



# Звичне невиношування вагітності: діагностичні та лікувальні підходи \*

## Клінічний протокол Німецького, Австрійського і Швейцарського товариств гінекології та акушерства (DGGG, ÖGGG and SGGG) (рівень S2k, номер реєстру AWMF 015/050)

### Автори

Беттіна Тот, Вольфганг Вюрфель, Майкл Больман, Йоханнес Зшокке, Сабіна Рудник-Шеноборн, Франк Наврот, Еккхард Шлейснер, Ніна Рогенхофер, Тьюз Вішман, Майкл фон Вольф, Катаріна Хенке, Сорен фон Отте, Рубен Куон, Катаріна Фейл, Клеменс Темпфер

### Участь

1. Клініка гінекологічної ендокринології та репродуктивної медицини, Інсбрукський університет, Інсбрук, Австрія
2. Мюнхенський Центр фертильності, Мюнхен, Німеччина
3. Університетська жіноча клініка, Маннгейм, Німеччина
4. Центр медичної генетики, Інсбрукський університет, Інсбрук, Австрія
5. Amedes, Гамбург, Німеччина
6. Єнська університетська лікарня, відділення акушерства, Єна, Німеччина
7. Клініка Мюнхенського університету – Гінекологічна клініка Майстрас, Мюнхен, Німеччина
8. Інститут медичної психології, Університетська лікарня Гайдельберга, Німеччина
9. Університетська клініка гінекології, Інсель-спіталь, Берн, Швейцарія
10. Клініка гінекології, Університетська лікарня, м. Ульм, Німеччина
11. Центр фертильності, Університетський медичний центр Шлезвіг-Гольштейн, Кіль, Німеччина
12. Жіноча клініка університету Гайдельберга, Гайдельберг, Німеччина
13. Університетська жіноча клініка, Рурський університет Бохума, Бохум, Німеччина

### Ключові слова

Невиношування вагітності, поширеність, діагностика, лікування, рекомендації.

*Отримано 03. 02. 2018*

*Переглянуто 05. 03. 2018*

*Прийнято 06. 03. 2018*

### Бібліографія

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0586-4568>  
[Електронний ресурс]  
Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: – С. 364-381  
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York |  
ISSN0016-5751

### Адреса для листування:

Проф. Беттіна Тот  
Клініка гінекологічної ендокринології та репродуктивної медицини, Інсбрукський університет,  
Anichstraße 35, 6020 Інсбрук, Австрія  
Bettina.tot@i-med.ac.at

### Анотація

#### Мета

Офіційний клінічний протокол лікування розроблений експертами Німецького, Австрійського і Швейцарського товариств гінекології та акушерства (DGGG, ÖGGG та SGGG). Основою даного гайдлайну є стандартизація діагностики та лікування звичного невиношування вагітності (ЗНВ) у подружніх пар. Сучасна література та висновки залучених членів комітету стали підґрунтям у створенні протоколу.

### Методи та рекомендації

В рамках формалізованого процесу, який включав раунди за методом Дельфі та офіційне засідання консенсусу, експертами були розроблені положення цього протоколу. Рекомендації щодо діагностики та лікування ЗНВ створені на основі міжнародної літератури. До розгляду були залучені встановлені фактори ризику: хромосомні, анатомічні, ендокринні, кровотворні, психологічні, інфекційні та імунологічні порушення.

\* Публікується зі скороченнями.

**Інформація****Програма протоколу розроблена товариствами DGGG, ÖGGG та SGGG**

Дані щодо програми гайдлайну доступні для перегляду в кінці тексту.

**Назва**

Звичне невиношування вагітності: діагностичні та лікувальні підходи. Клінічний протокол Німецького, Австрійського та Швейцарського товариств гінекології та акушерства (DGGG, ÖEGGG and SGGG), (рівень S2k, номер реєстру AWMF 015/050) Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: С. 364-381.

**Формат протоколу**

Повна версія, скорочена версія, слайд-шоу у форматі PDF для презентацій PowerPoint, коротка інформація про розбіжності у думках авторів – доступні німецькою мовою на домашній сторінці AWMF за посиланням: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-050>.

**Автори протоколу**

Дивитись табл. 1

**Скорочення**

АНА – антинуклеарні антитіла  
АФС – антифосфоліпідний синдром  
АСК – ацетилсаліцилова кислота  
ЗНВ – звичне невиношування вагітності  
ІМТ – індекс маси тіла  
НМГ – низькомолекулярний гепарин  
ПГД – передімплантаційна генетична діагностика  
РН – рівень народжуваності  
СПКЯ – синдром полікістозу яєчників  
ТПО – тиреоїдна пероксидаза  
ТТГ – тиреотропний гормон  
ASRM – Американське товариство репродуктивної медицини

FVL – фактор V Лейдена  
G-CSF – гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор

HLA – лейкоцитарний антиген людини

IVIg – внутрішньовенні імуноглобуліни

LIT – лімфоцитарна імунізація (лімфоцитотерапія)

NK – природні кілерні клітини

RCOG – Королівський коледж акушерів-гінекологів

TNF $\alpha$  – фактор некрозу пухлин

**Призначення протоколу****Мета та завдання**

Метою протоколу є стандартизація діагностики та лікування ЗНВ у подружніх пар, що відповідають сучасним даним вітчизняної та зарубіжної літератури.

**Лікування пацієнтів**

Амбулаторна та/або стаціонарна допомога

**Цільова аудиторія**

Протокол призначений для гінекологів і спеціалістів інших медичних галузей (генетиків, психотерапевтів, гематологів, лікарів загальної практики та внутрішньої медицини, лабораторної медицини), які консультують сімейні пари зі ЗНВ.

**Прийняття клінічного протоколу і термін його дії**

Дійсність цього протоколу лікування була підтверджена в повному обсязі відповідними радами/представниками професійних медичних товариств, робочих груп, організацій та асоціацій, Комісією з керівних питань DGGG, ÖEGGG та SGGG у січні 2018 р. Термін дії гайдлайну – з 1 лютого 2018 р. до 31 січня 2021 р. Вищевказаний термін є лише приблизним. За необхідності до нього

**Таблиця 1. Нижченаведений перелік професійних та наукових товариств / робочих груп / організацій / асоціацій, які заявили про свою зацікавленість у складанні тексту гайдлайну і призначили представників для участі у конференції консенсусу**

Автори	Робоча група/професійні спільноти/товариства/організації
Головний автор та координатор	
проф., д-р Беттіна Тот	DGGG, ÖGGG та SGGG Німецьке товариство гінекологічної ендокринології та репродуктивної медицини (DGGEF)
проф., д-р Клеменс Темпфер	DGGG
Інші автори	
проф., д-р Вольфганг Вюрфель	DGGG, DGGEF
проф., д-р М. Больман	DGGG, Робоча група з імунології в DGGG
проф., д-р Дж. Зшоке	Німецьке товариство генетики людини (GfH)
проф., д-р С. Рудник-Шеноборн	GfH
проф. Е. Шлейснер	Німецьке товариство ультразвуку в медицині (DEGUM)
проф., д-р Н. Рогенхофер	Робоча група з імунології в DGGG
проф., д-р Т. Вішман	Німецьке товариство з питань фертильності (BKID)
проф., д-р М. фон Вольф	SGGG
проф., д-р К. Ганке	Німецьке товариство репродуктивної медицини (DGRM)
проф., д-р С. фон Отте	Професійна асоціація гінекологів (BVF)



можуть вноситись корективи. Якщо протокол і надалі відповідатиме вимогам доказової медицини, його дію можна продовжити.

## Методологія

### Основні принципи

Беручи до уваги складні біологічні процеси, що лежать в основі ЗНВ, а також значну неоднорідність досліджень, опублікованих на цю тему, існує широка невизначеність щодо оптимальної індивідуальної діагностики та лікування жінок з даним патологічним станом. Тому оновлений гайдлайн S2k-рівня було прийнято для покращення якості надання медичної допомоги. Цей клінічний протокол спрямований надавати інформацію пацієнткам зі ЗНВ щодо відповідних діагностичних процедур та обґрунтований підхід до лікування. Крім того, рекомендації гайдлайну повинні слугувати основою для міждисциплінарного обговорення.

