

Современное состояние проблемы привычной потери беременности: дискуссионные вопросы причин и факторов риска, тактика периконцепционного ведения

М.Ю.Скворцова[✉], С.Г.Прилуцкая

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

В литературном обзоре представлены современные взгляды на проблему привычной потери беременности. Обсуждаются вопросы терминологии, причины и факторы риска, стратегические направления прегравидарного обследования и периконцепционного ведения пациенток с данной патологией. Причины привычной потери беременности крайне разнообразны и, как правило, взаимосвязаны. Это генетические причины (хромосомные аномалии эмбриона или одного/обоих родителей), эндокринные расстройства (конечной точкой приложения которых являются нарушения функционального и структурного состояния эндометрия), иммунологические факторы (которые реализуются на уровне локального нарушения выработки различных цитокинов, в норме обеспечивающих процессы имплантации и плацентации) и гемостазиологические нарушения (наиболее изученным из которых является антифосфолипидный синдром). Показана важная роль догестационного выявления и корригирования факторов риска потери беременности у супружеской пары.

Ключевые слова: самопроизвольное прерывание беременности, привычная потеря беременности, прегравидарная подготовка.

[✉]margodus@mail.ru

Для цитирования: Скворцова М.Ю., Прилуцкая С.Г. Современное состояние проблемы привычной потери беременности: дискуссионные вопросы причин и факторов риска, тактика периконцепционного ведения. Гинекология. 2017; 19 (2): 59–65.

Current state of the problem of habitual loss of pregnancy: discussion questions of causes and risk factors, tactics of periconceptive management

M.Yu.Skvortsova[✉], S.G.Prilutskaia

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The literary review presents modern views on the problem of habitual loss of pregnancy. Questions of terminology, causes and risk factors, strategic directions of pre-survey examination and per-conceptual management of patients with this pathology are discussed. The causes of habitual loss of pregnancy are extremely diverse and, as a rule, are interrelated. These are genetic causes (chromosomal abnormalities of the embryo or one or both parents), endocrine disorders (the endpoint of which is a violation of the functional and structural state of the endometrium), immunological factors (realized at the level of local disruption of the production of various cytokines, normally providing implantation and placentation processes) and hemotaziologic disorders (the most studied of which is AFS). An important role of pre-gestational detection and correction of risk factors for pregnancy loss in a married couple is shown.

Key words: spontaneous abortion, habitual loss of pregnancy, pregravid preparation.

[✉]margodus@mail.ru

For citation: Skvortsova M.Yu., Prilutskaia S.G. Current state of the problem of habitual loss of pregnancy: discussion questions of causes and risk factors, tactics of periconceptive management. Gynecology. 2017; 19 (2): 59–65.

Вопросам самопроизвольного прерывания беременности посвящено достаточное количество исследований и публикаций. Тем не менее, для реализации основной цели непрерывного профессионального образования, направленной на совершенствование профессиональных компетенций врача, авторы обзора сочли необходимым представить современное состояние этой проблемы с обсуждением терминологии, дискуссионных вопросов причин и факторов риска и стратегических направлений прегравидарного обследования и периконцепционного ведения пациенток с привычной потерей беременности.

Особенности терминологии

Самопроизвольное прерывание беременности – это ее завершение до достижения эмбрионом/плодом потенциально жизнеспособного срока, т.е. до срока гестации 22 нед [1].

Самопроизвольное прерывание беременности может иметь эпизодический (неповторяющийся) характер, и в этом случае можно говорить о спорадическом самопроизвольном выкидыше, или повторяющийся. В последнем случае при повторяющихся потерях беременности (более 2 или 3 раз подряд) у одной и той же женщины следует констатировать наличие привычной потери беременности.

В современном профессиональном сообществе продолжают дискуссии по поводу количества самопроизволь-

ных потерь беременности, на основании которых пациентку с наличием такой проблемы следует отнести к категории «привычная потеря беременности». Эта дефиниция претерпевает динамические и последовательные изменения.

Так, в 2006 г. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) рекомендовало использовать термин «привычный выкидыш» при трех и более последовательных выкидышах на сроках до 20 нед беременности. Королевский колледж акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynecologists) в 2011 г. обозначил, что привычная потеря беременности – наличие трех и более потерь подряд [2]. Руководства Всемирной организации здравоохранения [3, 4] также рекомендуют определять привычный выкидыш как последовательную потерю трех и более беременностей. В 2013 г. Американское общество репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine) позиционировало привычную потерю беременности как два и более случая неудач беременности [5].

