al. Diagnosis and Therapy Before Assisted Reproductive Treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015–085, February 2019) –Part 1, Basic Assessment of the Woman. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 1278–1292
- [91] Zhu H, Wang M, Dong Y et al. Detection of non-criteria autoantibodies in women without apparent causes for pregnancy loss. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22994
- [92] Empson M, Lassere M, Craig J et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2005 (2): CD002859. doi:10.1002/ 14651858.CD002859.pub2
- [93] Empson M, Lassere M, Craig JC et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 135–144
- [94] Mak A, Cheung MW, Cheak AA et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive antiphospholipid antibodies: a metaanalysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 281–288
- [95] Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1256–1262

- [96] ACOG Practice Bulletin No. 118: antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 192–199
- [97] Derksen RH, de Groot PG. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies. *Neth J Med* 2004; 62: 273–278
- [98] Gardiner C, Hills J, Machin SJ et al. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus* 2013; 22: 18–25
- [99] Cohn DM, Goddijn M, Middeldorp S et al. Recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies: prognosis of subsequent pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2208–2213
- [100] Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R; EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. *Lupus* 2012; 21: 766–768
- [101] Mekinian A, Loire-Berson P, Nicaise-Roland P et al. Outcomes and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody levels. *J Reprod Immunol* 2012; 94:
- [102] Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ et al. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2015; 113: 13–19
- [103] Lo HW, Chen CJ, Tsai EM. Pregnancy outcomes for women with noncriteria antiphospholipid syndrome after anticoagulant therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 244: 205–207
- [104] Toth B, Vocke F, Rogenhofer N et al. Paternal thrombophilic gene mutations are not associated with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60: 325–332
- [105] Rogenhofer N, Engels L, Bogdanova N et al. Paternal and maternal carriage of the annexin A5 M2 haplotype are equal risk factors for recurrent pregnancy loss: a pilot study. *Fertil Steril* 2012; 98: 383–388
- [106] Ormesher L, Simcox LE, Tower C et al. ‘To test or not to test’, the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics. *Obstet Med* 2017; 10: 61–66
- [107] Joksic I, Mikovic Z, Filimonovic D et al. Combined presence of coagulation factor XIII V34 L and plasminogen activator inhibitor 1 4 G/5 G gene polymorphisms significantly contribute to recurrent pregnancy loss in Serbian population. *J Med Biochem* 2020; 39: 199–207
- [108] Vomstein K, Herzog A, Voss P et al. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia. *Am J Reprod Immunol* 2021; 85: e13327
- [109] Wang P, Yang H, Wang G et al. Predictive value of thromboelastography parameters combined with antithrombin III and D-Dimer in patients with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2019; 82: e13165
- [110] Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol* 2010; 85: 25–32
- [111] Rodger MA, Betancourt MT, Clark P et al. The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010; 7: e1000292
- [112] Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J et al. 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: 39–50
- [113] Alecsandru D, Klimczak AM, Garcia Velasco JA et al. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2021; 115: 561–566
- [114] Liu X, Chen Y, Ye C et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2021; 36: 1213–1229
- [115] de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW et al. ALIFE2 study: lowmolecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia—study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 208
- [116] Hamulyak EN, de Jong PG, Scheres LJJ et al. Progress of the ALIFE2 study: A dynamic road towards more evidence. *Thromb Res* 2020; 190: 39–44

- [117] Skeith L, Carrier M, Kaaja R et al. A meta-analysis of low-molecularweight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016; 127: 1650–1655
- [118] Tan WK, Lim SK, Tan LK et al. Does low-molecular-weight heparin improve live birth rates in pregnant women with thrombophilic disorders? A systematic review. *Singapore Med J* 2012; 53: 659–663
- [119] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. 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* 2012; 141: e691S–e736S
- [120] Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613–622
- [121] Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 362: 1586–1596
- [122] Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A. Recurrent miscarriage—outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31: 320–322
- [123] Jeng GT, Scott JR, Burmeister LF. A comparison of meta-analytic results using literature vs. individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage. *JAMA* 1995; 274: 830–836
- [124] Devall AJ, Papadopoulou A, Podeseck M et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; (4): CD013792
- [125] Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019 (11): CD003511
- [126] Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 167–176

