

Приложение 2
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И
РЕБЁНКА**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
«ПРИВЫЧНЫЙ ВЫКИДЫШ»**

ТАШКЕНТ 2025

«СОГЛАСОВАНО»
Директор ГУ «РСНПМНЗМирР»
Н.С. Надиржанова



НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ «ПРИВЫЧНЫЙ ВЫКИДЫШ»

ТАШКЕНТ 2025

Оглавление

| | |
|------------------------|----|
| Вводная часть..... | 5 |
| Основная часть..... | 8 |
| Список литературы..... | 22 |
| Приложения | 24 |

1. Вводная часть

Коды по МКБ-10:

| | |
|---|--|
| N96 | Привычный выкидыш |
| O26.2 | Медицинская помощь женщине с привычным невынашиванием беременности |
| Ссылка: https://classinform.ru/mkb-10/n96.html | |

Коды по МКБ-11:

| | |
|---|--|
| JA65.4 | Медицинская помощь женщине с привычным невынашиванием беременности |
| GA33 | Невынашивание беременности |
| Ссылка: https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/ru#753990808 | |

Дата разработки и пересмотра протокола: 2025 год, дата пересмотра 2030 г. или по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах.

Ответственное учреждение по разработке клинического протокола: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка.

Руководители рабочей группы:

| № | Ф.И.О. | Должность | Место работы |
|---|------------------|--|---|
| 1 | Надырханова Н.С. | Директор, д.м.н. | РСНПМЦЗМиР |
| 2 | Абдуллаева Л.М. | Главный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, д.м.н., профессор | ТМА |
| 3 | Гафурова Ф.А. | Заведующая кафедрой, д.м.н. профессор | ЦРПКМР, кафедра акушерства, гинекологии и перинатальной медицины, |
| 4 | Каримова Ф.Д. | Заведующая кафедрой, д.м.н. профессор | ЦРПКМР, кафедра акушерства и гинекологии №2 |

Список составителей:

| № | Ф.И.О. | Должность | Место работы |
|---|-----------------|--|--|
| 1 | Азизова Г.Д. | акушер-гинеколог, д.м.н. | РСНПМЦЗМиР |
| 2 | Иргашева С.У. | акушер-гинеколог, д.м.н, профессор | РСНПМЦЗМиР |
| 3 | Алиева Д.А. | акушер-гинеколог, д.м.н., профессор | РСНПМЦЗМиР |
| 4 | Нишанова Ф.П. | акушер-гинеколог, к.м.н. | РСНПМЦЗМиР |
| 5 | Микиртичев К.Д. | акушер-гинеколог, к.м.н. | РСНПМЦЗМиР |
| 6 | Бабаханова А.М. | акушер-гинеколог, PhD | РСНПМЦЗМиР |
| 7 | Даулетова М.Ж. | акушер-гинеколог, PhD | РСНПМЦЗМиР |
| 8 | Шерматова С.Э. | акушер-гинеколог, PhD | РСНПМЦЗМиР |
| 9 | Исанбаева Л.М. | акушер-гинеколог, д.м.н. | ЦРПКМР, кафедра акушерства, гинекологии и перинатальной медицины |

| | | | |
|----|----------------|--------------------------|--|
| 10 | Иноятова Н.М. | акушер-гинеколог, к.м.н. | ЦРПКМР, кафедра акушерства, гинекологии и перинатальной медицины |
| 11 | Нурова А.А. | акушер-гинеколог | РСНПМЦЗМиР |
| 12 | Давронова Ю.А. | акушер-гинеколог | РСНПМЦЗМиР |
| 13 | Шукурова М.Р. | акушер-гинеколог | РСНПМЦЗМиР |

Рецензенты:

| № | Ф.И.О. | Должность | Место работы |
|---|--------------------|---|--|
| 1 | Юсупбаев Р.Б. | Д.м.н., профессор, руководитель отдела фетальной медицины | РСНПМЦЗМиР |
| 2 | Каттаходжаева М.Х. | Заведующая кафедрой, д.м.н. профессор | Ташкентский государственный стоматологический институт, кафедра акушерства и гинекологии |

РСНПМЦЗМиР – Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребёнка

ТМА – Ташкентская медицинская академия

ЦРПКМР – Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

Клинический протокол обсужден и рекомендован к утверждению путем достижения неформального консенсуса на заключительном Совещании рабочей группы с участием профессорско-преподавательского состава высших учебных заведений, членов ассоциации акушеров-гинекологов Узбекистана, организаторов здравоохранения (директоров филиалов ГУ РСНПМЦЗМиР и их заместителей), врачей региональных учреждений системы родовспоможения в онлайн-формате «_7_»_ февраля_ 2025 г., протокол №1. Руководитель рабочей группы – д.м.н. Надырханова Н.С., директор ГУ «РСНПМЦЗМиР».

Клинический протокол рассмотрен и утвержден Ученым Советом Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра здоровья матери и ребенка» «_11_»_ февраля_ 2025 г., протокол №_2_

Председатель Ученого Совета – д.м.н., профессор Асатова М.М.

Внешняя экспертная оценка:

| № | Ф.И.О. | Должность | Место работы |
|---|------------------|--|--|
| 1 | Хамидуллина З.Г. | PhD, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, председатель Федерации акушеров-гинекологов г. Астана | НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан) |

Список сокращений:

| | |
|-------------|--|
| АФС | антифосфолипидный синдром |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ИЦН | истмико-цервикальная недостаточность |
| ИППП | инфекции, передаваемые половым путем |
| НИПТ | неинвазивное пренатальное тестирование |
| НЛФ | недостаточность лютеиновой фазы |
| НМГ | низкомолекулярный гепарин |

| | |
|------------|-------------------------------|
| ПВ | привычный выкидыш |
| ПР | преждевременные роды |
| ПЦР | полимеразная цепная реакция |
| ТПО | тиреопероксидаза |
| ТТГ | тиреотропный гормон |
| ТЭО | тромбоэмболические осложнения |
| УВ | угрожающий выкидыш |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |
| ХА | хромосомная анеуплоидия |
| ЦК | цервикальный канал |
| ШМ | шейка матки |

Цель протокола: предоставить медицинским работникам научно-обоснованные данные и рекомендации по ведению женщин с привычным выкидышем для восстановления репродуктивной функции.

Категории пациентов: женщины с наличием 2-х и более клинических потерь беременности в сроках до 22 недель.