Протокол лікування ґрунтується на рекомендації S1 «Звичне невиношування вагітності: діагностичні та лікувальні підходи» (AWMF 015/050), опублікованій 2013 р., та на аналізі нещодавно опрацьованої літератури (станом на вересень 2017 р.). Зібрана інформація була розподілена за розділами завдяки к.мед.н. Єві Прейсл і д-ру Катаріні Фейл (обидві з Університетської лікарні гінекологічної ендокринології та репродуктивної медицини, Інсбрук, Австрія). На їх основі створений узгоджений проект тексту, який згодом був відредагований скликаним попереднім консенсусом. Таким чином, він був розповсюджений серед усіх членів керівної комісії. Експерти внесли зміни до тексту та узгодили остаточний варіант рекомендацій.

Протокол належить до класифікації S2k.

### Класифікація рекомендацій

Оскільки систематичний пошук, відбір, оцінка та узагальнення зібраних даних не проводились, то протокол не має рівнів доказовості. Рекомендації класифікуються наступним чином (табл. 2).

Таблиця 2. Класифікація рекомендацій

Класифікація рекомендацій згідно з вимогами	
Опис	Значення
Сувора рекомендація, обов'язкова до виконання	необхідна
Рекомендація помірно зобов'язуюча	потрібна
Відкрита рекомендація, необов'язкова	можлива

### Положення

Твердження експертів рекомендацій не зобов'язують до їх виконання, оскільки не мають належного рівня доказовості.

### Рівень консенсусу

Учасники (конференції відбулися 20 квітня 2017 р., 6 червня 2017 р. та 19 вересня 2017 р. в Мюнхені) прийшли до спільної згоди у прийнятті рекомендації. Даний протокол доступний за запитом.

При створенні гайдлайну особлива увага приділялася вже існуючим протоколам (версії 2006, 2008 та 2013 рр.) Європейського товариства репродукції та ембріології людини (ESHRE, 2017), Королівського коледжу акушерів і гінекологів, Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG, 2002) та Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM, 2012).

У ході консенсусу (рівень S2k/S3) уповноважені учасники голосували за проекти заяв і рекомендацій і ухвалили рішення про затвердження ступеня згоди (залежить від кількості учасників) (табл. 3).

Таблиця 3. Класифікація ступеня згоди при прийнятті рішень на основі консенсусу

Символ	Рівень консенсусу	К-сть учасників, які погодились, %
+++	Спільна згода	> 95
++	Одностайне рішення	>75-95
+	Згода більшості	> 50-75
-	Відсутність консенсусу	< 50

### Консенсус на основі практичного досвіду

Спільні рішення, прийняті щодо конкретної рекомендації/інструкції, були створені без попереднього систематичного пошуку літератури (S2k), а також їм не вистачає доказів (S2e/S3). Термін «expert consensus» (EC), використаний тут, є синонімом наступних, таких як «належна клінічна практика» (GCP) або «точка клінічного консенсусу» (CPP), що застосовуються і в інших керівних документах. Рівень рекомендацій класифікується таким чином, як описано раніше в розділі «Класифікація рекомендацій», але тільки семантично («необхідний/ без необхідності», «потрібний/ непотрібний» або «можливий/ неможливий») і без використання символів, вказаних там.

## Клінічний протокол

### 1. Вступ

Консультації та лікування подружніх пар зі ЗНВ є діагностичною та терапевтичною проблемою. Хоча й відомі можливі причини виникнення спонтанних викиднів, проте фактори ризику залишаються досі недоведеними.

### 2. Визначення та поширеність

Близько 1-3% усіх пар репродуктивного віку стикаються із проблемою ЗНВ. Самовільний викидень – це переривання вагітності в період від зачаття до 24-го тижня гестації або втрата плода масою < 500 г. Всесвітня організація охорони здоров'я трактує ЗНВ як «три і більше послідовних викиднів до 20-го тижня гестації». Експерти ASRM вважають ЗНВ виникненням двох послідовних викиднів, що своєю чергою підвищує поширеність патології серед сімейних пар репродуктивного віку до 5%. Основою даної рекомендації є визначення ВООЗ (наявність  $\geq 3$  повторних викиднів).

Якщо раніше у жінки не було пологів з народженням живої дитини, втрата плода визначається як первинний звичний викидень; якщо в анамнезі жінки була нормальна успішна вагітність, то наступні самовільні аборти трактуються як вторинний звичний викидень. Інша класифікація поділяє викидні на втрату ембріона (спорадичну) або на втрату плода (при виявленому при сонографії серцебитті чи гістологічно підтвердженій вагітності).

Ризик повторних абортів залежить від ряду різних факторів, до яких відносяться вік матері і кількість попередніх втрат вагітностей. Таблиця 4 презентує результати ретроспективного дослідження.

**Таблиця 4. Ймовірність ЗНВ у залежності від віку матері і кількості спонтанних викиднів в анамнезі (на основі даних Nybo – Andersen et al.)**

Викидні в анамнезі	Ризик повторної втрати вагітності			
	25-29 років, %	30-34 роки, %	35-39 років, %	40-44 роки, %
1	≈ 15	≈ 16-18	≈ 21-23	≈ 40
2	≈ 22-24	≈ 23-26	≈ 25-30	≈ 40-44
≥ 3	≈ 40-42	≈ 38-40	≈ 40-45	≈ 60-65

### 3. Діагностика та запобігання факторам ризику

#### 3.1. Модифікація способу життя

##### 3.1.1. Стрес

Результати деяких досліджень показали, що сильний стрес під час вагітності може підвищити ризик її переривання. У дослідженні методом випадок-контроль було виявлено, що рівень стресу у 45 пацієток зі ЗНВ був значно вищим порівняно із 40 пацієтками контрольної групи. Схожі висновки були представлені і в дослідженні за участю 301 жінки зі ЗНВ (≥ 3 викидні) порівнюючи з жінками, які хочуть мати дитину. Однак, враховуючи малу вибірку і недостатність клінічних даних, на даний час неможливо зробити висновок щодо впливу стресу на підвищення ризику ЗНВ.

##### 3.1.2. Вживання кави

Спостереженнями декількох досліджень виявлено дозозалежний зв'язок між споживанням кави та пізньою втратою вагітності. Більш масштабне дослідження методом випадок-контроль продемонструвало, що вживання кави може спричинити ранній спонтанний аборт. Ще одним ретроспективним дослідженням підтверджено припущення щодо підвищеного ризику ЗНВ від кількості спожитої кави в період підготовки до зачаття і на початку вагітності. Проте не вдалося до кінця встановити залежність між ними.

##### 3.1.3. Куріння і зловживання алкоголем

Ні для кого не секрет, що куріння призводить до несприятливих акушерських і неонатальних наслідків (позаматкова вагітність, мертвонародження, передлежання плаценти, передчасні пологи, мала маса немовлят, вроджені вади розвитку). Тому відмова від куріння є обов'язковою рекомендацією вагітним. Натепер немає чітких доказів як саме

куріння та відмова від нього підвищує ризик ЗНВ. Як показали результати ретроспективного дослідження за участю 326 пацієток зі ЗНВ та 400 пацієтками контрольної групи, які хоча б один раз успішно виносили дитину, навіть пасивне куріння може значно підвищити ризик спонтанного аборту. На протигагу цьому експерти іншого дослідження заявили, що куріння, вживання кави та алкоголю не пов'язані з більшою ймовірністю ризику ЗНВ.

Проспективне дослідження, в якому оцінювали вплив куріння батьків на ризик мимовільного викидня за участю 526 пар, продемонструвало високий ризик раннього спонтанного аборту у жінок, котрі є завзятими курцями (> 20 цигарок/день). Отже, інтенсивне куріння є значно небезпечнішим ніж помірне (< 20 цигарок/день). На сьогодні не існує досліджень щодо впливу відмови від куріння на шанси народження живої дитини у пар із ЗНВ.