***Queensland Clinical Guidelines. Early pregnancy loss. Guideline No. MN22.29-V7-R27 Queensland Health. 2022. <http://www.health.qld.gov.au/qcg>***

3. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podeseck M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *The Lancet* 2021;397(10285):1658-67. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6).
7. Palmer AD, Murphy-Oikonen J. Social work intervention for women experiencing early pregnancy loss in the emergency department. *Social Work in Health Care* 2019;58(4):392-411. doi:10.1080/00981389.2019.1580237.
12. Australian Institute of Health and Welfare. Australia's mothers and babies [Internet]. 2021 [cited 2022 April 05]. Available from: [www.aihw.gov.au](http://www.aihw.gov.au)
13. Norwitz M, Belfort M, Saade G, Miller H. First-trimester vaginal bleeding. In: *Obstetrical Clinical Algorithms: Management and Evidence*. Chichester: Blackwell Publishing; 2010.
15. National Blood Authority. Prophylactic use of Rh D immunoglobulin in pregnancy care [Internet]. 2021 [cited 2022 April 12]. Available from: <http://www.blood.gov.au>.
16. Petersen SG, Perkins AR, Gibbons KS, Bertolone JI, Mahomed K. The medical management of missed miscarriage: outcomes from a prospective, single-centre, Australian cohort. *Medical Journal of Australia* 2013;199(5):341-6.
18. Queensland Maternal and Perinatal Quality Council. Queensland mothers and babies 2016 and 2017 [Internet]. 2019 [cited 2022 April 11]. Available from: [www.health.qld.gov.au](http://www.health.qld.gov.au).
19. Robinson J. Provision of information and support to women who have suffered an early miscarriage. *British Journal of Midwifery* 2014;22(3):175-80.
20. Rowlands I, Lee C. Adjustment after miscarriage: predicting positive mental health trajectories among young Australian women. *Psychology, Health & Medicine* 2010;15(1):34-49. doi:10.1080/13548500903440239.