Пользователи клинического протокола: врачи акушеры-гинекологи, эндокринологи, семейные врачи, терапевты, лаборанты, клинические фармакологи, неонатологи, организаторы здравоохранения, акушерки, студенты, клинические ординаторы, магистранты, аспиранты, преподаватели медицинских ВУЗов, роженицы, члены их семей и лица, осуществляющие уход.

Приверженность рекомендациям протокола:

В протоколе представлены рекомендации общего характера, разработанные на основе имеющихся на момент публикации доказательств.

Если в практической деятельности принимается решение отойти от рекомендаций данного протокола, то врачи-клиницисты должны задокументировать в истории болезни пациента следующие данные:

- кем принято такое решение;
- подробное обоснование решения отхода от протокола;
- какие рекомендации по ведению пациента были приняты.

Рекомендации не охватывают все элементы клинической практики, это означает, что врачи должны обсуждать с пациентами индивидуальную тактику ведения, принимая во внимание потребности пациента, придерживаясь принципа уважительного конфиденциального общения. Это включает:

- использование услуг переводчика в случае необходимости;
- консультирование пациента и получение информированного согласия на ту или иную манипуляцию или тактику введения;
- обеспечение ухода в рамках требований законодательства и соблюдения стандартов профессионального поведения;
- документирование любой тактики ведения и ухода в соответствии с общими и местными требованиями.

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

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

2. Основная часть

2.1. Определения.

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

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

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

В учитываемые при выкидыше и ПВ потери не включаются внематочные беременности, случаи трофобластической болезни, а также неудачи имплантации в протоколах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Следует обратить внимание на то, что в определении ПВ отсутствует слово «подряд», т.е. даже если между двумя выкидышами случились своевременные роды, ситуация также трактуется как ПВ и пациентка подлежит обследованию.

2.2. Этиология и патогенез.

Среди причин ПВ выделяют:

- генетические (3-6%);
- анатомические дефекты матки (10-16%);
- патология шейки матки
- инфекционно-воспалительные (10-15%);
- эндокринные (12-15%);
- аутоиммунные заболевания (до 15%);
- тромбофилические (10%);
- идиопатический ПВ (15-50%);
- аллоиммунный ПВ (5-10%).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22183209/>

ПВ полиэтиологичен: у одной супружеской пары могут иметь место нескольких причин, поэтому выявление одной из них не должно быть основанием для отказа от обследования в

полном объеме. Хромосомная анеуплоидия (ХА) у эмбриона/плода является наиболее частой причиной выкидыша в 1-м триместре беременности. Чем раньше во время беременности произошел выкидыш, тем выше вероятность того, что у эмбриона/плода были ХА. Риск трисомии у эмбриона/плода в результате ХА возрастает по мере увеличения возраста матери. Наиболее распространенной причиной выкидыша является трисомия по 16 хромосоме, второе место занимает трисомия по 22 хромосоме. Триплоидия обнаружена приблизительно у 15% плодов с аномалиями по данным цитогенетического исследования. На долю моносомии по X-хромосоме приходится приблизительно 20% выкидышей, происходящих в 1-м триместре беременности. Взаимосвязь между возрастом матери и моносомией по X-хромосоме, полиплоидией или структурными аномалиями хромосом не установлена.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12871891/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22763612/>

К причинам и факторам риска ПВ относят

- возраст матери >35 лет, возраст отца >40 лет;
- ожирение или недостаточная масса тела (>30 кг/м² или <18,5 кг/м²);
- избыточное потребление кофеина (>5 чашек кофе в день или >100 г кофеина/сутки); употребление алкоголя и наркотиков;
- курение (>10 сигарет в день);
- неблагоприятные условия труда (действие ртути, свинца, паров бензола, циклогексана, нитрокраски, смолы, пыли, пестицидов, шума, вибрации), а также длительное воздействие химических и/или физических факторов, не связанное с профессиональной деятельностью;
- хронические заболевания: антифосфолипидный синдром (АФС), тромбофилии высокого риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), синдром поликистозных яичников, заболевания щитовидной железы, декомпенсированный сахарный диабет, целиакия, ревматические заболевания, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, железодефицитная анемия;
- острые и хронические инфекционные заболевания: листериоз, сифилис, хламидиоз, токсоплазмоз, острые респираторные вирусные заболевания, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, туберкулез;
- заболевания матки: аномалии развития матки, миома матки, операции на шейке матки, внутриматочные синехии;
- искусственные аборт и выкидыши в анамнезе; трубный фактор бесплодия;
- беременность вследствие применения вспомогательных репродуктивных технологий;
- наличие в семье случаев мертворождения, перинатальных смертей неясного генеза, ПВ, преждевременных родов (ПР);
- бактериальный вагиноз и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП); воспалительные заболевания мочевых путей;
- хронический эндометрит;
- нарушения менструального цикла, обусловленные гиперпролактинемией, гипотиреозом, недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ), гиперандрогенией.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185187/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928123/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101313364>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24177713/>

2.3. Эпидемиология.

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

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22835448/>.

Риск повторного выкидыша после 1-го выкидыша составляет 13-17%, что соответствует частоте выкидыша в популяции, тогда как после 2-х предшествующих выкидышей риск выкидыша возрастает более чем в 2 раза и составляет 36-38% <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39910684/>

2.4. Классификация.

В современном акушерстве принято следующее разделение потери беременности по срокам развития эпизода (по классификации ВОЗ):

- ранний выкидыш до 12 полных недель
- поздний – с 13 недели до 21 полных недель

Принцип формулирования диагноза.

Формулирование диагноза привычного невынашивания основывается на международных классификациях, таких как МКБ-10/11 и должно отражать его основные характеристики:

1. Основное заболевание: привычное невынашивание беременности.
2. Форма невынашивания:
 - Ранние потери (до 12 недель).
 - Поздние потери (после 12 недель).
3. Причина (если установлена): генетические аномалии, эндокринные нарушения (недостаточность лютеиновой фазы, гиперпролактинемия, сахарный диабет), иммунологические факторы (антифосфолипидный синдром), аномалии матки (перегородка, двурогая матка, внутриматочные синехии), инфекционные причины и др.
4. Сопутствующие заболевания (при наличии).

Пример диагноза:

«Привычное невынашивание беременности. 3 самопроизвольных выкидыша в сроках 6–9 недель. Хронический эндометрит. Антифосфолипидный синдром»

2.5. Клиническая картина.

Основной жалобой партнеров с ПВ является невозможность деторождения. Вне беременности пациентки с ПВ могут не предъявлять жалоб.