### 3.2. Генетичні фактори

#### 3.2.1. Хромосомні аномалії

Хромосомні аномалії ембріона/плода є найбільш частою причиною спонтанного викидня. І чим раніше перервалася вагітність, тим вища ймовірність, що її причиною була саме хромосомна аномалія. Варто зазначити, що ризик виникнення такої мутації, як трисомія, зростає зі збільшенням віку матері. Найчастіше втрата вагітності пов'язана з трисомією 16-ї хромосоми, дещо рідше – 22-ї хромосоми. Близько 15% аномальних плодів з цитогенетичними порушеннями припадає на триплоїдію. Моносомія 10-ї хромосоми спричиняє спонтанний аборт у I триместрі в 20% випадків. Слід додати, що ризик виникнення моносомії, поліплоїдії або структурних хромосомних мутацій не залежить від віку матері. Збалансовані хромосомні аномалії в одного з партнерів були підтверджені приблизно у 4-5% подружніх пар, які мали ≥ 2 мимовільних викиднів в анамнезі. Аномалії незбалансованого типу виявились в 1% випадків під час пренатальної діагностики або одразу після народження.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-2. Е1.

Експертний консенсус

Рівень консенсусу ++

Цитогенетичний аналіз необхідно проводити жінкам, у яких спостерігається ЗНВ. Каріотипування слід виконати або до зачаття в обох партнерів, або використавши зразки тканини абортованого плода.

У даний час стандартний хромосомний аналіз тканин плода не вдається провести у 18% випадків, а порівняльний аналіз масиву геномної гібридації – у 5%. Загалом за допомогою молекулярно-цитогенетичного дослідження можна виявити додаткові хромосомні порушення близько у 5% випадків. Саме тому рутинне використання аналізу масиву для визначення причини викидня є недоцільним.



#### Рекомендація на основі консенсусу 3-2. E2.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Якщо в тканинах абортіваного плода виявлено структурні хромосомні порушення, обидва партнери повинні пройти цитогенетичне тестування. У відповідності з національними законодавчими нормами пара має бути поінформована про результати генетичного консультування, яке проводиться фахівцем з генетики людини чи лікарем з відповідною кваліфікацією.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-2. S1.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Якщо у одного з батьків виявлена збалансована хромосомна аберація, ризик ЗНВ або народження дитини з вадами розвитку, спричиненими генетичним фактором, зростає в залежності від хромосом, які залучені до процесу. Це однозначно вплине на результат антенатальної діагностики при наступній вагітності.

#### 3.2.2. Моногенні (молекулярні) захворювання

X-зчеплений домінуючий тип порушень часто є летальним для плода чоловічої статі і також асоціюється з підвищеним ризиком втрати вагітності. Захворювання, що пов'язані з важкими вадами розвитку, аутосомно-домінуючими і рецесивними розладами, спричиняють внутрішньоутробну загибель плода. У цих випадках обстеження повинно включати генетичне та патогістологічне тестування, особливо якщо порушення не були виявлені в ході пренатальної діагностики.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-2. E3.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

При підозрі на можливість спонтанного абортів, викликаного моногенним захворюванням, до обстеження слід включити генетичне тестування.

#### 3.2.3 Результати досліджень асоціації

Численні дослідження свідчать про можливі генетичні наслідки для матері, батька або плода, але вони, з великою ймовірністю, незначно впливають на ризик викидня.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-2. E4.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Молекулярно-генетичний аналіз поліморфних варіантів генів, розглянутий в дослідженнях асоціації, не рекомендується для пар із ЗНВ.

#### 3.2.5. Терапевтичні підходи

Натепер не існує доступних методів лікування генетичних порушень. Окрім того, немає достовірних даних, які б підтвердили, що проведення передімплантаційної генетичної діагностики (ПГД) після ЕКЗ дасть можливість мати успішну вагітність і народження здорової дитини у жінок із ЗНВ

порівняно з тими, в яких настала спонтанна вагітність. Це стосується і пар, які входять до групи ризику ЗНВ через наявність в одного з партнерів збалансованої хромосомної аберації. Тож немає жодної рекомендації від авторитетних організацій (ESHRE, RCOG, ASRM), в якій би йшлося про доцільність проведення ПГД для пар зі ЗНВ.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-2. E5.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Передімплантаційна генетична діагностика не рекомендована парам із ЗНВ, що не мають сімейного анамнезу генетичних порушень та моногенетичних захворювань.

### 3.3. Анатомічні порушення та їх діагностика

#### 3.3.1. Вроджені аномалії

Гістероскопічне обстеження жінок, які мали 2, 3 і  $\geq 4$  послідовних викиднів, не виявили різниці в поширеності вроджених (вади розвитку матки) чи набутих (спайки, поліпи, субмукозна міома) внутрішньоматкових патологій. Загальновідомо про підвищену ймовірність спонтанного абортів у жінок з неповною перетинкою матки, хоча причина цього зв'язку досі не розкрита. Незрозуміло, чи пов'язане ЗНВ з іншими аномаліями розвитку, такими як дугоподібна та двоорога матка. У дослідженні Ludwin et al. повідомляється про більш точні результати діагностики при застосуванні соногістерографії проти гістеросальпінгографії чи гістероскопії. Проте важко оцінити результат порівняння методів діагностики, адже навіть щодо відеогістероскопії, представленої досвідченим міжнародним спостерігачам, згоди між ними не було досягнуто. Під час обстеження аномалій будови матки рішення про використання гістероскопії (у поєднанні з лапароскопією або 3D-сонографією) має прийматися індивідуально. Для діагностики вад розвитку матки в групі високого ризику рекомендована 3D-сонографія, а при підозрі на складні дефекти будови варто провести МРТ та ендоскопічне обстеження.

#### 3.3.1.2. Набуті вади розвитку

Результати метааналізу 19 досліджень за участю жінок, які перенесли ЕКЗ, продемонстрували більш високий (але статистично незначущий) показник викиднів за наявності інтрамуральної міоми, без залучення до процесу підслизового шару. При оцінці ретроспективних і проспективних даних пацієнток зі ЗНВ частота субмукозної міоми становила 2,6% (25/966). Попри відсутність достатньої доказової бази є підстави говорити про залежність між наявністю підслизової міоми і можливістю самовільного викидня. Кокранівський огляд, який включав лише декілька досліджень, не показав явного зниження ризику абортів після резекції міоми матки.

Також залишається нез'ясованим вплив внутрішньоматкових поліпів на виникнення самовільного переривання вагітності.

## Рекомендація на основі консенсусу 3-3. E6.

Експертний консенсус	Рівень консенсусу +++
----------------------	-----------------------

Проведення трансвагінального УЗД та/або гістероскопії рекомендується жінкам зі ЗНВ для виключення вад розвитку матки, підслизової міоми та поліпів матки. Для виключення внутрішньоматкових спайок проводиться гістероскопія.

## 3.3.2. Лікування анатомічних дефектів

Наявна у жінки зі ЗНВ внутрішньоматкова перетинка є показом до її гістероскопічного розсічення. Як свідчить метааналіз, проведений 2017 р., жодних рандомізованих досліджень щодо терапевтичної ефективності цього методу проведено не було. Однак в результатах ретроспективного неконтрольованого дослідження йдеться про те, що хірургічне втручання є виправданим. Післяопераційне загоєння – близько 2 міс, і після цього можливе настання вагітності. Варто зауважити, що оперативне втручання не показано при інших вадах розвитку, таких як дворога, дугоподібна чи подвоєна матка.

## Рекомендація на основі консенсусу 3-3. E7.

Експертний консенсус	Рівень консенсусу +++
----------------------	-----------------------

Гістероскопічна резекція внутрішньоматкової перетинки показана жінкам із ЗНВ.

Гістероскопічний адгезіоліз – це терапія вибору для лікування внутрішньоматкових спайок. До кінця невідомо, чи впливають вони на ризик викидня і чи зменшить адгезіоліз можливість розвитку ЗНВ.

## Рекомендація на основі консенсусу 3-3. E8.

Експертний консенсус	Рівень консенсусу ++
----------------------	----------------------

Гістероскопічний адгезіоліз рекомендований жінкам із ЗНВ та внутрішньоматковими спайками.

Немає рандомізованих досліджень щодо терапевтичних переваг резекції міоми матки у жінок із ЗНВ.

## Рекомендація на основі консенсусу 3-3. E9.

Експертний консенсус	Рівень консенсусу ++
----------------------	----------------------

Хірургічну резекцію слід проводити жінкам із ЗНВ та підслизовою міомою.