В отечественной клинической практике также существуют разные определения проблемы. В классическом отечественном [6] монографическом руководстве (2012 г.) отмечается, что диагноз «привычное невынашивание беременности» должен ставиться уже после второго выкидыша, поскольку вероятность последующего живорождения как после двух, так и после трех самопроизвольных выкидышей сопоставима.

В 2016 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации утвердило клинические рекомендации (протокол лечения), в которых определяется понятие самопроизвольного выкидыша и формулируется определение привычного выкидыша. Под привычным выкидышем (ранее используемый термин – «привычное невынашивание беременности») подразумевается самопроизвольный выкидыш три и более раза подряд у одной и той же женщины [7]. Клинический протокол прегравидарной подготовки, разработанный и представленный (в 2016 г.) междисциплинарной ассоциацией специалистов репродуктивной медицины и отражающий консенсус экспертов разных специальностей, к категории пациенток с привычным невынашиванием беременности относит женщин, имевших 2 и более самопроизвольных выкидыша подряд при диагностированной клинической беременности [8].

Подводя итог изложенному, следует констатировать, что о привычной потере беременности (аналогичный русскоязычный термин – «привычное невынашивание беременности») свидетельствует наличие в репродуктивном анамнезе пациентки двух и более последовательных прерываний беременности (выкидышей) в сроках до 22 нед.

Причины привычной потери беременности

Причины патологии крайне разнообразны и, как правило, взаимосвязаны. Это генетические причины (хромосомные аномалии эмбриона или одного/обоих родителей), эндокринные расстройства (конечной точкой приложения которых являются нарушения функционального и структурного состояния эндометрия), иммунологические факторы (которые реализуются на уровне локального нарушения выработки различных цитокинов, в норме обеспечивающих процессы имплантации и плацентации) и гемостазиологические нарушения (наиболее изученным из которых является антифосфолипидный синдром – АФС).

В англоязычной литературе выделяют так называемые ранние потери беременности (early pregnancy loss) – те клинические ситуации, которые выявляются на сроках беременности до 13 нед и сопровождаются либо наличием пустого плодного яйца, либо отсутствием сердечной деятельности эмбриона/плода при его наличии [9]. В отечественной специальной литературе данный симптомокомплекс обозначается термином «неразвивающаяся беременность».

Существует мнение, что в 50–80% случаев ранние потери беременности обусловлены хромосомными аномалиями эмбриона/плода и могут рассматриваться как основная причина потерь беременности на ранних сроках [10]. Так ли это по отношению к пациенткам с привычными потерями беременности?

M.Srephenson и соавт. [11] провели большое исследование, заключающееся в кариотипировании 420 образцов материала, включающего в себя как преимплантационные потери беременности, так и материалы эмбрионов и плодов. Были получены данные, свидетельствующие о высокой частоте аномального кариотипа (выявлен авторами исследования в 46% случаев) продуктов зачатия у пациенток с привычными выкидышами. При этом обращает на себя внимание структура выявленных авторами аномалий: в 66,5% случаев обнаружена трисомия, 19% – полиплоидия, 9% – моносомия X, 4% – несбалансированные транслокации, а в одном наблюдении – комбинация трисомии 21 и моносомии X. Проведя корреляционный анализ частоты зуплоидных абортусов с возрастом пациенток основной и контрольной групп (без анамнеза потерь беременности), авторы сделали заключение, что у женщин в возрасте менее 36 лет, но с анамнезом привычных потерь беременности чаще отмечены абортусы с зуплоидным набором хромосомного материала, что подтверждает значимость других причин в генезе привычного выкидыша.

Определенный интерес представляют результаты исследования группы специалистов под руководством E.Tunç [12], которые дали оценку хромосомного материала 41 абортуса и провели кариотипирование супружеских пар с анамнезом привычных потерь беременности (от 2 до

11 выкидышей). Было выявлено, что большие хромосомные aberrации и полиморфные варианты обнаружены в 51% у абортусов (в 65,1% – количественные). В 4,8% наблюдаемых структурные аномалии (преимущественно сбалансированные транслокации) были выявлены у супружеских пар с привычными выкидышами (этот показатель значительно выше, чем в популяции – 0,3%). Данные результаты заставляют авторов рекомендовать выполнение цитогенетического обследования супружеской пары с привычной потерей беременности.

В исследовании N.Suzumori [13] приводятся данные о том, что хромосомные транслокации у одного из родителей в 50% случаев передаются потомству и большинство аномальных по кариотипу концептусов погибает в ранние сроки гестации, определяя процент неразвивающихся беременностей. В работе подчеркивается, что прогноз вынашивания последующей беременности хуже при наличии аномального кариотипа абортуса в предшествующую беременность, однако при нормальном кариотипе родителей при последующих беременностях вероятность нормального кариотипа зародыша возрастает.