Возможны жалобы, характерные для патологии, приводящей к реализации ПВ:

- на нарушения менструального цикла – скудные менструации, нерегулярный характер менструаций (при гормональных нарушениях, анатомических причинах ПВ);
- боли внизу живота или в пояснице спастического характера;
- дизурические явления;
- диспареунию;
- изменение характера выделений из половых путей;
- зуд в области наружных половых органов (жалобы характерные для ИППП и воспалительных заболеваний органов малого таза);
- нарушения функции соседних органов (при миоме матки больших размеров);
- возможны на отсутствие наступления беременности после ПВ, как проявление вторичного бесплодия.

2.6. Диагностика.

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

Жалобы и анамнез

С Рекомендована оценка факторов риска ПВ с целью их возможного устранения

Эксперты ESHRE рекомендуют рассчитывать прогноз, основываясь на возрасте женщины и ее акушерском анамнезе, включая количество предыдущих потерь беременности, живорождения и их последовательность.

Риск невынашивания минимален в возрасте 20–35 лет, а после 40 лет он существенно возрастает. Возраст женщины старше 40 лет является общепризнанным фактором риска женского бесплодия, аномалий плода, мертворождения и акушерских осложнений. У женщин с ПВ вероятность живорождения снижается по мере увеличения возраста. После 35 лет риск еще одной потери при наличии ПВ в 2 раза выше, чем до 35 лет.

Метаанализ, проведенный в 2020 г., показал, что и возраст отца также имеет значение: с увеличением его возраста риск выкидыша повышается — относительный риск для возрастных групп 30-34 года, 35-39 лет, 40-44 и 45+ составил 1,04, 1,15, 1,23 и 1,43 соответственно.

https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Privychnoe_nevynashivanie_Aktualynoe_segodnya_Protokol_ESHRE_2023_g_Nacionalnyne_klinicheskie_rekomendacii_Privychnyy_vykidysh_2021_g_materialy_Vsemirno_go_kongressa_ESHRE_2023_g/?utm_source=google.com&utm_medium=organic&utm_campaign=google.com&utm_referrer=google.com

Физикальное обследование

Обследование во время беременности должно соответствовать рекомендациям национального клинического протокола «Аntenатальный уход, ведение беременных групп риска», утвержденного приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №195 от 14.06.2024 г.

Лабораторные исследования

С На прегравидарном этапе или при 1-м визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ на определение содержания антител к кардиолипину в крови, определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови, определение волчаночного антикоагулянта в крови с целью диагностики АФС

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

В На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на исследование уровня тиреотропного гормона и определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови с целью диагностики гипотиреоза или гипертиреоза, аутоиммунного тиреодита

Манифестная форма гипертиреоза и гипотиреоза ассоциированы с повышенной частотой ПВ. Достигнут консенсус в отношении того, что значения тиреотропного гормона $>2,5$ МЕ/л находятся за пределами нормы.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15304465/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21558126/>

С На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и признаками гиперпролактинемии (олиго/аменорея, галакторея) на исследование уровня пролактина в крови с целью диагностики гиперпролактинемии

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

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24491986/>

В На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на определение уровня глюкозы в крови с целью диагностики сахарного диабета

Декомпенсированный сахарный диабет является одной из причин ПВ. При выявлении сахарного диабета дальнейшее ведение и наблюдение совместно с эндокринологом.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475518/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475518/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23302725/>

С Не рекомендовано рутинно направлять пациентку с ПВ на исследование уровня андрогенов в крови с целью уточнения причины ПВ

Обследование на андрогены (исследование уровня общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, индекса свободных андрогенов, 17-гидроксипрогестерона в крови) проводится при наличии признаков синдрома поликистозных яичников или клинических проявлений гиперандрогении (алопеция, акне, гирсутизм, олигоменорея, аменорея).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11821095/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10686206/>

С Не рекомендовано рутинно направлять пациентку с ПВ на исследование уровня прогестерона в крови во 2-й фазе менструального цикла с целью уточнения причины ПВ

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

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36873081/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23776852/>

С На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на проведение общего (клинического) анализа крови и исследование уровня ферритина в крови с целью диагностики анемии и железодефицитного состояния

Раннее обследование и выявление анемии способствует своевременной терапии и снижению риска ранних потерь беременности и негативных перинатальных исходов. Показана обратная корреляция уровня ферритина в сыворотке крови женщин и числа потерь беременностей на ранних сроках

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39736823/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/78888/>

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

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29469992/>

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

Наличие возбудителей ИППП увеличивает риск выкидыша при наступлении беременности.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2011.553694>.

В Не рекомендовано направлять пациентку с ПВ на рутинное проведение иммунологических и иммуногенетических тестов с целью уточнения причины ПВ

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

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.12125>,

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0198885910005525?via%3Dihub>

С При наличии возможности на прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и ее партнера на цитогенетическое исследование (кариотип) с целью исключения сбалансированных хромосомных перестроек

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22796359/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15985440/>

С При наличии возможности забора тканей рекомендовано цитогенетическое исследование (кариотип) abortивного материала в случае потери беременности с целью выявления ХА у эмбриона/плода

Исследование рекомендовано проводить методом молекулярного кариотипирования. Это позволяет повысить эффективность получения результатов кариотипирования при неудовлетворительном качестве abortивного материала, дает возможность хранения биоматериала в замороженном виде для отсроченных генетических исследований. При выявлении аномалий показана консультация генетика для решения вопроса о кариотипировании родителей.

В На прегравидарном этапе рекомендовано направлять партнера пациентки на проведение спермограммы с целью уточнения причин ПВ

Обследование пары по поводу ПВ должно быть начато у мужчин и женщин одновременно. Обследование мужчин проводит врач-уролог, руководствуясь клиническими рекомендациями, разработанными обществом урологов Узбекистана.

<https://www.urovest.ru/jour/article/view/4>

<http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=372919>

А При наличии возможности на прегравидарном этапе или при 1-м визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ на обследование на молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания), определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови, определение активности протеина S в крови с целью диагностики наследственной тромбофилии

Известно, что несколько генетических мутаций увеличивают риски тромбозов и тромбоэмболий, к ним относятся мутация фактора V (Лейденская мутация), мутация протромбина, дефицит протеина C, протеина S и антитромбина III. Даже в случае венозной тромбоэмболии ценность анализа на врожденные тромбофилии является спорной, хотя все же рекомендуются проведение этого обследования и дальнейшая антикоагулянтная терапия.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33848656/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32566253/>

Инструментальные исследования

С На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на УЗИ матки и придатков в раннюю фолликулярную фазу цикла и в секреторную фазу цикла с целью выявления патологии внутренних половых органов, определения толщины эндометрия

Предпочтительным диагностическим методом оценки состояния матки является УЗИ матки и придатков с 3D УЗИ при возможности, по показаниям может быть назначена гистероскопия.

https://kingmed.info/knigi/Akusherstvo_i_ginekologiya/book_4423/Akusherstvo_Natsionalnoe_rukovodstvo_2-e_izdanie-Saveleva_GM_Suhih_GT_Serov_VN-2018-pdf.