Із результатів метааналізу випливає, що гістероскопічна резекція внутрішньоматкових поліпів, що проведена перед ЕКЗ, сприяє підвищенню частоти настання вагітності. При відсутності інших причин ЗНВ можна розглянути доцільність резекції поліпів ендометрія.

## Рекомендація на основі консенсусу 3-3. E10.

Експертний консенсус	Рівень консенсусу ++
----------------------	----------------------

Для запобігання викидню у жінок зі ЗНВ та персистуючими поліпами потрібно проводити гістероскопічну резекцію.

## 3.4. Мікробіологічні фактори

## 3.4.1. Діагностичний аналіз

Оскільки зв'язок між інфекціями та ЗНВ є неясним, не рекомендується проводити розширений скринінг вагінальних інфекцій частіше за загальний, який входить в рутинну практику при плануванні вагітності. Однак хронічний ендометрит, на наявність якого вказує знаходження плазматичних клітин при біопсії ендометрія (проводиться методом імуногістохімічного фарбування поверхневого антигена плазматичних клітин CD138), було виявлено в 7-67% жінок із безсимптомним перебігом ЗНВ, а також у 30-66% – зі звичною неефективною імплантацією.

## Рекомендація на основі консенсусу 3-4. E11.

Експертний консенсус	Рівень консенсусу +++
----------------------	-----------------------

Інфекційний скринінг з використанням вагінальних мазків не рекомендований при ЗНВ у жінок із безсимптомним перебігом.

## Рекомендація на основі консенсусу 3-4. E12.

Експертний консенсус	Рівень консенсусу ++
----------------------	----------------------

Біопсія ендометрія може бути проведена жінкам із ЗНВ для виключення хронічного ендометриту (проводиться методом імуногістохімічного фарбування поверхневого антигена плазматичних клітин CD138).

## 3.4.2. Лікування

Вагітним з підозрою на вагінальну інфекцію слід призначити належне обстеження та лікування. Антибіотикотерапія доксицикліном (наприклад 200 мг 1 раз на добу протягом 14 днів) показана при хронічному ендометриті; у разі персистуючого ендометриту, про що свідчить стійке виявлення плазматичних клітин, лікування може включати ципрофлоксацин з/без метронідазолу.

## Рекомендація на основі консенсусу 3-4. E13.

Експертний консенсус	Рівень консенсусу ++
----------------------	----------------------

У жінок зі ЗНВ та хронічним ендометритом є покази для призначення антибіотикотерапії для запобігання викидню.

## 3.5. Ендокринні фактори

## 3.5.1. Діагностика

Як показує ретроспективний аналіз, маніфестний гіпертиреоз пов'язаний з підвищенням частоти самовільних абортів. Це стосується і клінічно вираженого гіпотиреозу. Проте досі незрозуміло, чи впливає на цей ризик латентний гіпотиреоз (тобто підвищення концентрації ТТГ, незважаючи на концентрацію гормона щитовидної залози в межах норми). Метааналіз двох досліджень свідчить, що рівень народжуваності (РН) не був нижчим у жінок зі ЗНВ та рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) > 2,5 мО/л. Підвищення рівня аутоантитіл до гормонів щитоподібної залози натомість демонструє більш високі показники спонтанного викидня. Синдром полікістозних яєчників



(СПКЯ), гіперандрогенемія (часто асоційована із СПКЯ), інсулінорезистентність та цукровий діабет пов'язані з високою тенденцією до невиношування вагітності. Наявність тільки СПКЯ не є прогностичним фактором викидня чи ЗНВ, тоді як ожиріння підвищує їх частоту.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-5. E14.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Визначення рівня ТТГ рекомендовано усім жінкам зі ЗНВ. Якщо даний показник не відповідає нормі, слід визначити концентрацію трийодтироніну (Т3), тироксину (Т4) і автоантитіл до гормонів щитоподібної залози.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-4. E15.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Жінкам зі ЗНВ необхідно вирахувати індекс маси тіла (ІМТ). При значенні показника > 30 кг/м<sup>2</sup>, їм показано проведення додаткових обстежень з метою виявлення метаболічного синдрому.

#### 3.5.2. Лікування ендокринних захворювань

Маніфестний гіпо- та гіпертиреоз важливо вчасно діагностувати та лікувати. Метааналіз досліджень пацієнток, які перенесли ЕКЗ і мають підвищений рівень автоантитіл до гормону щитоподібної залози (до критеріїв не було включено ЗНВ) та вагітних із підвищеним рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) свідчить, що замісна терапія тиреоїдними гормонами знижує частоту викиднів. Проте немає жодних даних про РН серед таких пацієнток. Інші дослідження (Negro et al., 2016) не змогли продемонструвати позитивний ефект від такого лікування. Тому можливо, що жінки із ЗНВ та антитілами до ТПО отримають перевагу від замісної терапії з точки зору зниження частоти мимовільних абортів, але в даний час немає змістовних даних щодо таких пацієнтів.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-5. E16.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Маніфестний гіпо- та гіпертиреоз необхідно лікувати до зачаття.

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

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Замісна терапія гормонами щитоподібної залози призначається для запобігання викидню у жінок зі ЗНВ та латентним гіпотиреозом, а також за наявності автоантитіл до ТПО.

Метааналіз доводить, що введення метформіну не впливає на ризик спонтанного викидня, і тому протокол не містить рекомендацій щодо препарату.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-5. E18.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Обов'язковою рекомендацією жінкам зі ЗНВ і високим ІМТ є зниження ваги.

### 3.6. Психологічні фактори

На сьогоднішній день немає даних доказової медицини, які б вказували на залежність ЗНВ від психологічних чинників.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-6. E19.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Особам із психічним захворюванням в анамнезі або які вимушено залишаються бездітними, а також з обмеженими соціальними ресурсами, з почуттям вини через ЗНВ необхідно надати інформацію про доступність психосоціальної допомоги та підтримки (в т.ч. групи самопомоги та інтернет-форуми).

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-6. E20.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Необхідно звернутись за консультацією до психотерапевта при підозрі на наявність реактивної депресії у жінки після ЗНВ, щоб визначити, чи потребує пацієнтка/пара подальшого лікування.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-6. S2.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Ефективність «люблячого догляду» в якості терапевтичного фактора для запобігання викидню у жінок із ЗНВ не доведена. Однак ніжна турбота є важливою для психологічної підтримки.

### 3.7. Імунологічні фактори та їх діагностика

#### 3.7.1. Алоїмунні порушення

Активация імунної системи (зокрема повторна реакція клітин Th1) призводить до несприятливих умов для імплантації та пов'язана з підвищеною ймовірністю ЗНВ. Досі не доведено, що збільшення співвідношення Th1/Th2 або індексу Т4/Т8 призводить до зростання ризику самовільного переривання вагітності. Декілька досліджень вказують на збільшення природних кілерних клітин (pNK) крові у пацієнток зі ЗНВ в порівнянні зі здоровою контрольною групою. Їх підвищення також присутнє в матці (uNK-клітини) пацієнток з ідіопатичним ЗНВ.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-7. E21.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Дослідження алоїмунних порушень – визначення співвідношення Th1/Th2 або індексу Т4/Т8, аналіз клітин pNK та/або uNK, тести на токсичність NK-клітин, функціонування лімфоцитів, молекулярно-генетичне тестування для неklasичних груп HLA чи групи рецепторів KIR – не проводиться жінкам зі ЗНВ, якщо немає доказів наявного автоімунного захворювання.

### 3.7.1.2. Автоімунні фактори

Незважаючи на суперечливі дані, більшістю досліджень доведено зростання титру антинуклеарних антитіл (АНА) у жінок зі ЗНВ. Досі обговорюється зв'язок ЗНВ з наявністю целиакії у хворой. Особам з підвищеною харчовою чутливістю (харчова непереносимість, нерегулярні випорожнення) в анамнезі та ЗНВ рекомендовано провести тестування антитіл класу імуноглобуліну А (IgA) до тканинної трансглутаминази з подальшою біопсією тонкої кишки, якщо результат є позитивним.