Одной из причин привычного выкидыша могут являться рецессивные заболевания у родителей – наличие мутации, ответственной за один ген рецессивных заболеваний у обоих супругов, особенно в тех случаях, когда брак является близкородственным. Примером может являться врожденная метгемоглобинемия, описанная P.Kedar и соавт. [14].

Другая группа расстройств, ассоциированная с привычной потерей беременности, – заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, передающиеся потомству с высокой вероятностью (до 50%). Например, миотоническая дистрофия – заболевание с преимущественным поражением мышечной системы, но способное привести к акушерским осложнениям, в частности привычным выкидышам, преждевременным родам, дородовым и послеродовым кровотечениям [15].

Однако в большинстве случаев [16] хромосомные мутации эмбриона во время беременностей возникают de novo, что означает – риск подобной ситуации во время следующей беременности низок. Подтверждением этому являются результаты исследования V.Kwinecka-Dmitriew и соавт., которые подтвердили снижение процента хромосомных aberrаций в материале последующих выкидышей у пациенток с привычной потерей беременности [17].

Таким образом, принимая во внимание значимость генетических причин в генезе привычной потери беременности, следует согласиться с мнением профессиональных сообществ [8, 18] и подчеркнуть целесообразность выполнения кариотипирования эмбрионального материала и необходимость проведения цитогенетического исследования супружеской пары с привычной потерей беременности с консультацией профильного специалиста (клинического генетика) в процессе прегравидарного обследования.

Без всякого сомнения, ряд эндокринно-метаболических причин, влияющих на состояние эндометрия, может являться неблагоприятным фоном или вносить существенный вклад в генез привычной потери беременности. Исследования последних лет, проведенные в этой области, либо подтверждают, либо не исключают влияния на привычные выкидыши таких факторов, как нарушение функции щитовидной железы [19–21], гиперпролактинемия [20, 22, 23], прегестационный сахарный диабет [24–27], ожирение [27, 28], синдром поликистозных яичников [29, 30], недостаточность лютеиновой фазы [31], и диктуют необходимость их коррекции в прекоцепсионном периоде [1, 6, 8, 20, 24].

Следует также подчеркнуть, что недостаточность лютеиновой фазы ассоциирована с потерями беременности, но диагностические критерии ее недостаточно стандартизованы, что не позволяет рекомендовать рутинное выполнение биопсии эндометрия [31, 32]. Однако дальнейшие исследования в области молекулярных маркеров развития и состояния эндометрия, возможно, позволят изменить ситуацию. American Society for Reproductive Medicine [32] придерживается мнения о целесообразности назначения про-

гестинов пациенткам с привычной потерей беременности в целях улучшения прогноза вынашивания. Аналогичное мнение представлено отечественными профессиональными сообществами [8]. Следует отметить, что систематический обзор 2015 г. [33], основанный на анализе 5 рандомизированных клинических исследованиях общей мощностью 660 наблюдений, также демонстрирует увеличение шанса сохранения беременности при превентивном использовании прогестиновой терапии.

Еще одной серьезной проблемой, являющейся причиной привычных потерь беременности, остаются нарушения свертывающей системы крови у женщины [1]. Приобретенное тромбофилическое состояние, определяемое как АФС [35, 36], ассоциировано с привычными выкидышами и имеет строго определенные на сегодняшний день критерии диагностики (одним из которых, клиническим, и является привычная потеря беременности).

Возможности лекарственного воздействия на систему плазменного гемостаза при АФС у пациенток с привычными выкидышами предпринимались давно. Так, в систематическом обзоре M. Empson и соавт. была проанализирована эффективность разных режимов антитромботической терапии и убедительно доказано преимущество использования комбинации нефракционированного гепарина и аспирина, что проявлялось в снижении потерь беременности на 54% [37]. Аналогичные результаты при анализе эффективности использования гепаринотерапии при АФС у пациенток с привычными выкидышами были получены и освещены в публикациях 2010–2014 гг. [38, 39].

Врожденные тромбофилии, представляющие собой носительство полиморфизма определенных генов гемостаза как причины привычных потерь беременности, также могут обсуждаться в рамках прегравидарного обследования такой категории пациенток [1, 8]. Речь идет о так называемых тромбогенных мутациях высокого риска, ассоциированных (при наличии дополнительных факторов риска тромбозов, к которым относят сам факт беременности) с осложненным течением гестации. К таким тромбогенным мутациям, как правило, относят мутации генов G1691A (фактора V, лейденская мутация) и G20210A (фактора II, протромбина) либо их сочетание, а также дефицит естественных коагулянтов – антитромбина, протеинов С и S [41].