С На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ неясного генеза на проведение гистеросальпингографии (ГСГ) с целью оценки аномалий развития матки и образований в полости матки (субмукозная миома, полипы, внутриматочные синехии)

С целью оценки аномалий развития матки и образований в полости матки возможно проведение контрастной эхогистеросальпингоскопии. При этом диагностика генитального туберкулеза возможна только при ГСГ. Магниторезонансная томография органов малого таза используется по показаниям для диагностики пороков развития внутренних половых органов, новообразований, распространенных форм эндометриоза, оценки состоятельности рубца на матке.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36873081/>

А Во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ на УЗИ шейки матки (УЗ-цервикометрию) с 14-16 до 24 недель беременности: каждые две недели при длине шейки матки 30 мм и более или еженедельно, если длина шейки составляет 25-29 мм

Длина шейки матки ≤ 25 мм до 34 недель беременности является прогностическим фактором ПР. В 20 недель беременности длина шейки матки ≤ 25 мм ассоциирована с повышением риска ПР в 6 раз. До 34 недель при одноплодной беременности определение длины шейки матки ≤ 25 мм имеет чувствительность 76%, специфичность – 68% в прогнозировании ПР.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30587651/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728925/>.

С Не рекомендовано рутинно направлять пациентку на проведение биопсии эндометрия с целью диагностики хронического эндометрита как возможной причины ПВ

Хронический эндометрит не имеет общепризнанных стандартов диагностики и характеризуется плазмноклеточной инфильтрацией эндометрия, связанной с рядом патогенных микроорганизмов. По данным отдельных работ, распространенность хронического эндометрита у женщин с ПВ колеблется от 7 до 58% случаев

С Пациенток с идиопатическим ПВ, повторными неудачами имплантации после переноса эмбриона в программах вспомогательных репродуктивных технологий и/или УЗИ признаками хронического эндометрита на прегравидарном этапе рекомендуется, при наличии возможности, направлять на иммуногистохимическое исследование эндометрия для определения экспрессии поверхностного антигена плазматических клеток CD138 при биопсии эндометрия с целью уточнения причины ПВ

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29684333/>

Иные диагностические исследования

С На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и ее партнера с изменениями в кариотипе на консультацию к врачу-генетику с целью определения дальнейшей тактики ведения

https://kingmed.info/knigi/Akusherstvo_i_ginekologiya/book_4423/Akusherstvo_Natsionalnoe_rukovodstvo_2-e_izdanie-Saveleva_GM_Suhih_GT_Serov_VN-2018-pdf.

А При наличии возможности, во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ и высоким риском ХА по данным скрининга на консультацию к врачу-генетику с целью определения показаний к инвазивной пренатальной диагностике с исследованием полученного материала методами цитогенетического или молекулярного кариотипирования

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

С На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и эндокринными заболеваниями на консультацию к врачу-эндокринологу с целью коррекции выявленных нарушений

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36873081/>

С На прегравидарном этапе с целью установления причины ПВ рекомендовано направить партнера пациентки на консультацию к врачу-урологу

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12606891/>.

2.7. Лечение.

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

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Немедикаментозные методы лечения

А На прегравидарном этапе и во время беременности пациентке с избыточной массой тела, ожирением или дефицитом массы тела рекомендовано дать рекомендации по ее нормализации

Оптимальный ИМТ женщины составляет 19-25 кг/м². Как избыточная, так и недостаточная масса тела ассоциирована со снижением частоты наступления клинической беременности, повышенным риском выкидыша и ПВ, акушерскими и перинатальными осложнениями.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337452/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893381/>

В На прегравидарном этапе и во время беременности пациентке должен быть рекомендован отказ от курения

Курение ассоциировано с различными акушерскими и перинатальными осложнениями: мертворождением, предлежанием плаценты, ПР, низкой массой тела при рождении и врожденными пороками развития плода

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20423235/>,

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537648/>.

С На прегравидарном этапе и во время беременности пациентке должен быть рекомендован отказ от приема алкоголя

Накоплено большое количество наблюдений о негативном влиянии алкоголя на течение беременности вне зависимости от принимаемой дозы алкоголя, например алкогольный синдром плода и задержка психомоторного развития

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318691/>

А На прегравидарном этапе и во время беременности пациентке рекомендовано правильное питание: отказ от строгого вегетарианства, от потребления рафинированной пищи, фаст-фуда, пищи с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов и снижение потребления кофеина

Вегетарианство во время беременности увеличивает риск задержки роста плода Большое количество кофеина (более 300 мг/сутки) увеличивает риск выкидыша и рождения маловесных детей. Здоровое питание во время беременности характеризуется достаточной калорийностью, содержанием белка, витаминов и минеральных веществ, получаемых в результате употребления в пищу разнообразных продуктов, включая зеленые и оранжевые овощи, мясо, рыбу, бобовые, орехи, фрукты и продукты из цельного зерна.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337452/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893381/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26153463/>

Медикаментозные методы лечения

А При АФС рекомендовано назначить пероральный прием ацетилсалициловой кислоты с момента подтверждения беременности до 36 недель беременности по 100 мг/сутки

Отсроченное назначение ацетилсалициловой кислоты со 2-го триместра беременности может существенно снизить эффективность лечения. При подтвержденном АФС прием ацетилсалициловой кислоты в может быть назначен до зачатия.

А При подтвержденном АФС рекомендовано по согласованию с гематологом назначить препараты группы низкомолекулярных гепаринов в стандартных профилактических дозах, начиная с установления факта маточной беременности до ее завершения и 6 недель послеродового периода

А Пациентке с ПВ неясного генеза без факторов риска ТЭО не рекомендовано рутинно назначать препараты группы гепарина с целью профилактики выкидыша

https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Privychnoe_nevynashivanie_Aktualynoe_segodnya_Protokol_ESH_RE_2023_g_Nacionalynye_klinicheskie_rekomendacii_Privychnyy_vykidysh_2021_g_materialy_Vsemirno_go_kongressa_ESHRE_2023_g/?utm_source=google.com&utm_medium=organic&utm_campaign=google.com&utm_referrer=google.com

В Терапия левотироксином у пациенток с гипотиреозом повышает вероятность живорождения

Для пациенток с гипотиреозом (повышение значения ТТГ в сыворотке крови) терапия левотироксином является обязательной. Для большинства беременных верхней границей нормальных значений ТТГ в I триместре следует считать 4 мМЕ/л. Во II и в III триместрах верхняя граница нормы ТТГ такая же, как у небеременных.