Окрім того, жінкам зі ЗНВ показно проведення тестування на антифосфоліпідний синдром (АФС) з використанням клінічних та лабораторних параметрів (додаток). У деяких пацієнток були виявлені неспецифічні антитіла до аніонних фосфоліпідів (кардіоліпіну та  $\beta_2$ -глікопротеїну), також відомих як антифосфоліпідні антитіла (аФЛ). Слід зауважити, що діагноз АФС може бути встановлений за наявності клінічних і лабораторних критеріїв. Від 2 до 15% жінок зі ЗНВ мають АФС. Важливим діагностичним показником є помірний чи високий титр аФЛ протягом 12 тиж спостереження після його першого визначення.

У декількох дослідженнях розглядають можливість АФС, навіть якщо він не вкладається в критерії постановки діагнозу, але при цьому є клінічна картина (сітчасте ліведо, виразки, ниркові мікроангіопатії, неврологічні та серцеві порушення), а діагностичні критерії класичного синдрому не відповідають (або тільки частково) показникам (наприклад низький титр аФЛ чи наявність 2 викиднів в анамнезі).

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-7. E22.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Тестування на АФС (на основі клінічних та лабораторних показників) рекомендується жінкам із ЗНВ.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-7. E23.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Міждисциплінарна допомога повинна бути запропонована жінкам із ЗНВ та автоімунним захворюванням, вже наявними до зачаття.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-7. E24.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Тестування «некритерійного» АФС на основі клінічних та лабораторних показників слід проводити у жінок із ЗНВ, особливо якщо є клінічна маніфестація проявів (сітчасте ліведо, виразки, ниркові мікроангіопатії, неврологічні та серцеві порушення).

### Додаток. Діагностичні критерії антифосфоліпідного синдрому

Для постановки діагнозу АФС необхідний принаймні один клінічний та один лабораторний критерій.

#### Клінічні критерії

- 1 венозний або артеріальний тромбоз
- 1 чи 2 спонтанних викидні морфологічно нормального плода після 10-тижневого гестаційного віку,  $\geq 3$  викиднів до 10-го тижня вагітності
- $\geq 1$  пізнього викидня або передчасні пологи до 34-го тижня гестаційного віку через плацентарну недостатність чи гестоз

#### Лабораторні критерії (виявляються два з інтервалом у 12 тиж)

- антикардіоліпінові антитіла (IgM, IgG) – середній та високий титр
- антитіла до  $\beta_2$  глікопротеїну 1 (IgM, IgG) – високий титр
- вовчаковий антикоагулянт

### 3.7.2. Лікування імунологічних порушень

#### 3.7.2.1. Глюкокортикоїди

Як впливає з результатів існуючих клінічних досліджень, дані про призначення глюкокортикоїдів жінкам із ЗНВ суперечливі. Лікування глюкокортикоїдами (особливо високими дозами) може призвести до виникнення побічних ефектів, таких як гестаційний діабет, артеріальна гіпертензія, передчасні пологи, мала для гестаційного віку вага дитини та порушення неврологічного розвитку немовляти. Отже, такий підхід є можливим тільки для пацієнток із наявними автоімунними захворюваннями, які потребують терапії глюкокортикоїдами, навіть під час вагітності.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-7. E25.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Глюкокортикоїди не слід призначати для профілактики запобігання викидню у жінок зі ЗНВ, без наявного у них автоімунного захворювання.

#### 3.7.2.2. Внутрішньовенні імуноглобуліни

Кілька досліджень доводять, що внутрішньовенне введення імуноглобулінів (IVIg) знижує концентрацію та активність рНК у периферичній крові і впливає на імунну відповідь, опосередковану через Th1. Однак дослідження були дещо неоднозначними, і більшість з них проводилися у пацієнток з ідіопатичним ЗНВ, без попередньої специфічної імунологічної діагностики.

У нещодавньому метааналізі, який включав 11 рандомізованих досліджень, не виявлено суттєвого підвищення РН серед осіб, які отримували IVIg, порівняно з плацебо і стандартним лікуванням. Аналіз підгрупи показав перевагу застосування IVIg у когорті обстежуваних із вторинним ЗНВ у порівнянні з плацебо. У даний час немає чітко визначених показань до введення



імуноглобулінів, і тому їх не слід застосовувати поза клінічними дослідженнями. Побічні ефекти, які можуть включати навіть анафілактичний шок та передачу інфекції, є рідкісними, але частота їх виникнення значно вища в групі введення IVIg проти контрольної.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-7. E26.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Терапія внутрішньовенними імуноглобулінами для запобігання викидня не повинна призначатися жінкам із ЗНВ поза межами клінічних досліджень

#### 3.7.2.3. Інфузія ліпідів

Сучасні дослідження демонструють, що введення ліпідів на основі соєвої олії знижує активність НК-клітин та запобігає утворенню прозапальних цитокінів. Невеликі спостережувальні дослідження показали, що жінки із ЗНВ або недостатністю імплантації та підвищеною активністю НК, яким проводилась інфузія ліпідів, досягають таких же рівнів народжуваності, що й ті, яким застосовували IVIg. У рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні (Єгипет) когорти з 296 жінок (без патології маткових труб та віком < 40 років), які перенесли ЕКЗ, вивчали вплив разової інфузії ліпідів на перебіг захворювання. У всіх обстежуваних спостерігалось  $\geq 3$  ідіопатичних ЗНВ та підвищення рівня НК периферичної крові > 12%. Не було виявлено суттєвих відхилень в частоті виникнення біохімічної вагітності між групами, проте кількість збережених вагітностей на строках > 12 тиж і показник живонародженості (37,5 проти 22,4% відповідно;  $p = 0,005$ ) були значно вищими у тій, яка отримала інфузію ліпідів.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-7. E27.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Ліпідну інфузію не варто проводити жінкам із ЗНВ для запобігання викидня поза межами клінічних досліджень

#### 3.7.2.4. Пересадка алогенних лімфоцитів

Пересадка алогенних лімфоцитів (зазвичай батьківських, рідше донорських), також відома як лімфоцитоімунотерапія (ЛІТ) є засобом підготовки імунної системи матері до боротьби з чужорідними антигенами ембріона (HLA). Дані щодо застосування цієї терапії у жінок із ЗНВ є суперечливими. Два нещодавніх метааналізи вказали на зростання РН у пацієнтів з ідіопатичним ЗНВ, які отримували ЛІТ. Однак на їх результати помітно вплинув аналіз одного азійського дослідження, опублікованого в 2013 р. яке показало схожий позитивний ефект. Натомість, більш давні дослідження не виявили користі від такого лікування, тому потрібно продовжити подальше вивчення.

Тут варто зазначити, що переливання препаратів крові часто призводить до ускладнень (передача інфекції, утворення нерегулярних автоантитіл, індукція автоімунних порушень тощо).

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-7. E28.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +

Пересадку алогенних лімфоцитів для запобігання викидня не слід проводити жінкам із ЗНВ поза межами клінічних досліджень.

#### 3.7.2.5. Блокатори рецепторів фактора некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ )

Групи пацієнтів зі ЗНВ мають підвищені концентрації TNF- $\alpha$ , аномальні співвідношення TNF- $\alpha$ /IL-10 або TNF- $\alpha$ -продукуючі CD3 +, CD4 +лімфоцити. Саме тому для них є доцільним введення блокаторів TNF- $\alpha$ -рецепторів (наприклад адаліумаб або інфліксимаб). Проте дотепер було проведено лише одне ретроспективне дослідження. В ньому, окрім блокаторів TNF- $\alpha$ -рецепторів, також вивчали дію низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК), низькомолекулярного гепарину (НМГ) та імуноглобулінів. Побічні ефекти, викликані препаратами, варіювали від шкірних реакцій до інфекцій та навіть таких рідкісних явищ, як медикаментозно індукований системний червоний вовчак. Існують також припущення щодо можливої індукції злоякісного захворювання блокаторами TNF $\alpha$ -рецепторів. У даний час їх введення слід призначати в рамках контрольованих клінічних випробувань та для конкретних станів (при автоімунних захворюваннях, таких як хвороба Крона, хронічний поліартрит тощо).

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-7. E29

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Застосування блокаторів TNF $\alpha$ -рецепторів для запобігання перериванню вагітності не варто призначати жінкам із ЗНВ поза межами клінічних випробувань.