Учитывая изложенное, у пациенток с привычными выкидышами целесообразно не только прегравидарное исследование системы плазменного гемостаза (для исключения гиперкоагуляционного синдрома), но и оценка носительства генов тромбогенности высокого риска, а при наступлении беременности – использование не прямых антикоагулянтов в профилактических дозах для улучшения прогноза вынашивания.

Современные представления о роли генетической предрасположенности к сосудистым расстройствам и фундаментальные представления о повреждающем действии на сосудистую стенку повышенной концентрации гомоцистеина (ГЦ) способствовали изучению его уровня у пациенток с привычным выкидышем. Полученные данные *in vitro* свидетельствуют, что высокий уровень ГЦ (гипергомоцистеинемия) оказывает прямое повреждающее действие на внутреннюю выстилку сосудов – эндотелий, что усиливает адгезию тромбоцитов, отложение липопротеидов низкой плотности в артериальной стенке, активацию коагуляционного каскада и нарушение баланса окислительно-восстановительных реакций в эндотелиоцитах [42]. Одним из важных факторов, способствующих увеличению уровня ГЦ в крови, является (помимо повышения потребности в фолатах во время беременности или нарушения их всасывания) наследственная предрасположенность [43]. На сегодняшний день в литературе описаны не менее 8 генов фолатного обмена. Наиболее изучен полиморфизм двух генов: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и метионинсисетазредуктазы (MTRR). Следует подчеркнуть, что только несколько аллелей гена MTHFR приводят к нарушению функциональной активности фермента. Наиболее изучен полиморфизм C677T, следствием которого является замена в молекуле фермента аминокислоты аланина на ва-

лин, что приводит к снижению его активности на 60–30% в зависимости от гомо- или гетерозиготности пациентки. Следовательно, оценка уровня ГЦ и коррекция гипергомоцистеинемии на этапе прегравидарной подготовки логична у пациенток с привычным выкидышем.

Влияние адекватного поступления витаминов и микроэлементов в организм матери на течение и прогноз исхода беременности

В ряде отечественных и зарубежных исследований убедительно продемонстрирована роль недостаточной обеспеченности организма беременной витаминами и микроэлементами в генезе различных акушерских осложнений [44], в том числе и репродуктивных потерь [45].

Нарушение усвоения целого ряда витаминов, в первую очередь фолиевой кислоты, ассоциировано не только с врожденным пороком развития эмбриона/плода [46–50], но и с нарушениями формирования хориона/плаценты [51], соответственно – с риском развития плацентарной недостаточности [52], а также с преэклампсией [53].

Представляя определенный интерес результаты российской неинтервенционной (наблюдательной) программы «ПРОГНОСТИК» по назначению витаминно-минерального комплекса Витрум® Пренатал Форте, специально разработанного для обеспечения физиологического течения беременности и профилактики как материнских, так и перинатальных осложнений. Витрум® Пренатал Форте рекомендуют для профилактики гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ у беременных [54].

Мощность проведенного исследования (с участием 5421 женщины) достаточна для обобщенных выводов. В ходе проведенных клинических исследований были получены данные, свидетельствующие об эффективности регулярного применения витаминно-минерального комплекса Витрум® Пренатал Форте как средства профилактики токсикозов беременных, анемии, задержки роста плода и угроз прерывания беременности (по результатам анализа данных клинического исследования, преждевременные роды у пациенток, использующих препарат, развивались в 1,5 раза, а аборт – в 16,8 раза реже, чем в популяции).

Благодаря составу (йод, антиоксиданты, железо, фолиевая кислота и другие витамины и микроэлементы) препарат Витрум® Пренатал Форте не только обеспечивает физиологическое течение гестации, но и способствует снижению риска развития перинатальных осложнений (гипоксические и респираторные нарушения), врожденных пороков развития (обеспечивает правильное формирование центральной нервной системы плода); уменьшает частоту и тяжесть токсикозов в период беременности; снижает риск возникновения плацентарной недостаточности; предотвращает развитие анемии; и, влияя на иммунитет, защищает организм беременной от вирусных инфекций, а также способствует выработке достаточного количества полноценного грудного молока [61–64].

Помимо этого, Витрум® Пренатал Форте обладает хорошей переносимостью и низким риском возникновения аллергических реакций, что было отмечено при применении данного витаминно-минерального комплекса на протяжении всей беременности [54].

Наряду с другими мероприятиями, периконцепционное назначение женщинам современных витаминно-минеральных комплексов, в состав которых входят жизненно важные витамины, микро- и макроэлементы (например, Витрум® Пренатал Форте), позволит улучшить течение и прогноз исхода беременности [55–57].