В При нормальном уровне ТТГ, но повышенной концентрации антител к ТПО, не рекомендовано назначение левотироксина

При отсутствии явной причины ПВ рекомендуется применение гестагенов.

С При ПВ терапия микронизированным прогестероном и дидрогестероном снижает риск потери беременности по сравнению с плацебо и представляется безопасной. Доказано, что укорочение шейки матки (УЗ цервикометрия рекомендована с 14-16 недель) ассоциируется с риском позднего выкидыша, а после 22 недель беременности – с угрозой преждевременных родов. В подобной клинической ситуации, согласно большинству рекомендаций, использование влагалищного прогестерона является предпочтительным. Микронизированный прогестерон рекомендован по 200-400 мг в сутки в 2 приема, при необходимости – до 34 недель беременности. Синтетические прогестагены (дидрогестерон) могут также снижать частоту повторных потерь беременности. Согласно практическим рекомендациям FIGO 2023 г. по применению гестагенов в терапии привычного невынашивания в I триместре беременности, синтетический гестаген для приема внутрь может сыграть определенную роль при ПВ.

С На прегравидарном этапе пациентке с хроническим эндометритом, подтвержденном при гистологическом исследовании, рекомендована комплексная антибактериальная терапия

С Пациенткам с ПВ рекомендован прием витамина D в случае доказательств его дефицита

Предпочтительным является определение уровня 25 (ОН) D в крови на прегравидарном этапе с последующей коррекцией его дефицита/недостаточности.

Хирургические методы лечения

В На прегравидарном этапе пациентке с ПВ и внутриматочной патологией рекомендована гистероскопия

Гистероскопия – ведущий метод лечения при наличии такой внутриматочной патологии, как полип эндометрия, внутриматочные синехии, гиперплазия эндометрия, аномалии развития матки (внутриматочная перегородка), субмукозная миома матки. В ряде случаев для лечения внутриматочной патологии необходимо сочетание гистероскопии и лапароскопии. При наличии гинекологических заболеваний обследование и лечение на прегравидарном этапе должно соответствовать клиническим рекомендациям по данным заболеваниям.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25376455/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18384974/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10624926/>

А На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и гинекологическими заболеваниями, требующими хирургического лечения, на проведение лапароскопии

Лапароскопия – заключительный метод комплексной оценки и хирургический этап лечения патологии органов малого таза. При наличии гинекологических заболеваний обследование и лечение на прегравидарном этапе должно соответствовать клиническим протоколам по данным заболеваниям.

<https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1981987>.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22261062/>

А Пациентке с одноплодной беременностью с поздним выкидышем или ПР в анамнезе с целью снижения риска выкидыша или ПР и улучшения перинатальных исходов рекомендовано введение акушерского разгружающего pessaria

Основными методами лечения ИЦН являются: комбинация акушерского разгружающего пессария или серкляжа с препаратами микронизированного прогестерона вагинально или ректально при отсутствии противопоказаний к назначению препаратов прогестерона. Акушерский разгружающий пессарий вводится с 12 до 37 недель беременности, и является предпочтительным методом после 24 недель беременности.

А Пациентке с одноплодной беременностью с поздним выкидышем или ПР в анамнезе при интактных плодных оболочках с целью снижения риска выкидыша или ПР и улучшения перинатальных исходов рекомендовано наложение швов на ШМ (серкляж)

Наложение швов на ШМ (серкляж) проводится в 12-26 недель беременности. Серкляж может быть также выполнен экстренно, когда у пациентки наблюдается укорочение ШМ ≤ 15 мм, нередко сопровождающееся пролабированием плодных оболочек. Необходимо тщательно взвесить пользу и риск от проводимой процедуры с учетом срока беременности (с увеличением срока риски повышаются), степени раскрытия ШМ, квалификации врача-акушера-гинеколога и возможностей стационара. Серкляж предпочтителен у беременных с ИЦН и числом поздних выкидышей и ПР в анамнезе ≥ 2 .

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

Абдоминальный серкляж также может рассматриваться как альтернативный метод лечения ИЦН у пациенток с неэффективностью вагинального серкляжа в предыдущую беременность. Трансабдоминальный серкляж является технически более сложным, чем трансвагинальный серкляж, сопровождается большим числом осложнений (раневая инфекция, кровотечение), в связи с чем, трансабдоминальный серкляж показан только в особых случаях:

- при наличии не менее 2-х неудачных попыток трансвагинального серкляжа;
- при анатомии ШМ, не позволяющей разместить вагинальный шов (например, после петлевой электроэксцизии ШМ (LLETZ) или конус-биопсии);
- после трахелэктомии.

Серкляж проводится врачом акушером-гинекологом, обладающим высокой хирургической подготовкой и техникой выполнения лапароскопических операций. Для серкляжа используется нерассасывающаяся лента или гибкий тонкий зонд, накрученный на конусовидную иглу Майо №4 (обеспечивает большую эластичность). Натяжение шовного материала нужно регулировать так, чтобы была возможность прохождения ЦК расширителями Гегара №5. Снятие трансабдоминально наложенного шва на ШМ в большинстве случаев невозможно, в связи с прорастанием этой области окружающими тканями, в связи с чем, рекомендовано родоразрешение путем кесарева сечения, в том числе во 2-м триместре беременности, даже в случае неблагоприятного перинатального исхода. Шов может оставаться на месте при последующих беременностях.

С Не рекомендовано наложение швов на ШМ (серкляж) при наличии признаков инфекции, кровотечения из влагалища, симптомов угрожающего выкидыша или ПР

<file:///C:/Users/user/Downloads/Истимико-цервикальная%20недостаточность.pdf>

С Метропластика при ПВ и двурогой матке или других врожденных аномалиях не рекомендована

https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Privychnoe_nevynashivanie_Aktualynoe_segodnya_Protokol_ESH_RE_2023_g_Nacionalnyne_klinicheskie_rekomendacii_Privychnyy_vykidysh_2021_g_materialy_Vsemirno

С Не следует рутинно направлять материал плода при потере беременности на генетическое исследование – это возможно для поиска причины выкидыша, но вряд ли улучшит прогноз

Если такое исследование все же проводится, то целесообразно использовать метод сравнительной геномной гибридизации. При выявлении аномалий показана консультация генетика для решения вопроса о кариотипировании родителей.