#### 3.7.2.6. Лікування автоімунних порушень

Через суперечливі дані стосовно поширеності АНА у жінок зі ЗНВ діючі підходи в лікуванні (АСК, глюкокортикоїди, НМГ) виявились неефективними. І наразі немає запропонованих альтернатив чи рекомендацій. На даний момент є тільки одне ретроспективне дослідження ефективності терапії у жінок із целиацією та ЗНВ ( $n = 13$ ). В ньому було виявлено користь від безглютенової дієти.

Терапія низькодозованою АСК та НМГ рекомендується особам зі ЗНВ та АФС. Лікування потрібно починати як тільки тест на вагітність буде позитивним. Прийом АСК рекомендується продовжувати до 34-го тижня вагітності, а гепарину – щонайменше 6 тиж після пологів. Численними дослідженнями доведено, що жінки зі ЗНВ та АФС отримали користь від прийому АСК (50-100 мг/д) та НМГ профілактичними дозами. Інші підходи

в лікуванні (глюкокортикоїди, імуноглобуліни, монотерапія АСК) не дали бажаного результату покращення РН у пацієнтів зі ЗНВ та АФС.

Опираючись на результати сучасних досліджень, для лікування АФС, який не підлягає критеріям встановлення діагнозу, застосовуємо аналогічний підхід – НМГ в комбінації з АСК.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-7. Е30.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Терапія низькодозованою АСК та НМГ рекомендована жінкам із ЗНВ та АФС. Дане лікування потрібно починати як тільки тест на вагітність буде позитивним. Прийом АСК рекомендується продовжувати до 34-го тижня вагітності, а гепарину – щонайменше 6 тиж після пологів.

### 3.8. Порушення згортання крові

#### 3.8.1. Діагностика вродженої тромбофілії

Спадкові тромбофілії присутні у 15% населення Кавказу. Останніми роками істотно змінилися погляди на материнську тромбофілію як важливий фактор ризику ЗНВ. Проте проходити тестування на виявлення даної патології лише для запобігання викидню непотрібно. Міжнародними протоколами (ASRM, ACCP, RCOG) теж не рекомендується проведення рутинного тестування на спадкову тромбофілію у жінок зі ЗНВ. Експерти RCOG вважають доцільним тестування на спадкову тромбофілію у матері лише в контексті наукових досліджень. А в гайдлайні ASRM йдеться про можливість цього обстеження для пацієток зі ЗНВ у разі тромбоемболії в минулому чи в сімейному анамнезі.

Порушення показників коагуляції може бути показом для лікування вагітних (попередження тромбемболічних ускладнень). Антикоагуляційна терапія у вагітних є виправданою при дефіциті антитромбіну, гомозиготній мутації фактора V Лейдена (FVL), комбінованій гетерозиготній мутації FVL та протромбіну, а також у жінок з додатковими факторами ризику венозної тромбоемболії при вагітності (імобілізація, хірургічне втручання, надмірна вага тощо). (ACOG 2013, AWMF 2015).

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-8. Е32.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Не рекомендується проводити тестування на ризик тромбофілії для запобігання самовільного переривання вагітності.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-8. Е33.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Жінки зі ЗНВ, які підлягають ризику виникнення тромбоемболій, повинні бути обстежені на тромбофілію. Дане тестування включає визначення антитромбінової активності, рівнів білка С та білка S у плазмі крові, мутації FVL та мутації протромбіну G20210A методом молекулярно-генетичного аналізу.

### 3.8.2. Лікування жінок з ризиком розвитку тромбоемболій

#### 3.8.2.1. Гепарин

Нефракціоновані та низькомолекулярні гепарини відрізняються за молекулярною масою, зв'язуванням з білками плазми, періодом напіввиведення та швидкістю виникнення побічних ефектів. Окрім основного антикоагуляційного ефекту, вони мають багато інших, зокрема на молекулярному рівні ембріонально-материнської взаємодії, які ще не до кінця розкриті. Жоден з гепаринів не проникає через плаценту. Тож введення НМГ під час вагітності вважається порівняно безпечним і ще раз доводить їхнє застосування поза призначеннями. Якщо є чіткі показання до його прийому під час вагітності, слід застосовувати гепарин з низькою молекулярною масою через його безпечний профіль і простоту введення. Ентузіазм на межі століть щодо впливу профілактичного введення гепарину жінкам із ЗНВ (у яких виключений діагноз АФС) задля запобігання викидню не змогли підтвердити ні великі проспективні рандомізовані дослідження, ні останні метааналізи.

Призначення гепарину при наступних вагітностях жінок зі ЗНВ без підтвердженої тромбофілії не показано через відсутність доказів ефективності. Немає також жодних переконливих фактів, що введення препарату до зачаття сприятиме запобігання спонтанному аборті.

Ефективність прийому гепарину у певних підгрупах пацієнтів (наприклад з підтвердженою спадковою тромбофілією) при наступних вагітностях, слід вивчати в подальших спостереженнях, таких як багатонаціональне дослідження ALIFE2. На сьогодні введення гепарину поза клінічними дослідженнями лише за показанням «запобігти викидню» не рекомендовано навіть жінкам, схильним до тромбофілії (у яких не було підтверджено АФС).

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-8. Е34.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Лікування НМГ з єдиною метою – запобігання викидню – не рекомендується жінкам зі ЗНВ. Це стосується і пацієток зі спадковою тромбофілією.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-8. Е35.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Тромбопрофілактику за материнськими показаннями слід призначати під час вагітності пацієнткам зі ЗНВ та підвищеним ризиком до тромбоемболій.

#### 3.8.2.2. Ацетилсаліцилова кислота

Призначення АСК під час вагітності для запобігання викидню не завжди відбувається за показами. Прийом АСК низькими дозами, починаючи з I триместру вагітності, знижує ризик виникнення ускладнень на пізніх строках, хоч і не вдалося підтвердити її вплив на частоту викиднів. У проспективному рандомізованому дослідженні (ALIFE) жінок з ідіопатичним ЗНВ повідомлялось про



те, що прийом АСК до зачаття (80 мг/доб) не знижував частоту викиднів у порівнянні з плацебо. Також не виявлено користі від профілактичного прийому АСК жінками з ідіопатичним ЗНВ у систематичному Кокранівському метааналізі (RR0.94; 95% CI: 0.80-1.11). Ці висновки поширюються і на застосування АСК до зачаття.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-8. E36.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

АСК не є показанням до застосування жінкам зі ЗНВ для запобігання самовільному викидню.

### 3.8.3. Моніторинг порушення коагуляції під час вагітності. D-димер

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-8. E37.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Моніторинг маркерів згортання плазми (D-димер, протромбінні фрагменти тощо) під час вагітності не рекомендується жінкам зі ЗНВ. Значення даних показників не повинні використовуватися як показання до початку терапії, щоб запобігти виникненню спонтанного абортів.

### 3.9. Ідіопатичне ЗНВ. Діагностика

Після виключення генетичних, анатомічних, ендокринних, імунологічних і гемостатичних причин виникнення ЗНВ встановлюється діагноз ідіопатичного ЗНВ. На цю патологію припадає 50-75% серед загальної популяції жінок зі ЗНВ. Кількість живонароджень у пацієнок з ідіопатичним ЗНВ, які не отримували належного лікування, становить 35-85%.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-8. E38.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Термін «ідіопатичне ЗНВ» застосовується лише в тому випадку, якщо проведений діагностичний аналіз, описаний в протоколі, не виявив причини даної патології.

#### 3.9.2. Лікування

Кокранівський метааналіз дев'яти рандомізованих досліджень, до яких було залучено 1228 жінок з ідіопатичним ЗНВ і у яких було щонайменше два спонтанні викидні, не зміг виявити впливу АСК з/без гепарину на РН порівняно з плацебо. Ще одне рандомізоване дослідження 364 жінок з ідіопатичним ЗНВ підтвердило, що введення АСК не впливає на РН порівняно з прийомом АСК і надропарином чи плацебо. Результат іншого метааналізу шести рандомізованих досліджень 907 жінок з ідіопатичним ЗНВ теж не показав покращення рівня народжуваності після прийому АСК та гепарину.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-9. E39.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Лікування АСК з додатковим гепарином чи без нього не варто призначати жінкам з ідіопатичним ЗНВ для запобігання викидню.