21. Farren J, Jalmbrant M, Falconieri N, Mitchell-Jones N, Bobdiwala S, Al-Memar M, et al. Differences in post-traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy between women and their partners: multicenter prospective cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2021;57(1):141-8. doi:10.1002/uog.23147.
22. Harty T, Trench M, Keegan O, O'Donoghue K, Nuzum D. The experiences of men following recurrent miscarriage in an Irish tertiary hospital: A qualitative analysis. *Health Expect* 2022. doi:10.1111/hex.13452.
23. Sands Australia. Early pregnancy loss fact sheet [Internet]. no date [cited 2022 April 11]. Available from: <https://www.sands.org.au>.
26. Farren J, Mitchell-Jones N, Verbakel JY, Timmerman D, Jalmbrant M, Bourne T. The psychological impact of early pregnancy loss. *Human Reproduction Update* 2018;24(6):731-49. doi:10.1093/humupd/dmy025.
27. Farren J, Jalmbrant M, Falconieri N, Mitchell-Jones N, Bobdiwala S, Al-Memar M, et al. Prognostic factors for post-traumatic stress, anxiety and depression in women after early pregnancy loss: a multi-centre prospective cohort study. *British Medical Journal Open* 2022;12(3):e054490-e. doi:10.1136/bmjopen-2021-054490.
29. Australian Government Department of Health. Pregnancy support counselling [Internet]. 2020 [cited November 2014]; (2022 April 11). Available from: <http://www.health.gov.au>.
30. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *New England Journal of Medicine* 2013;369(15):1443-51. doi:10.1056/NEJMra1302417.
31. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstetrics & Gynecology* 2004;104(1):50-5. doi:10.1097/01.AOG.0000128174.48843.12.
32. Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstetrics & Gynecology* 1981;58(2):162-6.
33. Australasian Society for Ultrasound in Medicine. Guidelines for the performance of first trimester ultrasound [Internet]. 2021 [cited 2022 April 04]. Available from: <http://www.asum.com.au/>.
34. Bobdiwala S, Kyriacou C, Christodoulou E, Farren J, Mitchell-Jones N, Al-Memar M, et al. Evaluating cut-off levels for progesterone, beta human chorionic gonadotropin and beta human chorionic gonadotropin ratio to exclude pregnancy viability in women with a pregnancy of unknown location: A prospective multicenter cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2021;101(1):46-55. doi:10.1111/aogs.14295.
35. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: A Comparative Review of Major National Guidelines. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2020;75(10):611-23. doi:10.1097/OGX.0000000000000832.
36. Ku CW, Zhang X, Zhang VR-Y, Allen JC, Tan NS, Østbye T, et al. Gestational age-specific normative values and determinants of serum progesterone through the first trimester of pregnancy. *Scientific Reports* 2021;11(1):4161. doi:10.1038/s41598-021-83805-w.
37. Pereira PP, Cabar FR, Gomez Ú T, Francisco RPV. Pregnancy of unknown location. *Clinics (Sao Paulo)* 2019;74:e1111. doi:10.6061/clinics/2019/e1111.
38. Bobdiwala S, Saso S, Verbakel JY, Al-Memar M, Van Calster B, Timmerman D, et al. Diagnostic protocols for the management of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2019;126(2):190-8. doi:10.1111/1471-0528.15442.
39. Izhar R, Husain S, Muhammad Ahmad T, Ala SH, Rahila I, Husain S, et al. Triaging women with pregnancy of unknown location: evaluation of protocols based on single serum progesterone, serum hCG ratios, and model M4. *Journal of Reproduction & Infertility* 2022;23(2):107-13. doi:<https://doi.org/10.18502/jri.v23i2.8995>.
40. Christodoulou E, Bobdiwala S, Kyriacou C, Farren J, Mitchell-Jones N, Ayim F, et al. External validation of models to predict the outcome of pregnancies of unknown location: a

multicentre cohort study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2021;128(3):552-62. doi:10.1111/1471-0528.16497.

42. Ooi S, De Vries B, Ludlow J. How do the M4 and M6 models perform in an Australian pregnancy of unknown location population? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2021;61(1):100-5. doi:10.1111/ajo.13252.

43. Doubilet PM, Phillips CH, Durfee SM, Benson CB. First-trimester prognosis when an early gestational sac is seen on ultrasound imaging: logistic regression prediction model. *Journal of Ultrasound Medicine* 2021;40(3):541-50. doi:10.1002/jum.15430.

44. Tanaka K, Coghill E, Ballard E, Sekar R, Amoako A, Khalil A, et al. Management of caesarean scar pregnancy with high dose intravenous methotrexate infusion therapy: 10-year experience at a single tertiary centre. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2019;237:28-32. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.008.

45. Maymon R, Svirsky R, Smorgick N, Mendlovic S, Halperin R, Gilad K, et al. Fertility performance and obstetric outcomes among women with previous cesarean scar pregnancy. *Journal of Ultrasound Medicine* 2011;30(9):1179-84. doi:10.7863/jum.2011.30.9.1179.

47. Liu L, Ross WT, Chu AL, Deimling TA. An updated guide to the diagnosis and management of cesarean scar pregnancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2020;32(4):255-62. doi:10.1097/GCO.0000000000000644.

64. Chu J, Hardy P, Beeson L, Coomarasamy A. What is the best method for managing early miscarriage? *British Medical Journal (BMJ)* 2020;368:l6438-l. doi:10.1136/bmj.l6438.

66. Ghosh J, Papadopoulou A, Devall AJ, Jeffery H, Beeson L, Do V, et al. Methods for managing miscarriage: a network meta-analysis (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [Internet]. 2021, [cited 22 April 08]. Issue 6. Art No.: CD012602. DOI:10.1002/14651858.CD012602.pub2.

67. Fernlund A, Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Predictors of complete miscarriage after expectant management or misoprostol treatment of non-viable early pregnancy in women with vaginal bleeding. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2020;302(5):1279-96. doi:10.1007/s00404-020-05672-6.