2.8. Профилактика.

Проводится соответственно рекомендациям национального клинического протокола «Аntenатальный уход, ведение беременных групп риска», утвержденного приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №195 от 14.06.2024 г.

С Пациентке с ПВ и признаками реактивной депрессии рекомендована консультация врача-психотерапевта с целью определения необходимости терапии

<https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1981987>

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

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29684333/>.

2.9. Организация оказания медицинской помощи.

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

- угрожающий выкидыш
- необходимость хирургической коррекции ИЦН
- угрожающие преждевременные роды
- преждевременный разрыв плодных оболочек.

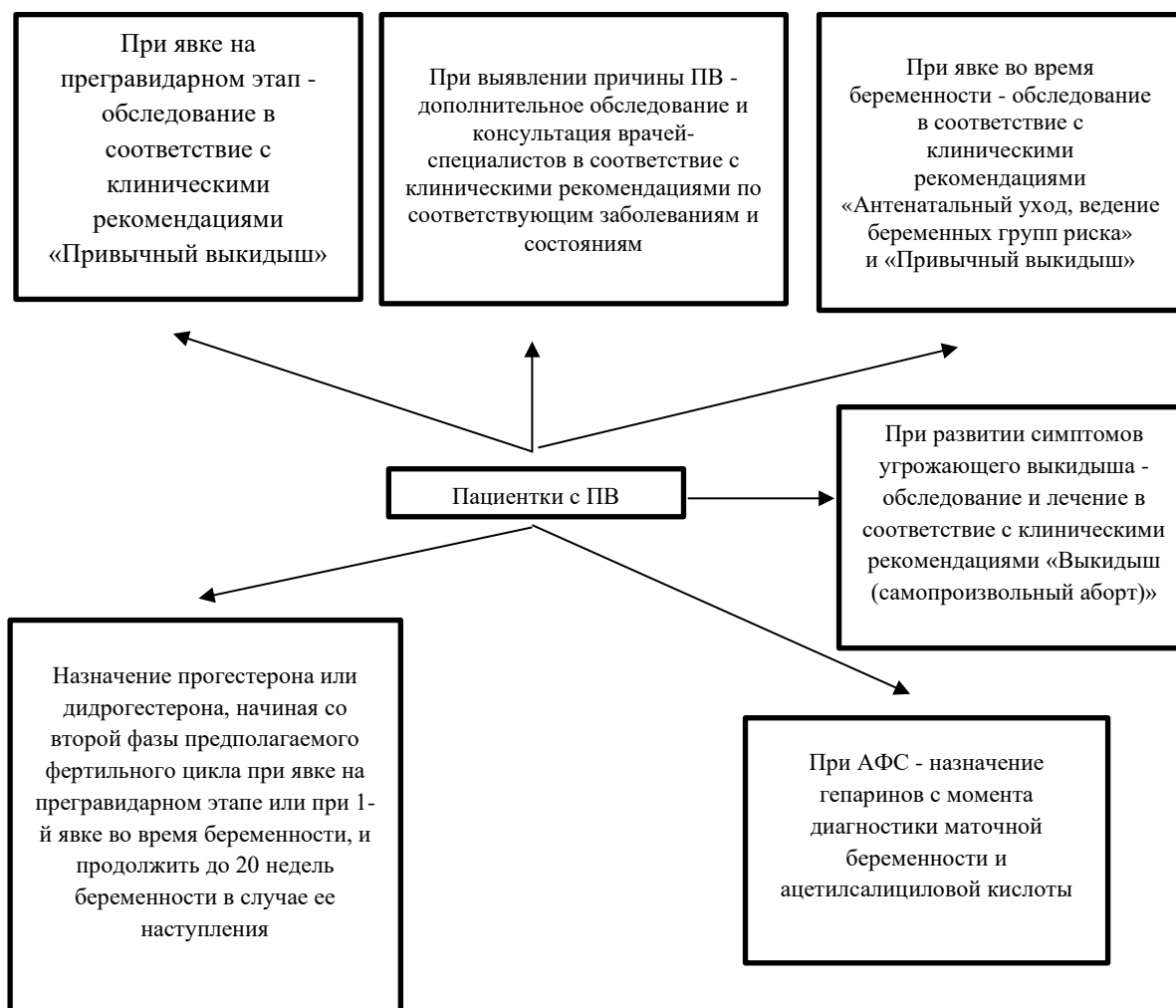
Показаниями для выписки пациентки из стационара пациенток с ПВ является купирование симптомов УВ, угрожающих ПР, ИЦН при прогрессировании беременности.

2.10. Критерии оценки качества медицинской помощи:

| № | Критерии качества | Оценка |
|---|---|----------|
| 1 | На прегравидарном этапе выполнено направления пациентки и ее партнера на цитогенетическое исследование (кариотип) | Да / Нет |
| 2 | На прегравидарном этапе или при 1-м визите во время беременности выполнено направление пациентки на определение содержания антител к кардиолипину в крови, определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови, определение волчаночного антикоагулянта в крови | Да / Нет |
| 3 | На прегравидарном этапе выполнено направление пациентки на исследование уровня тиреотропного гормона и определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови | Да / Нет |
| 4 | На прегравидарном этапе выполнено направление пациентки на | Да / Нет |

| | определение уровня глюкозы в крови | |
|----|---|----------|
| 5 | На прегравидарном этапе выполнено направление пациентки на проведение общего (клинического) анализа крови и определение сывороточного ферритина | Да / Нет |
| 6 | На прегравидарном этапе или при 1-м визите во время беременности выполнено направление пациентки на молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудители ИППП (<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i>) | Да / Нет |
| 7 | На прегравидарном этапе выполнено направление пациентки на ультразвуковое исследование матки и придатков | Да / Нет |
| 8 | Во время беременности выполнено направление пациентки на ультразвуковое исследование шейки матки (УЗ-цервикометрию) с 14-16 до 24 недель беременности: каждые две недели при длине шейки матки 30 мм и более или еженедельно, если длина шейки составляет 25-29 мм | Да / Нет |
| 9 | Назначены препараты микронизированного прогестерона до 20 недель беременности | Да / Нет |
| 10 | При антифосфолипидном синдроме назначены гепарины в профилактической дозе, начиная с установления факта маточной беременности на протяжении всей беременности и 6 недель послеродового периода | Да / Нет |