Другие факторы риска репродуктивных потерь

Попытки выявить причину «необъяснимых» привычных потерь беременности привели к формированию гипотезы о толерантности иммунной системы матери в отношении генетически несовместимого с ней эмбриона, которая определяется взаимодействием ряда цитокинов, вырабатываемых в месте имплантации организмом женщины [6].

В результате этого была представлена парадигма о преобладании цитокинов Th1 перед Th2, дополненная в последующем фундаментальными исследованиями, свидетельствующими о сложной, до конца не изученной (и пока не регулируемой) роли в физиологии развития ранних сроков беременности децидуальной оболочки матки [58]. Эффективность предпринимавшихся лечебных мероприятий с целью повлиять на иммунологические аспекты ранних привычных потерь беременности была проанализирована и представлена в систематическом обзоре L.Wong и соавт., которые отметили в резюме, что ни один вид иммунотерапии не сопровождается увеличением процента живорожденных [59]. В связи с отсутствием доказанной эффективности профессиональные сообщества и комитеты не рекомендуют использовать любого вида иммунизации пациентки (введение смеси лейкоцитов доноров, внутривенное использование иммуноглобулина), поскольку имеющихся на сегодняшний момент данных недостаточно для принятия обоснованного решения.

Еще один фактор риска привычной потери беременности – изменение качественных и количественных характеристик спермы, повреждение генетического материала (фрагментация ДНК) сперматозоидов [60]. Этому могут способствовать поздний возраст партнера, варикоцеле, инфекции мочеполовых путей, образ жизни, профессиональные вредности, оксидативный стресс. В связи с этим обследование и лечение полового партнера является необходимым условием прегравидарной подготовки супружеской пары к зачатию.

Заключение

Итак, что же врач должен и может сделать сегодня для пациенток с привычной потерей беременности?

Во-первых, необходимо понять самим и объяснить супружеской паре, что в отсутствие современных методов контрацепции у каждой фертильной женщины возможно наступление незапланированной беременности. Беременность, наступившая на фоне отсутствия прегравидарной подготовки, – это фактор высокого риска осложнений. Необходимо рекомендовать витаминно-минеральные комплексы, содержащие все необходимые витамины и микроэлементы для поддержания здоровья беременной и правильного развития плода (например, Витрум® Пренатал Форте).

Во-вторых, модифицируемые факторы риска (нарушения жирового обмена, недостаточность питания, сахарный диабет, гипотиреоз и т.д.) должны быть выявлены и скорректированы еще до беременности.

В-третьих, нужно выполнить обоснованные обследования и консультации профильных специалистов обоим участникам планируемого зачатия; адекватно скорректировать выявленные отклонения (инфекционно-воспалительные процессы, дотацию эффективных витаминно-минеральных комплексов), а женщине (после исключения других эндокринно-метаболических отклонений) провести превентивную дотацию прогестивов.

В-четвертых, продолжить изучение и критически анализировать результаты современных исследований в области привычной потери беременности.

Литература/References

1. *Акушерство: национальное руководство*. Под ред. Э.К.Айламазяна, В.И.Кулакова, В.Е.Радзинского, Г.М.Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / *Akusberstvo: natsional'noe rukovodstvo*. Pod red. E.K.Ailamaziana, V.I.Kulakova, V.E.Radzinskogo, G.M.Savel'evoi. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage*. Green-top Guideline №17. 2011. Apr. Available from: http://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf
3. WHO Library Cataloguing in Publication. *Good clinical diagnostic practice: a guide for clinicians in developing countries to the clinical diagnosis of disease and to making proper use of clinical diagnostic services*. By Jane Carter et al. WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series, 27.
4. *Management of pregnancy, childbirth and the postpartum period in the presence of female genital mutilation* Department of Gender, Wo-

men and Health Department of Reproductive Health and Research Family and Community Health World Health Organization 2001 from: http://www.who.int/entity/genderotber_healthmanagementofpregnancy.pdf

5. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. *Fertil Steril* 2013; 99 (1): 63. PMID: 23095139.
6. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности*. Руководство для практикующих врачей. М.: МИА; 2010. / *Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. Nevyynashivanie beremennosti*. *Rukovodstvo dlia praktikuiusbcikh vrachei*. M.: MIA; 2010. [in Russian]
7. *Клинические рекомендации (протокол лечения). Выкидыши в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения*, 2016 год. <http://mz.mosreg.ru/upload/iblock/vykydish-v-rannie-sroki-beremennosti-diagnostika-i-taktika-vedeniya.pdf> / *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia)*. *Vykydish v rannie sroki beremennosti: diagnostika i taktika vedeniia*, 2016 god. <http://mz.mosreg.ru/upload/iblock/vykydish-v-rannie-sroki-beremennosti-diagnostika-i-taktika-vedeniya.pdf> [in Russian]
8. *Прегравидарная подготовка: клинический протокол*. Авт.-разраб. В.Е.Радзинский и др. М.: StatusPraesens, 2016. (Утвержден Протоколом №4П-16 Президиума Правления Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины – МАРС от 28.06.2016, Москва). <https://praesens.ru/pregavidarnaya-podgotovka-klinicheskiy-protokol-mezhdistsiplinarnoy-assotsiatsii-spetsialistov-repr/> / *Pregravidarnaia podgotovka: klinicheskiy protokol*. Avt.-razrab. V.E.Radzinskii i dr. M.: StatusPraesens, 2016. (Utvverzhdn Protokolom №4P-16 Prezidiuma Praveleniia Mezhdistsiplinarnoi assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoi meditsiny – MARS ot 28.06.2016, Moskva). <https://praesens.ru/pregavidarnaya-podgotovka-klinicheskiy-protokol-mezhdistsiplinarnoy-assotsiatsii-spetsialistov-repr/> [in Russian]
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage*. NICE Clinical Guideline 154. Manchester (UK): NICE, 2012. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg154/resources/guidance-ectopic-pregnancy-and-miscarriage-pdf>
10. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сучинава Л.Г. и др. *Акушерство. Учебник для вузов*. М., 2009. / *Savel'eva G.M., Shalina R.I., Sutchinava L.G. i dr. Akusberstvo*. *Uchebnik dlia vuzov*. M., 2009. [in Russian]
11. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. *Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study*. *Hum Reprod* 2002; 17 (2): 446–51.
12. Tunç E, Demirban O, Demir C, Tastemir D. *Cytogenetic study of recurrent miscarriages and their parents*. *Genetika* 2007; 43 (4): 545–52. PMID: 17555132.
13. Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. *Genetic factors as a cause of miscarriage*. *Curr Med Chem* 2010; 17 (29): 3431–7. PMID: 20712563.
14. Kedar P, Warang P, Ghosh K. *Recessive congenital mrtbhemoglobinemia due to NADH-cytochrome b5 reductase deficiency associated with recurrent early pregnancy loss (REPL) in an Indian family*. *Ann Hematol* 2012; 91: 1985–6.
15. Argov Z, de Visser M. *What we do know about pregnancy in hereditary neuromuscular disorders*. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 675–9.
16. Carvalho B, Dória S, Ramalho C et al. *Aneuploidies detection in miscarriages and fetal deaths using multiplex ligation-dependent probe amplification: an alternative for speeding up results?* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153: 151–5.
17. Kwinecka-Dmitriew B, Zakrzewska M, Latos-Biele ska A et al. *Cz st o wyst powania aberracji chromosomowych w materiale z poronie*. *Ginekolog Pol* 2010; 81: 896–901.
18. Bergbela V. *Early pregnancy loss: in book Obstetric Evidence Based Guidelines*. 2nd ed. 2012; p. 142–9.
19. Reid SM, Middleton P, Cossich MC et al. *Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. Issue 5. Art. No: CD007752. DOI: 10.1002/14651858.CD007752.pub3.
20. *Эндокринология. Российские клинические рекомендации*. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / *Endokrinologiya*. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii*. Pod red. I.I.Dedova, G.A.Mel'nicbenko. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
21. Benbadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB et al. *Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death*. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 985–91. PMID: 19273570.