Результати метааналізу (2017) десяти рандомізованих досліджень за участю 1586 жінок з ідіопатичним ЗНВ продемонстрували позитивний ефект після терапії гестагенами в I триместрі вагітності як з точки зору частоти викиднів (RR0.72; 95% CI: 0.53-0.97), так і за кількості живонароджень (RR1.07; 95% CI: 1.02-1.15). Застосування синтезованих прогестогенів (але не природного прогестерону) знижує ризик повторного викидня. Тому гестагени можна призначати жінкам з ідіопатичним ЗНВ у I триместрі. Не до кінця з'ясованими є оптимальний час введення прогестину та його дозування.

У дослідженні PROMISE 836 жінок з ідіопатичним ЗНВ були рандомно розподілені для отримання плацебо або 400 мг мікронізованого прогестерону у вигляді вагінальних супозиторіїв. Лікування було розпочато після позитивного тесту на вагітність (виявлення гормональних маркерів в сечі) і продовжувалось до 12-го тижня. РН залишився однаковим в обох групах (63 та 66% відповідно). Однак рандомізоване дослідження 700 жінок зі ЗНВ, проведене в Єгипті, повідомило про значно вищі показники живонародження в порівнянні з плацебо (91 проти 77%) при призначенні 400 мг прогестерону двічі на день, що вводився внутрішньовагінально, починаючи з лютеїнової фази.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-8. E40.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Лікування природним мікронізованим прогестероном у I триместрі вагітності для запобігання викидню не рекомендовано жінкам з ідіопатичним ЗНВ. Цій категорії пацієнок доцільно призначити гестагени.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-8. E40.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

Синтезовані прогестогени можуть призначатися жінкам з ідіопатичним ЗНВ в першому триместрі вагітності для запобігання викидню.

Ефект від введення хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) дозою 5000-10000 МО в першому та другому триместрі вагітності оцінювали у п'яти рандомізованих дослідженнях 596 жінок зі ЗНВ, у тому числі з ідіопатичним ЗНВ. Кокранівський метааналіз цих п'яти досліджень підтвердив, що введення ХГЛ призвело до значного зниження частоти викиднів. Однак цей позитивний ефект не набув статистичної значущості через відсутність в аналізі двох методологічно слабших досліджень (OR0,74; 95% ДІ: 0,44-1,23). Спостереження не включали даних про РН. Окремий підгруповий аналіз для жінок з ідіопатичним ЗНВ не проводився. Тому наразі немає підстав рекомендувати прийом ХГЛ для лікування жінок зі ЗНВ.

Scarpellini et al. провели рандомізоване дослідження 68 жінок, у яких раніше було щонайменше чотири послідовні спонтанні викидні. Вони рандомно отримували або плацебо, або рекомбінантний

# Дуфастон®

дидрогестерон

МАКСИМАЛЬНИЙ ШАНС ЗБЕРЕГТИ ВАГІТНІСТЬ\*1,2

**№1**  
БРЕНД В СВІТІ  
для терапії прогестеронової  
недостатності<sup>3</sup>



## Коротка інформація про препарат Дуфастон®.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України: UA/3074/01/01 від 16.08.2017, дійсно безстроково.

**Склад:** 1 таблетка містить дидрогестерону 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують при патології статевої системи. Гестагени. Похідні прегнадієну. Код АТХ G03D B01. **Показання.** Нерегулярні менструальні цикли; ендометріоз; дисменорея; безпліддя, спричинене лютеновою недостатністю підтримка лютенової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ); загрозовий і звичайний викидень, пов'язаний з прогестероновою недостатністю. Дуфастон® можна застосовувати як циклічне доповнення до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою: для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи; при дисфункційних маткових кровотечах; при вторинній аменорей. **Протипоказання.** Недіагностована вагітальна кровотеча; наявні серйозні захворювання печінки або наявність серйозних захворювань печінки у минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися; слід врахувати протипоказання для естрогенів, якщо їх застосовувати у комбинації з прогестагенами, такими як дидрогестерон; встановлена гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату; встановлені або підозрювані прогестагензалежні новоутворення (наприклад менінгіома). Лікування з метою підтримки лютенової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) слід припинити, якщо діагностований аборт/викидень. **Спосіб застосування та дози.** Дози, схему та тривалість лікування можна коригувати залежно від тяжкості розладу та індивідуальної клінічної відповіді пацієнта. **Нерегулярні менструальні цикли.** Довжина циклу 28 днів може бути досягнута шляхом призначення 1 таблетки Дуфастон® на добу з 11-го по 25-й день циклу. **Ендометріоз.** Від 1 до 3 таблеток Дуфастон® на добу з 5-го по 25-й день циклу або протягом усього циклу. Дози, кратні 10 мг на добу, слід розподілити рівномірно протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. **Дисменорея.** Від 1 до 2 таблеток Дуфастон® на добу з 5-го по 25-й день циклу. Дози, кратні 10 мг на добу, слід розподілити рівномірно протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. **Безпліддя, спричинене лютеновою недостатністю.** 1 таблетка Дуфастон® на добу з 14-го по 25-й день циклу. Це лікування слід продовжити протягом мінімум 6 послідовних циклів. Рекомендується продовжити лікування протягом перших місяців вагітності у тих же дозах, як і для звичайного аборту. **Підтримка лютенової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ)** 1 таблетка Дуфастон® 3 рази на день (30 мг на добу). Лікування починають з дня забору ооцитів і продовжують протягом 10 тижнів, якщо вагітність підтверджується. **Загроза аборту.** Початкова доза: 4 таблетки Дуфастон® одразу, потім по 1 таблетці Дуфастон® кожні 8 годин. Дози, кратні 10 мг на добу, слід рівномірно розподілити протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. Якщо симптоми не зникають або знову з'являються під час лікування, дозу необхідно збільшити на 1 таблетку Дуфастон® кожні 8 годин. Після того, як симптоми зникають, ефективну дозу необхідно зберегти протягом одного тижня, після чого її можна поступово зменшити. Якщо симптоми з'являються знову, лікування має бути негайно відновлено з дозуванням, яке виявилось ефективним. **Звичайний аборт.** Лікування необхідно розпочати до зачаття. 1 таблетка Дуфастон® на добу до 20-го тижня вагітності, після чого можна поступово знижувати дозу. Якщо симптоми загрози переривання вагітності з'являються під час лікування, лікування слід продовжити, як це описано у випадку загрози аборту. **Дисфункційна маткова кровотеча.** 2 таблетки Дуфастон® на добу протягом 5-7 днів у останній день циклу після закінчення такого лікування з'являється кровотеча відмінні. З метою профілактики подальшого виникнення кровотечі Дуфастон® призначати по 1 таблетці на добу з 11-го по 25-й день циклу. У разі кісточної геморагічної метроррагії призначати 1 таблетку Дуфастон® на добу з 11-го по 25-й день циклу. У деяких випадках може виявитись необхідним призначення естрогену протягом першої половини циклу. Через кілька днів після припинення такого лікування з'являється кровотеча відмінні. Таке лікування слід продовжити протягом кількох циклів. **Вторинна аменорея.** Для лікування одночасно необхідно призначити естроген. Естроген призначати з 1-го по 25-й день циклу, з 11-го по 25-й день у останній з 1 таблеткою Дуфастон® на добу. Для створення передумов для наступних циклів терапію починати на 5-й день після початку кровотечі шляхом призначення естрогенів (з 5-го по 25-й день). Дуфастон® 10 мг призначати з 11-го по 25-й день. **Для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи.** Протягом кожного 28-денного циклу терапії естрогенами приймати лише естроген протягом перших 14 днів, і протягом наступних 14 днів приймати 1 або 2 таблетки, що містять 10 мг дидрогестерону, додатково до терапії естрогенами. У разі дозування 10 мг дидрогестерону 2 рази на добу прийом таблеток слід розподілити протягом доби. Кровотеча відмінні зазвичай виникає під час застосування дидрогестерону. **Побічні реакції.** При застосуванні дидрогестерону у клінічних дослідженнях за показаннями без лікування естрогенами найчастіше повідомлялося про наступні побічні реакції: мігрень/головний біль, нудота, менструальні розлади та біль/чутливість молочних залоз\*. \*Повний перелік побічних реакцій представлений в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуфастон® від 20.09.2017. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Більше 9 мільйонів вагітних жінок приймали дидрогестерон. Дотепер не виявлено доказів шкідливого впливу дидрогестерону при застосуванні у період вагітності. У доклінічних дослідженнях ембріофетального та постнатального розвитку ефекти відповідали фармакологічному профілю. Несприятливі ефекти виникали лише тоді, коли вплив препарату значно перевищував максимальну експозицію для людини. Дидрогестерон можна застосовувати протягом вагітності за чіткими показаннями. Не слід застосовувати Дуфастон® у період годування груддю. **Діти.** Через недостатність даних про безпеку та ефективність застосування Дуфастон® дітям не рекомендується призначати препарат цієї категорії пацієнтам. **Особливості застосування.** У разі звичайного або загрозового аборту необхідно визначити і перерити під час лікування життєздатність плода, щоб переконатися, що вагітність триває і ембріон живий. Перед початком застосування дидрогестерону для лікування патологічної кровотечі слід виключити органічну причину кровотечі. У перші місяці лікування можуть виникати проривні кровотечі або кров'яні виділення. Якщо будь-яке з нижченаведених порушень відбувається вперше або погіршується під час застосування препарату, має бути розглянуто питання про припинення лікування: надзвичайно сильний головний біль; мігрень або симптоми, які можуть вказувати на ішемію головного мозку; значне підвищення артеріального тиску; поява венозної тромбоемболії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дані досліджень in vitro свідчать, що основний шлях метаболізму, завдяки якому утворюється головний фармакологічно активний метаболіт 20 $\alpha$ -дигідродидрогестерон (ДДД), каталізується альдокеторедуктазою 1C (AKR 1C) в цитозолі людини. Нарівні із цитозольним метаболізмом метаболізм перетворення здійснюються із ферментами цитохрому P450 (CYP). Метаболізм дидрогестерону і ДДД може прискорюватися при одночасному прийомі речовин, що індують ферменти цитохрому P450, таких як антиконвульсанти (наприклад фенобарбітал, феноїти, карбамазепін), протимікробні препарати (наприклад рифампіцин, рифабутин, невірапен, ефавіренц) та фітопрепарати, що містять звіробій (Hypericum perforatum), шавлію або гірко білоба. Ритонавір та нелфінавір відомі як сильні інгібітори ферментів цитохрому, демонструють ферментотидуючі властивості при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами. Клінічно підвищений метаболізм дидрогестерону може призвести до зниження ефекту. Дослідження in vitro показали, що дидрогестерон та ДДД у клінічно значущих концентраціях не пригнічують та не індують ферменти цитохрому P450, що беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів. **Упаковка.** По 14 або 20, або 28 таблеток у блистері; по 1 блистеру в картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Abbott Біолоджікал Б.В., Нідерланди.

Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуфастон® від 20.09.2017.

1. Pelinescu-Onciul D. Gynecological Endocrinology. 2007; 23(5): 77-81. 2. Carp H. Gynecol Endocrinol. 2012; 28 (12): 983-990. 3. Internal calculations by Abbott based on IQVIA Database, Analytics Link MAT12 2017.

**Жінки**  
ПОНАД УСЕ

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За додатковою інформацією Ви можете звернутися до «ТОВ Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

**Abbott**

UKR2122602

1



людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (rh-G-CSF) (1 мкг/кг/доб), починаючи з 6-го дня після овуляції. РН в активній групі становив 83% (29/35) порівняно з 48% у контрольній (16/33). У ретроспективному когортному дослідженні Santjohanser et al. повідомлялося про 127 жінок зі ЗНВ (в рамках спостереження ЗНВ визначали як щонайменше 2 спонтанних ранніх викидню), які перенесли ЕКЗ / ІКСІ. Сорок дев'ять жінок отримували rh-G-CSF дозою 34 мільйонів одиниць/тиждень або двічі по 13 мільйонів одиниць/тиждень до 12-го тижня вагітності. Цікаво те, що РН був на 32% вищим після введення G-CSF порівняно з 13-14% для інших груп пацієнтів. Оскільки існує низка невирішених питань (наприклад оптимальна доза), які стосуються даної терапії, G-CSF слід призначати лише в рамках клінічного дослідження.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-9. E41.

Експертний консенсус Рівень консенсусу ++

За винятком клінічних випробувань, застосування G-CSF для запобігання викидню не рекомендується жінкам з ідіопатичним ЗНВ.

#### Рекомендація на основі консенсусу 3-8. E42.

Експертний консенсус Рівень консенсусу +++

Лікування ацетилсаліциловою кислотою з гепарином чи без нього для запобігання викидню не рекомендується жінкам з ідіопатичним ЗНВ.

Конфлікт інтересів представлений у повній версії гайдлайну.

Бібліографія

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0586-4568>

[Електронний ресурс]

Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: – С. 364-381

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York |

ISSN0016-5751

Адреса для листування:

Проф. Беттіна Тот

Клініка гінекологічної ендокринології та репродуктивної медицини, Інсбрукський університет, Anichstraße 35, 6020 Інсбрук, Австрія

Bettina.tot@i-med.ac.at

Список літератури та повна версія за пошуком <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925690/#>

#### Програма гайдлайну

##### Редактори

Провідні професійні медичні асоціації

Німецьке товариство гінекології та акушерства

(Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. [DGGG])

Головний офіс DGGG та професійних товариств Hausvogteiplatz 12, DE-10117 Берлін

<http://www.dggg.de/>

#### Президент DGGG

Проф. д-р Бірґіт Зельбах-Гебель

Регенсбурзький університет

Кафедра акушерства та гінекології

Лікарня милосердних братів Св. Гедвіґа

Steinmetzstrasse 1-3, DE-93049 Регенсбург

#### Представники клінічних протоколів DGGG

Проф. д-р мед. Маттіас В. Бекман

Університетська лікарня Ерлангена, жіноча клініка

Universitätsstrasse 21-23, DE-91054 Ерланген

Проф. д-р мед. Еріх-Франц Соломаєр

Університетська лікарня Саарланда

Акушерство та репродуктивна медицина

Кірбергер-Штрассе, будинок 9, DE-66421 Гомбург

Координаційна група гайдлайну

Д-р мед. Пол Гас, Крістіна Фукс, Маріон Гебхардт

Університетська лікарня Ерлангена, жіноча клініка

Universitätsstrasse 21-23, DE-91054 Ерланген

<http://www.dggg.de/leitlinienstellungnahmen>

*Австрійське товариство гінекології та акушерства (Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [OEGGG])*

Innrain 66A, AT-6020 Інсбрук

<http://www.oeggg.at>

#### Президент OEGGG

Проф. д-р мед. Петра Кольбергер

Університетська клініка гінекології, Відень

Wahringer Gürtel 18-20, AT-1180 Відень

#### Представники клінічних протоколів OEGGG

Проф. д-р мед. Карл Тамуссіно

Університетська клініка гінекології та акушерства

Граца

Auenbruggerplatz 14, AT-8036 Грац

Проф. д-р мед. Ханс Гельмер

Університетська клініка гінекології, Відень

Wahringer Gürtel 18-20, AT-1090 Відень

*Швейцарське товариство гінекології та акушерства (Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [SGGG])*

Gynécologie Suisse SGGG

Altenbergstrasse 29, Postfach 6, CH-3000 Берн 8

<http://www.sggg.ch/>

#### Президент SGGG

Д-р мед. Девід Ем

FMH для акушерства та гінекології

Nägeligasse 13, CH-3011 Берн

#### Представники клінічних протоколів SGGG

Проф. д-р мед. Даніель Сурбек

Університетська клініка гінекології

Акушерство та фето-материнська медицина

Інсельспіталь Берн

Effingerstrasse 102, CH-3010 Берн

Проф. д-р мед. Рене Хорнунг

Кантональна лікарня Санкт-Галлена, жіноча поліклініка

Rorschacher Strasse 95, CH-9007 Санкт-Галлен