2.11. Алгоритм действий врача



3. Список литературы

1. Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С. Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ. Привычное невынашивание. Актуальное сегодня (Протокол ESHRE 2023 г., Национальные клинические рекомендации «Привычный выкидыш» 2021 г., материалы Всемирного конгресса ESHRE 2023 г.)
2. Здоровое питание. Информационный бюллетень. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 31 августа 2018 г.
3. Arab H., Alharbi A. jaber, Oraif A., Sagr E., Al Madani H., Abduljabbar H., et al. The Role Of Progestogens In Threatened And Idiopathic Recurrent Miscarriage. Int J Womens Health. 2019; Volume 11:589–96.
4. Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S., Middeldorp S., et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018; 2018(2).
5. Broekmans F., Humaidan P., Lainas G., Töyli M., Le Clef N., Vermeulen N. Reply: Questionable recommendation for LPS for IVF/ICSI in ESHRE guideline 2019: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod open. 2021; 2021(1):hoab006.
6. Cavalcante M.B., Sarno M., Peixoto A.B., Araujo Júnior E., Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res. 2019; 45(1):30–8.

7. Chan D.M.K., Cheung K.W., Ko J.K.Y., Yung S.S.F., Lai S.F., Lam M.T., et al. Use of oral progestogen in women with threatened miscarriage in the first trimester: a randomized double-blind controlled trial. *Hum Reprod.* 2021; 36(3):587–95.
8. Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J., Quenby S., Stephenson M.D., Sierra S., et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(2):167–76.
9. Coomarasamy A., Devall A.J., Cheed V., Harb H., Middleton L.J., Gallos I.D., et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med.* 2019; 380(19):1815–24.
10. Coomarasamy A., Dhillon-Smith R.K., Papadopoulou A., Al-Memar M., Brewin J., Abrahams V.M., et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet.* 2021; 397(10285):1675–82.
11. Devall A.J., Papadopoulou A., Podsek M., Haas D.M., Price M.J., Coomarasamy A., et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev.* 2021; 4:CD013792.
12. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE Guidel www.nice.org.uk/guidance/ng126. 2019
13. Edugbe A.E., James B., Akunaeziri U.A., Egbodo C.O., Imoh C.L., Ajen A.S., et al. Beta-cell dysfunction and abnormal glucose metabolism among non-diabetic women with recurrent miscarriages. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 301(2):559–64.
14. Georgsen M., Krog M.C., Korsholm A.-S., Hvidman H.W., Kolte A.M., Rigas A.S., et al. Serum ferritin level is inversely related to number of previous pregnancy losses in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2021; 115(2):389–96.
15. Griesinger G., Blockeel C., Kahler E., Pexman-Fieth C., Olofsson J.I., Driessen S., et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(11):e0241044.
16. Haahr T., Zacho J., Bräuner M., Shathmigha K., Skov Jensen J., Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG.* 2019; 126(2):200–7.
17. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane database Syst Rev.* 2019; 2019(11).
18. Hamed B., Feulefack J., Khan A., Sergi C. Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle–Ottawa meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 302(2):345–54.
19. Hamulyák E.N., Scheres L.J., Marijnen M.C., Goddijn M., Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane database Syst Rev.* 2020; 5:CD012852.
20. 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.
21. Ng K.Y.B., Cherian G., Kermack A.J., Bailey S., Macklon N., Sunkara S.K., et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Rep.* 2021; 11(1):7081.
22. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K., Podsek M., Stephenson M.D., Fisher J., et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021; 397(10285):1658–67.
23. Shennan A., Chandiramani M., Bennett P., David A.L., Girling J., Ridout A., et al. MAVRIC: a multicenter randomized controlled trial of transabdominal vs transvaginal cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(3):261.e1-261.e9.

4. Приложения

4.1. Методология разработки протокола.

Национальный клинический протокол разработан в соответствии с требованиями Указа Президента Республики Узбекистан №5590 «О комплексных мерах по совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7.12.2018 г. и приказа Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 52 «Об утверждении методологии разработки, утверждения, и внедрения в медицинскую практику национальных/ локальных клинических протоколов и стандартов» от 23.02.2024 г.

В разработке протокола принимали участие специалисты акушеры-гинекологи ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка», Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкентской медицинской академии.

Создание данного протокола продиктовано медицинской значимостью проблемы, различиями в подходах в медицинской практике, существованием большого количества современных источников доказательств эффективности вмешательств.

Конфликт интересов: перед началом работы по созданию данного протокола все члены рабочей группы заполнили письменное Уведомление о конфликте интересов. Никто из членов авторского коллектива не имел коммерческой заинтересованности или другого конфликта интересов с фармацевтическими компаниями или другими организациями, производящими продукцию для применения в клинической практике по теме данного протокола.

Вовлечение заинтересованных сторон: при разработке руководящих принципов протокола и рекомендаций запрошены и учтены мнения целевой группы населения (пациентов и членов их семей), включая медицинские (польза для здоровья, побочные эффекты и риски вмешательств), этические, культурные, религиозные аспекты. Запрос мнений осуществлялся путем неформального интервью женщин в профильных отделениях ГУ РСНПМЦЗМиР.

Сбор, обобщение и критическая оценка доказательств.

Методы, использованные для сбора доказательств: поиск в электронных базах данных, библиотечные ресурсы. В качестве основных источников информации использовались клинические руководства медицинских сообществ и других профильных организаций разных стран на английском и русском языках за период 2013-2023 гг, приоритетными при разработке протокола явились данные последних 5 лет (с 2018 г.). В процессе разработки протокола не использовались учебники и монографии как источники с низким качеством доказательств или отсутствием таковых. Систематический поиск основных источников данных включал следующие базы данных:

- World Health Organization - <https://www.who.int/ru>
- Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGS) - <http://sogc.medical.org>
- National Institute for Clinical Excellence (NICE) - <http://www.nice.org.uk>
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) - <http://www.rcog.org.uk>
- Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) - <http://www.health.gov.au>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) - <http://www.nzgg.org.nz>
- Health professionals in Queensland public and private maternity and neonatal services - Guidelines@health.qld.gov.au
- International Federation of Gynaecology and Obstetrics - <https://www.igo.org/>
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) - https://roag-portal.ru/clinical_recommendations

В качестве исходного документа для заимствования и адаптации рекомендаций использовались несколько клинических руководств из разных стран.