22. Hengxi Chen, Jing Fu, Wei Huang. Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008883.pub2/full>*. DOI: 10.1002/14651858.CD008883.pub2.
23. Melmed F et al. *Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline JCEM*, 2013. PMID: 21296991.
24. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 7-й вып. Под ред. ИИДедова, МВШестаковой. *Сахарный диабет*. 2015; 18 (15): 1–112. / *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharным diabetom. Klinicheskie rekomendatsii*. 7-i tyup. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovo. *Sakharnyi diabet*. 2015; 18 (15): 1–112. [in Russian]
25. Melamed N, Hod M. Perinatal mortality in pregestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 20–4. PMID: 19155005.
26. Gutaj P, Zawiejaska A, Wender-O egowska E et al. Maternal factors predictive of first trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 21–8. PMID: 23302725.
27. Furber CM, McGowan L, Bower P et al. Antenatal interventions for reducing weight in obese women for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. Issue 1. CD009334. DOI: 10.1002/14651858.CD009334.pub2.
28. Opray N, Grievell RM, Deussen AR, Dodd JM. Directed preconception health programs and interventions for improving pregnancy outcomes for women who are overweight or obese. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015. Issue 7. CD010932. DOI: 10.1002/14651858.CD010932.pub2.
29. Franik S, Kremer JAM, Nelen WLD, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. Issue 2. CD010287. DOI: 10.1002/14651858.CD010287.pub2.
30. Sinawat S, Buppasiri P, Lumbiganon P, Pattanittum P. Long versus short course treatment with metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in women with PCOS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012. Issue 10. CD006226. DOI: 10.1002/14651858.CD006226.pub3.
31. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015. Issue 7. CD009154. DOI: 10.1002/14651858.CD009154.pub3.
32. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Evaluation and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss A Committee Opinion. *Fertil Steril* 2012; 98: 1103–11. Issue 5.
33. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrence miscarriage. <http://informahealthcare.com/gye>. DOI: 10.3109/09513590.2015.1006618.
34. Investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage – clinical guideline. Royal Cornwall hospitals. [http://www.rcbthnhs.uk/Documents Library/RoyalCornwall HospitalsTrust /Clinical/Gynaecology/InvestigationAndTreatmentOfCouplesWithRecurrentMiscarraige-June 2014.pdf](http://www.rcbthnhs.uk/Documents%20Library/Royal%20Cornwall%20Hospitals%20Trust%20Clinical%20Gynaecology/InvestigationAndTreatmentOfCouplesWithRecurrentMiscarraige-June%2014.pdf)
35. Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68 (6): 445–66. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942472>
36. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 (2): 295–306. PMID: 16420554.
37. Empson MB, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*. DOI: 10.1002/14651858.CD002859.pub2.
38. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1256–62. PMID: 20502298.
39. De Jong PG, Kaandorp S, di Nisio M et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. Issue 7. CD004734. DOI: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.
40. ACOG, WHCP, ACOG Practice Bulletin №138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122 (3): 706–17. PMID: 23963422.
41. Virkus RA, Lökkegaard E, Lidegaard et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in 1.3 Million Pregnancies: A Nationwide Prospective Cohort. *PLoS ONE* 2014; 9 (5): e96495. PMID: 24788753.
42. Макацария АД, Белобородова ЕВ, Баймурадова СН, Бицадзе ВО. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. М.: Триада-Кб, 2005. / Makatsariia AD, Beloborodova E.V, Baimuradova S.N., Bitsadze V.O. *Gipergomotsisteinemiia i oslozbneniia beremennosti*. M.: Triada-Kb, 2005. [in Russian]
43. Беспалова ОВ. Генетические факторы риска невынашивания беременности. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009. / Bespalova O.V. *Geneticheskie faktory riska neynashivaniia beremennosti*. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2009. [in Russian]
44. Mujawar SA, Patil VW, Daver RG. Study of serum homocysteine, folic acid and vitamin B12 in patients with preeclampsia. *Indian J Clin Biochem* 2011; 26 (3): 257–60.
45. Rodriguez-Guillen MR, Torres-Sanchez L, Cben J et al. Dietary consumption of B vitamins, maternal MTHFR polymorphisms and risk for spontaneous abortion. *Salud Publica Mex* 2009; 51 (1): 19–25.
46. De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD007950.
47. Imbard A, Benoist J-F, Blom HJ. Neural Tube Defects, Folic Acid and Methylation. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10 (9): 4352–89.
48. Mosley BS, Cleves MA, Siega-Riz AM et al. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 9–17.
49. Oyama K. Folic acid prevents congenital malformations in the offspring of diabetic mice. *Endocr J* 2009; 56 (1): 29–37.
50. Zhang T, Xin R, Gu X, Wang F. Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a higher risk area of China. *Public Health Nutr* 2009; 12 (5): 680–6.
51. Макаров ОВ, Козлов ПВ, Насырова ДВ. Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2003; 3 (6): 18–22. / Makarov O.V., Kozlov P.V., Nasyrova D.V. *Sindrom zaderzki razvitiia ploda: sovremennye podkhody k farmakoterapii*. *Ros. vestr. akusbera-ginekologa*. 2003; 3 (6): 18–22. [in Russian]
52. Озолиня ЛА, Кажечева АЗ. Прегравидарная подготовка женщины с гипергомоцистеинемией. *Гинекология*. 2013; 15 (2): 100–3. / Ozolinia LA, Kazhecheva AZ. *Pregravidarnaia podgotovka zhenitschin s gipergomotsisteinemiiei*. *Ginekologiya*. 2013; 15 (2): 100–3. [in Russian]
53. Klemmensen A, Tabor A, Osterdal ML. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of pre-eclampsia: prospective study among 57346 women. *BJOG* 2009; 116 (7): 964–74.
54. Прилепская ВН, Кутуева ФР, Кулешов ВМ и др. Результаты Российской неинтервенционной (наблюдательной) программы по назначению витаминно-минерального комплекса для профилактики гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ ПРОГНОСТИК у беременных женщин. *Гинекология*. 2016; 18 (4): 5–12. / Prilepskaia V.N., Kutueva F.R., Kuleshov V.M. i dr. *Rezultaty Rossiiskoi neinterventsionnoi (nabliudatelnoi) programmy po naznacheniui vitaminno-mineral'nogo kompleksa dlia profilaktiki gipovitaminov i defitsita mineral'nykh veshchestv PROGHOSTIK u beremennykh zhenitschin*. *Ginekologiya*. 2016; 18 (4): 5–12. [in Russian]
55. Прилепская ВН, Короткова НА. Применение витаминно-минеральных комплексов при подготовке к зачатию, во время беременности и после родов. Эффективная фармакотерапия. 2013; 51: 24–8. / Prilepskaia V.N., Korotkova NA. *Primenenie vitaminno-mineral'nykh kompleksov pri podgotovke k zachatiu, vo vremia beremennosti i posle rodov*. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2013; 51: 24–8. [in Russian]
56. Доброхотова ЮЭ, Джобавя ЭМ, Степанян АВ. Рациональная витаминотерапия в группах риска по развитию акушерских осложнений. *Гинекология*. 2011; 13 (1): 50–3. / Dobrokhotova Yu.E., Dzhobava E.M., Stepanian AV. *Ratsional'naia vitaminoterapiia v gruppakh riska po razvitiui akusherskikh oslozbnenii*. *Gynecology*. 2011; 13 (1): 50–3. [in Russian]