68. Fernlund A, Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Reproductive outcome after early miscarriage: comparing vaginal misoprostol treatment with expectant management in a planned secondary analysis of a randomized controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2022;59(1):100-6. doi:10.1002/uog.24769.

69. B HAW, Murugesu N, Tobias A, Zamora J, Khan KS. Management of first-trimester miscarriage: a systematic review and network meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2019;25(3):362-74. doi:10.1093/humupd/dmz002.

70. Fernlund A, Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L, Sjöström K. Psychological impact of early miscarriage and client satisfaction with treatment: comparison between expectant management and misoprostol treatment in a randomized controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2021;58(5):757-65. doi:https://doi.org/10.1002/uog.23641.

71. Petersen SG, Perkins AR, Gibbons KS, Bertolone JJ, Mahomed K. Utility of betahCG monitoring in the follow-up of medical management of miscarriage. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2017. doi:10.1111/ajo.12607.

72. Kim C, Barnard S, Neilson JP, Hickey M, Vazquez C, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage [Internet]. 2017 [cited 2017 March 31]; Issue 1. Art No.: CD007223.

74. Ehrnsten L, Altman D, Ljungblad A, Kopp Kallner H. Efficacy of mifepristone and misoprostol for medical treatment of missed miscarriage in clinical practice—A cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2020;99(4):488-93. doi:10.1111/aogs.13780.

75. Tunçalp Ö, Gülmezoglu AM, Souza JP. Surgical procedures for evacuating incomplete miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;Issue 9. Art. No.:CD001993. DOI: 10.1002/14651858.CD001993.pub2,

76. Webber K, Grivell R. Cervical ripening before first trimester surgical evacuation for non-viable pregnancy [Internet]. 2015 [cited 2016 September 20]; Issue 11. Art. No.: CD009954.

77. Australian Medicines Handbook. Misoprostol. [Internet]. Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Ltd; January 2022 [cited 2021 April 08]. Available from: <http://amhonline.amh.net.au/>.
79. Odendaal H, Wright C, Brink L, Schubert P, Geldenhuys E, Groenewald C. Association of late second trimester miscarriages with placental histology and autopsy findings. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2019;243:32-5. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.024>.
80. Morris A, Meaney S, Spillane N, O'Donoghue K. The postnatal morbidity associated with second-trimester miscarriage. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2016;29(17):2786-90. doi:10.3109/14767058.2015.1103728.
81. Blumenfeld Z, Khatib N, Zimmer EZ, Bronshtein M. Fetal demise in the early second trimester: sonographic findings. *Journal of Clinical Ultrasound* 2015;43(2):109-12. doi:10.1002/jcu.22204.
82. Qiu J, Du T, Chen C, Lyu Q, Mol BW, Zhao M, et al. Impact of uterine malformations on pregnancy and neonatal outcomes of IVF/ICSI-frozen embryo transfer. *Human Reproduction* 2022;37(3):428-46. doi:10.1093/humrep/deac003.
83. Bahar R, Alexandroni H, Karavani G, Gilad R, Benshushan A. Safety of medical second trimester abortions for women with prior cesarean sections. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2021;303(5):1217-22. doi:10.1007/s00404-020-05904-9.
85. Australian Breastfeeding Association. Lactation after infant death [Internet]. 2020 [cited 2022 April 11]. Available from: <https://www.breastfeeding.asn.au/bfinfo/lactation-after-infant-death>.
86. Kaur B. Pathology of gestational trophoblastic disease (GTD). *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2021;74:3-28. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.02.005>.
88. Tidy J, Seckl M, Hancock B, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of gestational trophoblastic disease (Green-top Guideline No.38). *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2021;128:e1-e27.
89. Horowitz NS, Eskander RN, Adelman MR, Burke W. Epidemiology, diagnosis, and treatment of gestational trophoblastic disease: a Society of Gynecologic Oncology evidenced-based review and recommendation. *Gynecologic Oncology* 2021;163(3):605-13. doi:10.1016/j.ygyno.2021.10.003.
90. Zhao P, Lu Y, Huang W, Tong B, Lu W. Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):13. doi:10.1186/s12885-018-5168-x.
91. Eiriksson L, Dean E, Sebastianelli A, Salvador S, Comeau R, Jang J-H, et al. Guideline No. 408: Management of Gestational Trophoblastic Diseases. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2021;43(1):91-105.e1. doi:10.1016/j.jogc.2020.03.001.
92. Albright BB, Shorter JM, Mastroyannis SA, Ko EM, Schreiber CA, Sonalkar S. Gestational Trophoblastic Neoplasia After Human Chorionic Gonadotropin Normalization Following Molar Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2020 Jan;135(1):12-23. doi:10.1097/AOG.0000000000003566.
97. Royal College of Nursing. Sensitive disposal of all fetal remains [Internet]. 2007 [cited 2016 October 10]. Available from: <https://www2.rcn.org.uk/>.
98. Queensland Government. Public Health Act 2005: current as at July 1 2016 [Internet]. 2005 [cited 2016 October 14]. Available from: <https://www.legislation.qld.gov.au>

### ***Додаткова література, що використана у коментарях робочої групи***

1. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R on Behalf of the ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators, et al 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:1258-1270.

2. Santoro A, Travaglino A, Inzani F, Angelico G, et al. The Role of Plasma Cells as a Marker of Chronic Endometritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines* 2023, 11, 1714. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061714>
3. NICE guideline [NG126] Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management Published: 17 April 2019 Last updated: 23 August 2023 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126/resources/ectopic-pregnancy-and-miscarriage-diagnosis-and-initial-management-pdf-66141662244037>
4. Management of women with threatened miscarriage: Role of medical therapy, FOGSI, 2024 [https://www.fogsi.org/wp-content/uploads/2024/11/SI\\_KPP\\_Management-of-women-with-threatened-miscarriage\\_for-FOGSI.pdf](https://www.fogsi.org/wp-content/uploads/2024/11/SI_KPP_Management-of-women-with-threatened-miscarriage_for-FOGSI.pdf)
5. Society of Family Planning Clinical Recommendation: Management of hemorrhage at the time of abortion Kerns, JL. et al. *Contraception*, Volume 129, 110292 <https://www.contraceptionjournal.org/action/showPdf?pii=S0010-7824%2823%2900398-0>
6. Shennan AH, Story L; Royal College of Obstetricians, Gynaecologists. Cervical cerclage: Green-top Guideline No. 75. *BJOG* 2022;129: 1178–210. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.17003>
7. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Temming L, Mikhail E, SMFM Publications Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #65: Transabdominal cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2023;228:B2e10. <https://www.ajog.org/action/showPdf?pii=S0002-9378%2823%2900134-5>
8. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Checklists for transabdominal cerclage Nino JM et al. *Am J Obstet Gynecol* 2023; 229, Issue 4, B2 - B6 <https://www.ajog.org/action/showPdf?pii=S0002-9378%2823%2900463-5>
9. FIGO Good Practice Recommendations on the use of progesterone in the management of recurrent first-trimester miscarriage. Shehata, H., and al. (2023), *Int J Gynecol Obstet*, 161: 3-16. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14717>
10. Australasian recurrent pregnancy loss clinical management guideline 2024, part II Suker, A., Li, Y., Robson, D., Marren, A. (2024). *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 64: 445-458. <https://doi.org/10.1111/ajo.13820>
11. NICE guideline [NG126] Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management Published: 17 April 2019 Last updated: 23 August 2023 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126/resources/ectopic-pregnancy-and-miscarriage-diagnosis-and-initial-management-pdf-66141662244037>
12. Tarleton JL, Benson LS, Moayedi G, et al. Society of Family Planning Clinical Recommendation: Medication management for early pregnancy loss, *Contraception*, (2024) doi:<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2024.110805>
13. A Lexicon for First-Trimester US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Recommendations S. K. Rodgers, M. M. Horrow, P. M. Doubilet et al. *Radiology* 2024. 312:2 <https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/radiol.240122>