В случаях, когда в найденных и оцененных клинических руководствах отсутствовали требуемые рекомендации или они были описаны недостаточно/неполно, не подкреплялись доказательствами, противоречили друг другу, были неприменимы в местных условиях или устарели проводился дополнительный поиск рандомизированных контролируемых испытаний, систематических обзоров, мета-анализов, когортных исследований в базах данных:

- <http://www.cochrane.org>
- <http://www.bestevidence.com>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>
- <http://www.bmj.com>
- <http://www.medmir.com>
- <http://www.medscape.com>
- <http://www.nlm.nih.gov> и др.

Проведена критическая оценка качества найденных источников с учетом современности клинических руководств, методологии их разработки, ранжирования рекомендаций по уровням достоверности доказательств и убедительности/силы, применимости к местным условиям оказания медицинской помощи.

Описание методов для формулирования рекомендаций. Окончательные рекомендации протокола формулировались путем заимствования части рекомендаций из нескольких клинических руководств в изначальной редакции без изменений, адаптации части рекомендаций клинических руководств к местным условиям, разработки рекомендаций на основе дополнительного поиска литературы. Рекомендации с низким качеством доказательств и не применимые в местных условиях исключались. Заимствованные из клинических руководств рекомендации принимались с тем уровнем доказательности, с каким они были опубликованы изначально. В случае, если авторами зарубежных клинических руководств использовались другие шкалы уровней доказательности, то они (если это возможно) переводились в систему GRADE. В случаях, когда встречались одинаковые рекомендации в разных клинических руководствах, но с разным уровнем доказательности, рабочая группа включала в протокол ту рекомендацию, которая была сформулирована на основе более убедительных научных данных.

Протокол документально рецензирован внутренними и внешними экспертами. В случае, если доказательная база рекомендаций была более весома, чем мнение рецензента/эксперта, или более приемлема для применения в условиях целевого звена здравоохранения, члены рабочей группы, оставляли за собой право отклонить предложения рецензентов.

При формировании окончательной редакции протокола проект протокола был представлен для обсуждения широкому кругу специалистов из числа профессорско-преподавательского состава высших учебных заведений, членов ассоциации акушеров-гинекологов Узбекистана, организаторов здравоохранения (директора региональных филиалов ГУ РСНПМЦЗМиР и их заместители), врачей региональных учреждений системы родовспоможения. Проект протокола для обсуждения был доступен на официальном сайте ГУ РСНПМЦЗМиР <https://akusherstvo.uz/>. Отзывы принимались по электронной почте с заполнением стандартного Листа отзывов. Заключительное обсуждение проекта протокола и формирование окончательной его редакции проводилось в онлайн формате с участием рабочей группы, рецензентов, внешнего эксперта и широкого круга заинтересованных специалистов путем достижения неформального консенсуса.

В рекомендациях данного клинического протокола все сведения ранжированы по уровню убедительности рекомендаций (УУР) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

4.2. Компетенции практических навыков для менеджмента привычного невынашивания (task shifting)

| | Медсестра /акушерка | Семейный врач ПМСП (бакалавр) | Акушер- гинеколог/дру- гие смежные специалисты |
|--|------------------------|--|---|
| Жалобы и анамнез | | | |
| Продемонстрировать умения собрать жалобы у пациента | + | + | + |
| Применять знания о симптомах привычного невынашивания при сборе анамнеза пациента | + | + | + |
| Сформулировать полный анамнез пациентов с привычным невынашиванием. | | + | + |
| Оценка факторов риска | + | + | + |
| Физикальный осмотр | | | |
| Продемонстрировать компетентность при измерении антропометрических данных | + | + | + |
| Продемонстрировать умение измерить жизненно важные показатели (пульс, АД, сознание, дыхание, температура) | + | + | + |
| Продемонстрировать компетентность в проведении комплексного физикального обследования пациента, согласно рекомендациям протокола | | + | + |
| Продемонстрировать компетентность при обследовании пациентов с привычным невынашиванием | | + | + |
| Установление диагноза | | | |
| Установить диагноз привычного невынашивания на основании МКБ 10/11 | + | + | + |
| Лабораторная диагностика | | | |
| Назначить базовые лабораторные анализы: | + | + | + |
| Интерпретация результатов базовых лабораторных анализов | | + | + |
| Назначить дополнительные лабораторные анализы: | | + | + |
| Интерпретация результатов дополнительных лабораторных анализов | | + | + |
| Инструментальная диагностика | | | |
| Назначить базовые инструментальные исследования | + | + | + |
| Интерпретация результатов базовых инструментальных исследований | | + | + |
| Назначить дополнительные инструментальные исследования | | + | + |
| Интерпретация результатов дополнительных инструментальных исследований | | + | + |
| Лечение | | | |
| Определить объем немедикаментозного лечения | + | + | + |

| | | | |
|--|---|---|---|
| Назначить медикаментозное лечение согласно рекомендациям протокола | | + | + |
| Определить объем хирургических вмешательств | | | + |
| Компетенции в проведении хирургических вмешательств согласно протоколу | | | + |
| Профилактика | | | |
| Компетенции по улучшению поведения и промоции здорового образа жизни | + | + | + |
| Компетенции по улучшению приверженности к медикаментозному лечению | + | + | + |

4.3. Компетенции знаний для менеджмента привычного невынашивания (task shifting)

| | Медсестра/а кушерка | Семейный врач ПМСП (бакалавр) | Акушер- гинеколог/други е смежные специалисты |
|--|------------------------|--|--|
| Дать определение привычного невынашивания | + | + | + |
| Описать жалобы, факторы риска, симптомы, при привычном невынашивании | + | + | + |
| Описать терминологию, связанную с привычным невынашиванием | | + | + |
| Классифицировать привычное невынашивание согласно МКБ 10/11 | + | + | + |
| Описать патофизиологические механизмы привычного невынашивания | | + | + |
| Описать факторы риска развития привычного невынашивания | | + | + |
| Описать схему сбора анамнеза при привычном невынашивании | + | + | + |
| Описать подходы к физикальному исследованию при привычном невынашивании | + | + | + |
| Построить подход к диагностике привычного невынашивания на основе этиологии, симптомов и исследований | + | + | + |
| Интерпретация базовых анализов и инструментальных исследований | | + | + |
| Построить подход к терапии | | + | + |
| Описать немедикаментозную терапию | + | + | + |
| Описать медикаментозную терапию | | + | + |
| Обсудить механизм действия, показания и побочные эффекты различных препаратов, применяемых при привычном невынашивании | | + | + |

| | | | |
|--|---|---|---|
| Обсудить патофизиологические изменения при привычном невынашивании | | + | + |
| Знать меры профилактики привычного невынашивания | + | + | + |