57. Громова ОА, Торшин ИЮ, Серов ВН и др. Хром, селен, молибден: значимость в нутрициальной поддержке беременности. Гинекология. 2015; 17 (5). / Gromova OA, Torsbin Iu., Serov VN. i dr. Krom, selen, molibden: znachimost' v nutritsial'noi podderzke beremennosti. Gynecology. 2015; 17 (5). [in Russian]
58. Mori M, Bogdan A, Balassa T et al. The deciduas – the maternal bed embracing the embryo-maintains the pregnancy. Semin Immunopathol 2016; 38: 635–49. DOI 10.1007/s00281-016-0574-0.
59. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014. Issue 10. CD000112. DOI: 10.1002/14651858.CD000112.pub3.
60. Овчинников РИ, Гамидов СИ, Попова АЮ и др. Привычное невынашивание беременности – что зависит от мужчины? Акуш. и гинекол. 2016; 12: 15–23. / Ovchinnikov RI, Gamidov SI, Popova AIu. i dr. Privychnoe nevyshivanie beremennosti – chto zavisit ot muzhchiny? Akush. i ginekol. 2016; 12: 15–23. [in Russian]
61. Буштырева И.О. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Витрум Пренатал Форте у пациенток с угрозой преждевременных родов на сроке 28–32 недели беременности. ФУВ РГМУ. / Bushtyreva IO. Otkrytoe randomizirovanное sravnitel'noe issledovanie effektivnosti, perenosimosti i bezopasnosti preparata Vitrum Prenatal Forte u patsientok s ugrozoi prezhdevremennykh rodov na sroke 28–32 nedeli beremennosti. FUV RGMU. [in Russian]
62. Дашкевич ВЕ, Давыдова ЮВ. Применение Витрум Пренатал Форте у беременных группы высокого перинатального риска. Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины. / Daskevich VE, Davydova Iu.V. Primenenie Vitrum Prenatal Forte u beremennykh gruppy vysokogo perinatal'nogo riska. Institut pediatrii, akusberstva i ginekologii AMN Ukrainy. [in Russian]
63. Курбанов ДД. Отчет о Клиническом исследовании Витрум Пренатал Форте у беременных женщин с преэклампсией. 2007. / Kurbanov D.D. Otcbet o Klinicheskom issledovanii Vitrum Prenatal Forte u beremennykh zhenzbchin s preeklampsiei. 2007. [in Russian]
64. Кузьмин В.Н. Открытое сравнительное клиническое исследование эффективности, безопасности применения ВПФ у беременных женщин с цитомегаловирусной инфекцией. Центр перинатальных инфекций МГМСУ, 2007–2008. / Kuz'min VN. Otkrytoe sravnitel'noe klinicheskoe issledovanie effektivnosti, bezopasnosti primeneniia VPF u beremennykh zhenzbchin s tsitomegalovirusnoi infektsiei. Tsentr perinatal'nykh infektsii MGMSU, 2007–2008. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скворцова Маргарита Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: margodus@mail.ru

Прилуцкая Светлана Геннадьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО