

Одобен
Объединенной комиссией по
качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «28» июля 2023 года
Протокол №185

КЛИНИЧЕСКИ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
O 02.1	Несостоявшийся выкидыш
O 03	Самопроизвольный аборт
O 03.4	Неполный аборт без осложнений
O 03.5	Полный или неуточненный аборт, осложнившийся инфекцией половых путей и тазовых органов
O 03.9	Полный или неуточненный аборт без осложнений
O 05	Другие виды аборта
O 20	Кровотечение в ранние сроки беременности
O 20.0	Угрожающий аборт
O 20.8	Другие кровотечения в ранние сроки беременности
O 20.9	Кровотечения в ранние сроки беременности неуточненные
O 26.2	Медицинская помощь женщине с привычным невынашиванием беременности
N96	Привычный выкидыш

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год (пересмотр 2023 год)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АД	–	Артериальное давление
АФС	–	Антифосфолипидный синдром
АЧТВ	–	Активированное частичное тромбопластиновое время
БНЛ	–	Беременность неизвестной/неопределенной локализации
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВОП	–	Врач общей практики
ГТБ	–	Гестационная трофобластическая болезнь
ИПП	–	Инфекции, передаваемые половым путем
ИЦН	–	Истмико-цервикальная недостаточность
ИФА	–	Иммуноферментный анализ
КТР	–	Копчиково-теменной размер
МВА	–	Мануальная вакуумная аспирация

МКБ	–	Международная классификация болезней
МНО	–	Международное нормализованное отношение
НБ	–	Неразвивающаяся беременность
ОАК	–	Общий анализ крови
ОМТ	–	Органов малого таза
ПВ	–	Привычный выкидыш
ПМП	–	Последний менструальный период
ПР	–	Преждевременные роды
ПРПО	–	Преждевременный разрыв плодных оболочек
СБ	–	Сердцебиение
ТТГ	–	Тиреотропный гормон
ТЭО	–	Тромбоэмболические осложнения
УА		Угрожающий аборт
УЗИ	–	Ультразвуковое исследование
УУР	–	Уровень убедительности рекомендаций
ХА	–	Хромосомные аномалии
ХГЧ	–	Хорионический гонадотропин человека
ШМ	–	Шейка матки
ACOG	–	Американский колледж акушеров и гинекологов
ASRM	–	Американское общество репродуктивной медицины
ESHRE	–	Европейское общество репродукции человека и эмбриологии
NICE	–	Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (Великобритания)
RCOG	–	Королевский колледж акушерства и гинекологии (Великобритания)
TORCH	–	(Toxoplasmosis) токсоплазмоз, (Rubella) краснуха, (Cytomegalovirus) цитомегаловирусная инфекция, (Herpes) герпес

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, акушерки, акушер-гинекологи, терапевты.

1.5 Категория пациентов: женщины.

1.6 Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию

C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов

1.7 Определение ^[1-7]:

Невынашивание беременности (самопроизвольный выкидыш) - самопроизвольное прерывание беременности до достижения плодом жизнеспособности в сроке до 22 недель или с весом плода при рождении менее 500 г.

Угрожающий аборт - состояние развивающейся беременности до 22 недель, при котором наблюдаются кровяные выделения из половых путей или признаки отслойки хориона /плаценты по данным УЗИ.

Привычный выкидыш - самопроизвольное прерывание 2-х (ASRM, ESHRE), 3 – х (ВОЗ) и/или более беременностей до 22 недели.

Аборт в ходу - необратимое состояние потери беременности, при котором продукт зачатия находится в процессе изгнания из полости матки.

Неполный аборт - часть продуктов зачатия осталась в полости матки.

Полный аборт - полная экспульсия продуктов зачатия из полости матки. Нет необходимости в проведении медикаментозного или хирургического лечения.

Неразвивающаяся беременность - остановка в развитии (отсутствие сердцебиения) эмбриона/плода до 22 недели беременности при отсутствии экспульсии плодного яйца/плода.

1.8 Классификация:

Самопроизвольный выкидыш:

По срокам беременности ^[6,51,52]:

- ранний – спонтанное прерывание беременности до 12+6 недель гестации;
- поздний – спонтанное прерывание беременности с 13 (NICE) до 21+6 недель.

По стадиям развития выделяют:

- угрожающий аборт;
- аборт в ходу
- неполный аборт;
- полный аборт;
- аборт несостоявшийся (прекращение развития эмбриона/плода) - неразвивающаяся беременность.

2 МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

- задержка менструации;
- появление болевого синдрома внизу живота различной интенсивности;

- кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности.

При угрожающем аборте:

- периодические боли различной интенсивности внизу живота;
- умеренные кровянистые выделения из половых путей.

При аборте в ходу:

- длительная боль в нижних отделах живота с усилением в динамике до интенсивной, имеющая схваткообразный характер;
- обильные кровянистые выделения из половых путей;
- возможно подтекание околоплодных вод в поздние сроки.

При неполном/полном аборте:

- тянущая боль в нижних отделах живота, с усилением в динамике до интенсивной, может иметь схваткообразный характер, периодически уменьшаться;
- обильные кровянистые выделения из половых путей.

При неразвивающейся беременности:

- исчезновение субъективных признаков беременности, иногда кровянистые выделения из половых путей, умеренные боли внизу живота.

При привычном выкидыше:

- самопроизвольное прерывание двух и более беременностей в сроке до 22 недель, которое может сопровождаться кровянистыми выделениями, болевым синдромом различной интенсивности, подтеканием околоплодных вод.

Анамнез [1,2,8,9]:

- менструальный анамнез и дата последнего нормального менструального цикла (нарушение менструальной функции);
- дата положительного теста на беременность;
- гинекологические заболевания и операции;
- предшествующие беременности и их исходы (поздние самопроизвольные выкидыши; ПР, в т.ч. индуцированные; ИЦН; укорочение ШМ ≤ 25 мм до 27 недель; ПРПО до 32 недель);
- в случае беременности с применением ВРТ, уточнить способ зачатия.

Привычный выкидыш – диагноз основывается на анамнестических данных о потерях 2-х и более клинически диагностированных беременностей [2,19].

Физикальное обследование:

- АД, пульс (при угрожающем аборте гемодинамика стабильна, при аборте в ходу/полном/неполном аборте может отмечаться снижение АД и учащение пульса).

Осмотр на зеркалах:

- при угрожающем аборте и неразвивающейся беременности могут быть скудные или умеренные кровянистые выделения;
- при аборте в ходу/полном/неполном аборте наружный зев открыт, кровянистые

выделения в большом количестве, части плодного яйца в цервикальном канале, подтекание околоплодных вод (может отсутствовать в ранние сроки беременности);

- при привычном выкидыше врожденные/приобретенные анатомические дефекты экзоцервикса, пролабирование плодного пузыря с наружного зева шейки матки.

Бимануальное влагалищное исследование:

- при угрожающем аборте: отсутствуют структурные изменения шейки матки, матка легко возбудима, ее тонус повышен, размеры матки соответствуют сроку беременности;
- при аборте в ходу: определяется степень раскрытия цервикального канала;
- при полном/неполном аборте: матка мягкой консистенции, размеры меньше срока гестации, различная степень раскрытия шейки матки;
- при неразвивающейся беременности: размеры матки меньше срока гестации, цервикальный канал закрыт;
- при привычном выкидыше: возможно укорочение шейки матки менее 25 мм/дилатация цервикального канала более 1 см при отсутствии маточных сокращений.

Лабораторные исследования [1, 2,7, 10–14,19–23]:

➤ **Исследование уровня ХГЧ в сыворотке крови или исследование мочи на ХГЧ** с целью диагностики беременности. Референтное пороговое значение для исключения беременности - ХГЧ <5 МЕ/л [10].

При беременности неясной локализации рекомендуется повторное определение ХГЧ через 48 часов для исключения внематочной беременности и определения развития беременности [11-13] (УУР -В). При отношении $\text{ХГЧ}_2/\text{ХГЧ}_1 \geq 2$ прогноз развития беременности благоприятный [13].

При полном выкидыше возможно последующее наблюдение с количественным определением β -ХГЧ сыворотки до отрицательного результата. При Неразвивающейся беременности уровень ХГЧ ниже срока гестации или диагностически незначимый прирост уровня.

➤ **полный анализ крови;**

➤ **определение группы крови и Резус фактора;**

➤ **определение антител к антигенам системы Резус** резус-отрицательным пациенткам, беременным от партнера с резус-положительной или неизвестной резус-принадлежностью крови при отсутствии данного исследования во время настоящей беременности для профилактики гемолитической болезни плода в случае сохранения беременности или проведения профилактики резус-изоиммунизации в случае ее прерывания. (УУР А) [1, 21,22].

➤ **у пациенток с привычным выкидышем (ПВ)** [2,3,14,19,27]:

- на предгравидарном этапе проводится обследование пациентки и ее партнера на цитогенетическое исследование (кариотип) с целью исключения сбалансированных хромосомных перестроек [С].
- на предгравидарном этапе или при первом визите во время беременности проводится определение гемостазиограммы и гомоцистеина, с целью диагностики АФС: определение наличия волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину крови, антител к β_2 гликопротеину. Исследование на АФС должно проводиться дважды с интервалом 12 недель. Лабораторным критерием диагностики АФС

является повторное позитивное значение одного из маркеров АФС. [С].

- на предгравидарном этапе – определение уровня Тиреотропного гормона и антител к тиреопероксидазе для исключения гипотиреоза и гипертиреоза [В].
- на предгравидарном этапе определение уровня глюкозы крови с целью диагностики Сахарного диабета [С].
- на предгравидарном этапе определение ОАК и уровня ферритина – для выявления железодефицитной анемии [С].
- на прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на микроскопическое исследование влагалищных мазков с целью диагностики инфекционно-воспалительных и дисбиотических состояний [В].
- на прегравидарном этапе или при 1-м визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку на молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудителях ИППП (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*) с целью уточнения причины ПВ [С].
- на прегравидарном этапе рекомендовано направлять партнера пациентки на проведение спермограммы с целью уточнения причин ПВ [С].
- на прегравидарном этапе или при 1-м визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ на обследование на молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания), определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови, определение активности протеина S в крови с целью диагностики наследственной тромбофилии [С]. Рутинный скрининг на наследственные тромбофилии не рекомендуется, так как между ПВ и наследственной тромбофилией существует слабая связь, и в настоящее время отсутствует лечение с доказанной эффективностью [С] ^[3,19].

Инструментальные исследования:

Ультразвуковое исследование ^[14-16,24-26]:

При угрожающем аборте:

- сердцебиение плода определяется;
- наличие локального утолщения миометрия в виде валика, выпячивающегося в полость матки (при отсутствии клинических проявлений не имеет самостоятельного значения);
- деформация контуров плодного яйца, его вдавливание за счет гипертонуса матки (при отсутствии клинических проявлений не имеет самостоятельного значения);
- наличие участков отслоения хориона или плаценты (гематома);
- саморедукция одного из нескольких эмбрионов.

При аборте в ходу:

- полное/почти полное отслоение плодного яйца.

При неполном аборте:

- полость матки расширена >15 мм, шейка матки раскрыта, плодное яйцо/плодне визуализируется, могут визуализироваться ткани неоднородной эхоструктуры.

При полном аборте:

- полость матки <15 мм, цервикальный канал закрыт, иногда не полностью, плодное яйцо/плод не визуализируется, остатки продукта оплодотворения в полости

матки не визуализируются. Рекомендовано УЗИ матки и придатков через 7–14 дней после выкидыша с целью подтверждения полного выкидыша [С] ^[24-26].

При неразвивающейся беременности ^[15,16]:

- КТР <7 мм, СБ эмбриона/плода отсутствуют;
- отсутствие эмбриона при среднем диаметре плодного яйца 16–24 мм;
- отсутствие эмбриона с СБ через 7–13 дней после УЗИ, при котором визуализировалось плодное яйцо без желточного мешка;
- отсутствие эмбриона с СБ через 7–10 дней после УЗИ, при котором визуализировалось плодное яйцо и желточный мешок;
- отсутствие эмбриона в течение ≥ 6 недель от первого дня последней менструации;
- увеличенный в размерах желточный мешок >7 мм;
- относительно небольшие размеры плодного яйца по сравнению с размерами эмбриона (<5 мм разницы между средним диаметром плодного яйца и КТ эмбриона).

При повторных УЗИ замершую беременность диагностируют, если:

- эмбриона и сердцебиения нет как при первом УЗИ, так и при повторном через 7 суток;
- пустое плодное яйцо размером 12 мм и более/плодное яйцо с желточным мешком, те же результаты через 14 дней.

NB! Отсутствие сердцебиения плода – не единственный и не обязательный признак неразвивающейся беременности: при малом сроке беременности сердцебиение плода еще не наблюдают.

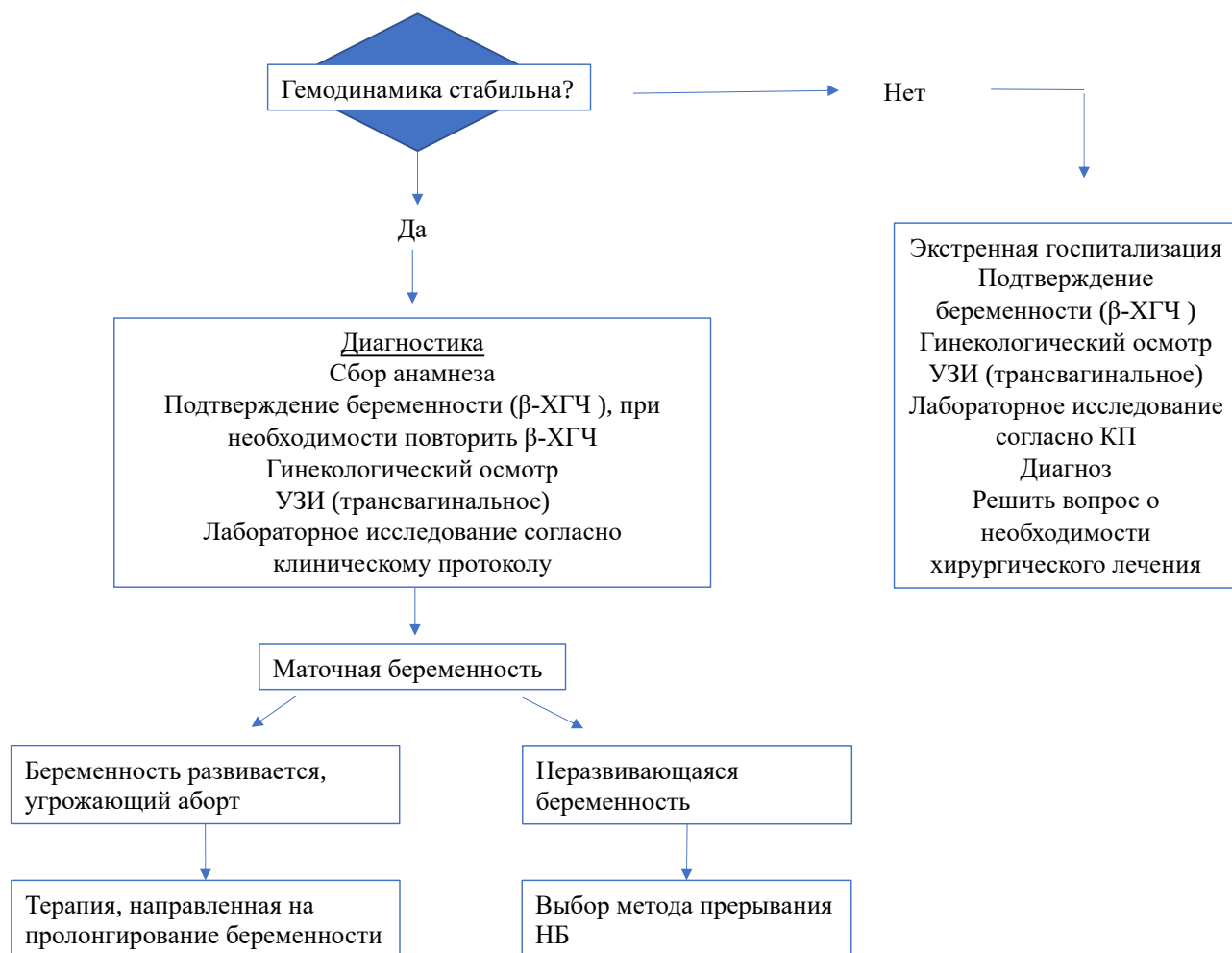
При привычном выкидыше ^[2,3, 14]:

- на прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ на УЗИ матки и придатков в раннюю фолликулярную фазу цикла и в секреторную фазу цикла с целью выявления патологии внутренних половых органов, определения толщины эндометрия [С].
- на прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ неясного генеза на проведение гистеросальпингографии (ГСГ) с целью оценки аномалий развития матки и образований в полости матки (субмукозная миома, полипы, внутриматочные синехии) [С].
- во время беременности рекомендовано направлять пациентку с ПВ на УЗИ шейки матки (УЗ-цервикометрию - Приложение 1) с 15-16 до 24 недель беременности с кратностью 1 раз в 1-2 недели с целью своевременной диагностики истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) [А]. Укорочение шейки матки до 25мм и менее по результатам трансвагинальной цервикометрии в сроке 15 - 24 недели является прогностическим признаком ПР [В].

Показания для консультации специалистов:

- консультация гематолога – при выявлении АФС и отклонений в гемостазиограмме;
- консультация эндокринолога – при выявлении эндокринной патологии;
- консультация терапевта – при наличии соматической патологии;
- консультация инфекциониста – при признаках TORCH инфекции.

2.2 Диагностический алгоритм:



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Внематочная беременность	Симптомы: задержка менструации, боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей	Бимануальное влагалищное исследование: матка меньше нормы принятой на данный срок беременности, определение тестоватой консистенции образования в области придатков	УЗИ: в полости матки отсутствует плодное яйцо, возможна визуализация плодного яйца, эмбриона вне полости матки, может определяться свободная жидкость в брюшной полости.
Нарушение менструального цикла	Симптомы: задержка менструации, кровянистые выделения из половых путей	На зеркалах: бимануальное исследование: матка нормальных размеров, шейка матки закрыта.	Кровь на ХГЧ – отрицательный. УЗИ: не определяется плодное яйцо.

3 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1, 26, 28–38]:

Немедикаментозное лечение: нет.

Медикаментозное лечение (в зависимости от срока и стадии заболевания):

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения) (УР А, В):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Препараты прогестерона	микронизированный прогестерон	интравагинально, перорально (см. таблица 2)	В ^[51,53]
Препараты прогестерона	дидрогестерон	Перорально (см. таблица 2)	В ^[51,53]
Препараты для медикаментозного аборта	мифепристон	перорально (см. таблица 1)	В ^[29-32, 24]
Препараты для медикаментозного аборта	мизопростол	сублингвально, буккально или вагинально (см. таблица 1)	В ^[29-32, 24]

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Спазмолитические средства	дротаверин	Перорально, внутримышечно (см. таблица 1)	С ^[57]
Вазодилатирующие средство	магния сульфат	Внутримышечно (см. таблица 1)	С ^[56]
Гемостатические средства	транексамовая кислота	Перорально (см. таблица 1)	В ^[1,54,55]
Утеротоническое средство	окситоцин	Внутримышечно, в/в капельно (см. таблица 1)	В ^[1,28]

Таблица №1

Нозология	Хирургическое лечение	Медикаментозное лечение
Угрожающий аборт	Не показано	Прогестагены – с целью сохранения беременности (УУР В). См таблицу №2 Дротаверин, магния сульфат - при наличии жалоб и показаний согласно инструкции по применению препарата с целью уменьшения спазмов гладкой мускулатуры (УУР С) Транексамовая кислота - при наличии обильных кровяных выделений из влагалища по схеме согласно инструкции по применению препарата с целью остановки кровотечения (УУР С). С гемостатической целью используют транексамовую кислота в суточной дозе 750-1500 мг. При обильных

		кровоотечениях возможно внутривенное капельное введение транексамовой кислоты по 500-1000 мг в сутки в течении 3 дней, при умеренных кровотечениях препарат применяют по 250-500 мг 3 - 4 раза в день до полной остановки кровотечения, продолжительность лечения до 7 дней. [1]
Аборт в ходу	Мануальная вакуум аспирация	Р-р окситоцина 5 МЕ в/м или в/в капельно в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия со скоростью до 40 капель в минуту - после удаления плодного яйца с целью уменьшения объема кровопотери [1,28] (УУР В) Мизопростол 800 мкг сублингвально, буккально или вагинально [30-32].
Неполный аборт со стабильной гемодинамикой и отсутствием признаков анемии и инфицирования	Мануальная вакуум аспирация	При сроке менее 14 недель Мизопростол – 400 мкг однократно сублингвально, буккально или вагинально или 600 мкг перорально [29-32]
Неразвивающаяся беременность	Мануальная вакуум аспирация	При сроке беременности менее 14 недель - мифепристон 200 мкг перорально через 24-48 часов 800 мкг мизопростола сублингвально, буккально или вагинально под контролем УЗИ до полного опорожнения матки [29-32].

- Назначение прогестагенов пациенткам с вагинальным кровотечением может рассматриваться после подтверждения на УЗИ жизнеспособной маточной беременности [26]. При УА терапия прогестагенами снижает риск выкидыша по сравнению с плацебо и представляется безопасной [33-38]; путь введения прогестагена не оказывает влияния на частоту выкидышей [33,34]. (УУР -В).
- Удаление плодного яйца при аборте в ходу, неполном аборте, неразвивающейся беременности путем мануальной вакуум-аспирации под адекватным обезболиванием. Процедура не должна завершаться рутинно кюретажем. После прерывания беременности проводят ультразвуковой контроль (УУР – В) [1-4].
- При неполном аборте или неразвивающейся беременности без признаков анемии и при стабильной гемодинамике рекомендуется использование мизопростола или мифепристон, а затем мизопростол (УУР – А) [25-28].
- Использование препаратов медикаментозного аборта является эффективным вмешательством при выкидыше в ранние сроки (УУР-А) и предпочтителен в случаях неразвивающейся беременности (УУР - В) [24- 27].

ВАЖНО!

- пациентка обязательно должна быть проинформирована о результатах обследования,

прогнозе данной беременности и возможных осложнениях, связанных с использованием лекарственных средств;

- обязательным является получение письменного согласия на проведение медикаментозных и оперативных вмешательств;
- при наличии клинических признаков угрожающего аборта в сроке беременности менее 8 недель и отсутствии прогностических критериев прогрессирования беременности (таблица №3) проведение терапии, направленной на сохранение беременности, не рекомендуется;
- если пациентка настаивает на проведении терапии, направленной на сохранение беременности, она должна быть соответствующим образом проинформирована о высоком удельном весе хромосомных аномалий в данном сроке беременности, которые являются наиболее вероятной причиной угрозы ее прерывания и низкой эффективности любой терапии;
- при угрожающем аборте и привычном невынашивании могут быть использованы прогестагены – микронизированный прогестерон и дидрогестерон – согласно утвержденным инструкциям по медицинскому применению;
- не рекомендуется назначать данные препараты одновременно.

Таблица - 2. Прогестагены, разрешенные к применению при угрожающем аборте.

ИНН/путь введения	Рекомендованная схема		Начало терапии	Завершение терапии
Прогестерон микронизированный (МП), капсулы для перорального и вагинального применения	Выкидышей в анамнезе нет	Средняя доза составляет 200–400 мг в день в два приема. Вагинальный путь введения является предпочтительным, однако у пациенток с УА возможно также пероральное применение МП.	С момента постановки диагноза	До 12 недель
	Выкидышей в анамнезе ≥ 1	400 мг утром и 400 мг вечером (по 2 капсулы 200 мг 2 раза в день) интравагинально [26, 35-37]* (см. приложение 2)		До 16 недель с постепенным снижением дозы. У пациенток группы риска ПР** возможно дальнейшее применение вагинального МП до 36 нед. по показаниям [8, 17,18].
Дидрогестерон, таблетки для перорального приема	4 таблетки (40 мг) однократно, затем по 1 таблетке (10 мг) через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. При продолжении или рецидиве симптомов во время лечения дозу следует повышать на 10 мг каждые 8 часов.			Лечение продолжать в эффективной дозе в течение 1 недели после исчезновения симптомов; затем дозу

			постепенно снижать.
--	--	--	------------------------

* Получены доказательства высокой достоверности, что вагинальный микронизированный прогестерон 400 мг 2 раза в день может увеличивать частоту живорождения у женщин с кровотечениями на ранних сроках беременности, имеющих 1 и более выкидышей в анамнезе (ОР=1,08; 95% ДИ 1,02–1,15), без каких-либо побочных эффектов [26, 35–37] (УУР-А). Применение микронизированного прогестерона в капсулах в дозе 800 мг в сутки, интравагинально до 16 недель беременности, у пациенток с УА и наличием в анамнезе выкидышей выходит за рамки утвержденной инструкции (**off-label**), однако является единственным лечением, показавшим эффективность в повышении частоты рождения живого ребенка и включено в актуальные клинические рекомендации NICE 2021, согласно которым не существует доказательств эффективности других форм и доз прогестерона.

** см. пункт 4.2. дальнейшее ведение

Алгоритм действий при неотложных ситуациях:

- изучение жалоб, данных анамнеза;
- осмотр пациентки;
- оценка гемодинамики и внешнего кровотечения;
- оказание помощи согласно таблице №1.

Другие виды лечения:

Не существует достаточных данных по его эффективности наложение акушерского пессария при ИЦН и бессимптомном укорочении шейки матки ≤ 25 мм [18,39,40].

3.4 Дальнейшее ведение:

Профилактические мероприятия [2,3,8,14,17,18,27,36, 40-50]:

Бессимптомным пациенткам с привычным выкидышем неясного генеза рекомендовано рутинное применение прогестагенов на прегравидарном этапе с целью снижения риска выкидыша в последующей беременности. Данные препараты могут быть также назначены на первом визите во время беременности. Кокрановский обзор не выявил четких различий в частоте выкидышей в зависимости от пути введения прогестагена [45].

- *Микронизированный прогестерон* назначают вне беременности назначают перорально и интравагинально в дозе 200-300 мг/сут. с 17 по 26 день менструального цикла; при наступлении беременности применение препарата продолжают в дозе 200–400 мг/сут. интравагинально (в два приема) до 12 недель. Применение вагинального микронизированного прогестерона возможно до 34–36 недель беременности включительно; пролонгация терапии после 16 недель показана женщинам с высоким риском ПР.

- *Дидрогестерон* назначают внутрь в дозе 10 мг/сут. с 14 по 25 день менструального цикла, а при наступлении беременности увеличивают дозу до 20 мг/сут. (в два приема). Для целей дальнейшей прогестероновой поддержки возникшей беременности препарат может применяться до 20 недель.

Мониторинг состояния пациента: после установления диагноза и до начала лечения

необходимо определение жизнеспособности эмбриона/плода и последующего прогноза беременности.

Для этого используют критерии благоприятного или неблагоприятного прогноза данной беременности (таблица №3).

Таблица –3. Прогностические критерии прогрессирования беременности [1, 10,11]

Признаки	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Анамнез	Прогрессирующая беременность	Наличие спонтанных аборт
		Возраст женщины > 34 лет
Сонографические	Наличие сердечных сокращений при КТР плода 6 мм (трансвагинально) Отсутствие брадикардии	Отсутствие сердечных сокращений при КТР плода 6 мм(трансвагинально)10 мм (трансабдоминально) - брадикардия.
		Пустое плодное яйцо диаметром 15мм при сроке гестации 7 недель, 21мм - при сроке 8 недель (Достоверность признака 90.8%)
		Диаметр плодного яйца 17 - 20 мм и более при отсутствии в нем эмбриона или желточного мешка. (Достоверность признака 100%).
	Соответствие размеров эмбриона размерам плодного яйца	Несоответствие размеров эмбриона размерам плодного яйца
	Рост плодного яйца в динамике	Отсутствие роста плодного яйца через 7-10 дней.
	—	Субхориальная гематома. (Прогностическая ценность размеров субхориальной гематомы не выяснена окончательно, но чем больше субхориальная гематома, тем хуже прогноз).
Биохимические	Нормальный уровень биохимических маркеров	Уровень ХГЧ ниже нормы для гестационного возраста

NB! В случае первичного выявления неблагоприятных признаков прогрессирования беременности повторное УЗИ должно быть проведено через 7 дней, если беременность не прервалась. В случае возникновения сомнений относительно окончательного заключения УЗИ должно быть проведено другим специалистом в заведении более высокого уровня оказания помощи.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- дальнейшее пролонгирование беременности;
- отсутствие осложнений после эвакуации плодного яйца.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- угрожающий аборт при ПН;
- аборт в ходу, сопровождающийся кровотечением;
- неполный самопроизвольный аборт, сопровождающийся кровотечением;
- неразвивающаяся беременность более 9 недель беременности.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

5.2 Немедикаментозное лечение: нет.

5.3 Медикаментозное лечение (в зависимости от степени тяжести заболевания):

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения) (УР А, В):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Препараты прогестерона	микронизированный прогестерон	интравагинально, перорально (см. таблица 2)	В ^[51,53]
Препараты прогестерона	дидрогестерон	Перорально (см. таблица 2)	В ^[51,53]
Препараты для медикаментозного аборта	мифепристон	перорально (см. таблица 1)	В ^[29-32, 24]
Препараты для медикаментозного аборта	мизопропростол	сублингвально, буккально или вагинально (см. таблица 1)	В ^[29-32, 24]

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Спазмолитические средства	Дротаверин	Перорально, внутримышечно (см. таблица 1)	С ^[57]
вазодилатирующее средство	Магния сульфат	Внутримышечно (см. таблица 1)	С ^[56]
Гемостатические средства	Транексамовая кислота	Перорально (см. таблица 1)	В ^[1,54,55]
Утеротоническое средство	Окситоцин	Внутримышечно, в/в капельно (см. таблица 1)	В ^[1,28]
Антибиотики	Цефазолин	Внутривенно 2000 мг	А ^[58]
Антибиотики	Доксициклин	Перорально 200 мг	В ^[58]
Антибиотики	Азитромицин	Перорально 500 мг	В ^[58]

Таблица №4.

Нозология	Мероприятия	Примечания
Угрожающий аборт	Препараты прогестерона, спазмолитическая и гемостатическая терапия см таб. 1	

Аборт в ходу	В случае кровотечения после изгнания или вовремя кюретажа для улучшения сократительной способности матки вводят один из утеротоников: • окситоцина 5 ЕД в/м или в/в капельно в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия со скоростью до 40 капель в минуту; • мизопростол 800 мкг сублингвально, буккально или вагинально.	Профилактическое применение антибиотиков после хирургического вмешательства является обязательным УУД-В. Антибиотикопрофилактика проводится за 60-30 мин до манипуляции путем внутривенного введения 2.0 г. цефазолина после пробы если пациентка не способна принимать антибиотики перорально. При возможности перорального приема возможно применение • доксициклин 200 мг • азитромицина 500 мг, • метронидазола 500 мг. Всем резус-отрицательным женщинам, у которых нет анти-резус антител, вводят анти-D иммуноглобулин согласно действующего протокола.
Полный аборт	В случае кровотечения после изгнания ✓ окситоцин 5,0 ЕД в/м или в/в капельно на 500 мл раствора натрий хлорид. ✓ Мизопростол 800 мкг сублингвально, буккально или вагинально.	
Неполный аборт	При сроке менее 14 недель Мизопростол – 400 однократно сублингвально, буккально или вагинально или 600 мкг перорально. При сроке более 14 недель до 22 недель – 400 мкг каждые 3 часа сублингвально, буккально или вагинально под УЗИ контролем до опорожнения полости матки. При наличии рубца на матке доза мизопростола может быть снижена или увеличен интервал между приемами таблеток мизопростола [29-32]	Медикаментозный метод может использоваться: • только в случае подтвержденного неполного аборта в первом триместре; • если отсутствуют абсолютные показания для хирургической эвакуации; • только при условии госпитализации в медицинское учреждение, которое оказывает экстренную помощь круглосуточно. Противопоказания Абсолютные: • надпочечниковая недостаточность; • длительная терапия глюкокортикоидами; • гемоглобинопатии/ антикоагулянтная терапия; • анемия ($Hb < 100$ г / л); • порфирия; • митральный стеноз; • глаукома; • прием нестероидных противовоспалительных средств в течение предыдущих 48 часов. Относительные: гипертензия;

		• тяжелая бронхиальная астма. Медикаментозный метод эвакуации содержимого полости матки может быть использован по желанию женщин, которые пытаются избежать хирургического вмешательства и общей анестезии.
Неразвивающаяся беременность	• Мануальная вакуум аспирация под местным или внутривенным обезболиванием. • Медикаментозный аборт – при сроке беременности менее 14 недель - мифепристон 200 мкг перорально через 24-48 часов 800 мкг мизопростола сублингвально, буккально или вагинально. При сроке беременности более 14 недель мифепристон 200 мкг перорально через 24-48 часов 400 мкг мизопростола сублингвально, или вагинально каждые 4-6 часов под контролем УЗИ до полного опорожнения матки. [29- 32]	• обязательное профилактическое применение антибиотиков после хирургического вмешательства УУР-В.

Перечень основных лекарственных средств:

- мифепристон 200 мг таблетки;
- мизопростол 200 мг таблетки №4.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- окситоцин 1,0 мл, ампулы;
- цефазолин 1,0 мл, флаконы

5.4 Хирургическое вмешательство:

- мануальная вакуум аспирация.

Абсолютные показания к хирургическому методу (вакуум-аспирация):

- интенсивное кровотечение;
- расширение полости матки > 50 мм (УЗИ);
- признаки инфицированного аборта.

Другие виды лечения: нет.

Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации: геморрагический шок.

5.5 Дальнейшее ведение:

- Рекомендована оценка факторов риска выкидыша с целью планирования следующей беременности при выкидыше в ходу или свершившемся выкидыше.
- В случае сохранения беременности при УА и при ПВ рекомендовано микроскопическое исследование влагалищных мазков с целью своевременной диагностики и лечения дисбиотических и инфекционно-воспалительных состояний (С) [23].
- В случае сохранения беременности при УА рекомендовано проведение молекулярно-

биологического исследования, отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудителей ИППП (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*) с целью диагностики и лечения ИППП (УУР С) [7].

- Неспецифическая прегравидарная подготовка пациента: психологическая помощь пациентке после перенесенного аборта, антистрессовая терапия, нормализация рациона питания, рекомендуется за 3 месяца до зачатия назначение фолиевой кислоты 400 мкг в день, режима труда и отдыха, отказ от вредных привычек.
- Медико-генетическое консультирование женщин с ПВ/подтвержденным наличием порока развития плода до прерывания беременности.
- Своевременное проведение профилактики спонтанных преждевременных родов (ПР) у женщин с факторами риска [8,17,18,39-44] путем назначения вагинального микронизированного прогестерона 200 мг/сут. перед сном:
 - при бессимптомном укорочении шейки матки ≤ 25 мм, подтвержденном трансвагинальным УЗИ у женщин с одноплодной беременностью в сроке до 24 недель, с момента обнаружения короткой шейки до 36 недель (УУР А) [17,18,39-43];
 - при наличии у пациентки спонтанных ПР в анамнезе (УУР А) [17,18,39-43];
 - при наличии у пациентки короткой шейки ≤ 25 мм и спонтанных ПР в анамнезе - с 16 до 36 недель (УУР В) [8];
 - с потерями 2 и более беременностей на любых сроках, а также с кровотечениями на ранних сроках с образованием ретрохориальных гематом (УУР С) [44].

5.6 Индикаторы эффективности лечения:

- пролонгирование беременности при угрожающем аборте;
- отсутствие ранних осложнений после эвакуации плодного яйца.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Бапаева Гаури Биллахановна – доктор медицинских наук, профессор, директор Департамента женского здоровья Корпоративного фонда «University Medical Center»
- 2) Дошанова Айкерм Мжаверовна – доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории, президент Республиканского Альянса ассоциаций по Репродуктивному потенциалу населения Казахстана.
- 3) Тулетова Айнур Серикбаевна – PhD, ассоциированный профессор, руководитель клинко-инновационного отдела ТОО «Талмас Медикус».
- 4) Тогызбаева Карлыгаш Тулебаевна – кандидат медицинских наук, заведующая программой ведения беременных группы высокого риска Департамента женского здоровья Корпоративного фонда «University Medical Center».
- 5) Жетимкаринова Гаухар Ерлановна – врач клинический фармаколог Корпоративного фонда «University Medical Center».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты: Рыжкова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова» профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, врач акушер – гинеколог высшей категории.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.4 Список использованной литературы:

- 1) Клинические рекомендации «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» МЗ РФ, 2021.
- 2) Клинические рекомендации «Привычный выкидыш» МЗ РФ, 2022.
- 3) ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Nelen W, Peramo B, Quenby S, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018 Apr 6;2018(2): hoy004.
- 4) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definition of infertility and Recurrent pregnancy loss: A committee opinion. Fertil Steril Vol. 113, No. 3, March 2020 0015-0282.
- 5) ESHRE working group on Ectopic Pregnancy, Kirk E, Ankum P, Jakab A, Le Clef N, Ludwin A, Small R, Tellum T, Töyli M, Van den Bosch T, Jurkovic D. Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice. Hum Reprod Open. 2020 Dec 16;2020(4):hoaa055. doi: 10.1093/hropen/hoaa055.
- 6) Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby S, Farquharson RG, Goddijn M, Stephenson MD; ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. Hum Reprod. 2015 Mar;30(3):495-8. doi: 10.1093/humrep/deu299.
- 7) Early pregnancy loss. Queensland Clinical Guidelines. MN17.29-V5-R22. May 2017. Amendment date: May 2018. 39 pages.
- 8) Diagnosis and Management of Cervical Insufficiency. Maternity Guidelines. Canterbury District Health Board, Issued April 2021. GLM0055-236966-Cervical-Insufficiency.pdf (cdhb.health.nz)
- 9) Клинические рекомендации «Истмико-цервикальная недостаточность», МЗ РФ 2021.
- 10) Grenache DG. Current Practices When Reporting Quantitative Human Chorionic Gonadotropin Test Results. J Appl Lab Med. 2020 Sep 1;5(5):850-857. doi: 10.1093/jalm/jfaa082.
- 11) Morse C.B., Sammel M.D., Shaunik A., Allen-Taylor L., Oberfoell N.L., Takacs P., et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules. Fertil Steril. 2012; 97(1):101-106.e2.
- 12) Barnhart K.T., Sammel M.D., Rinaudo P.F., Zhou L., Hummel A.C., Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. Obstet Gynecol. 2004; 104(1):50–55.
- 13) van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, Ankum WM, Barnhart K, Coomarasamy A, Mol BW, van der Veen F, Hajenius PJ. Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2012 Nov-Dec;18(6):603-17. doi: 10.1093/humupd/dms035.
- 14) Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, Al-Memar M, Brewin J, Abrahams VM, Maheshwari A, Christiansen OB, Stephenson MD, Goddijn M, Oladapo OT, Wijeyaratne CN, Bick D, Shehata H, Small R, Bennett PR, Regan L, Rai R, Bourne T, Kaur R, Pickering O, Brosens JJ, Devall AJ, Gallos ID, Quenby S. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1675-1682.

- 15) Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M for the Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy. Diagnostic Criteria for Nonviable Pregnancy Early in the First Trimester. *N Engl J Med* 2013; 369:1443-1451.
- 16) Murugan VA, Murphy BO, Dupuis C, Goldstein A, Kim YH. Role of ultrasound in the evaluation of first-trimester pregnancies in the acute setting. *Ultrasonography*. 2020 Apr;39(2):178-189. doi: 10.14366/usg.19043.
- 17) Jacobsson B, Simpson JL; FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations for reducing preterm birth and improving child outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Oct;155(1):1-4. doi: 10.1002/ijgo.13863.
- 18) Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, Khalil A, D'Antonio F, Feltovich H, Salomon LJ, Sheehan P, Napolitano R, Berghella V, da Silva Costa F. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 Jul 29. doi: 10.1002/uog.26020].
- 19) van Dijk, M.M., Kolte, A.M., Limpens, J., Kirk, E., Quenby, S., van Wely, M., Goddijn, M. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2020; 26: 356–367. doi:10.1093/humupd/dmz048.
- 20) Bond D.M., Middleton P., Levett K.M., van der Ham D.P., Crowther C.A., Buchanan S.L., et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane database Syst Rev*. 2017; 3:CD004735.
- 21) ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018; 131(3):e82–90.
- 22) McBain R.D., Crowther C.A., Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane database Syst Rev*. 2015; (9):CD000020.
- 23) Gudnadottir, U., Debelius, J.W., Du, J. et al. The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 12, 7926 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12007-9>.
- 24) American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin No. 200: early pregnancy loss. *Obstet Gynecol*. 2018;132:e197-e207.
- 25) Overton, C., & O'Brien, K. (2017). Guidelines on the Diagnosis and Management of Miscarriage. In R. Farquharson & M. Stephenson (Eds.), *Early Pregnancy* (pp. 129-145). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/9781139976787.014.
- 26) Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Nov 24. PMID: 31393678.
- 27) Northern Ireland Public Health Agency. 2020 Recurrent Pregnancy Loss Care Pathway for Northern Ireland. Public Health Agency Belfast.
- 28) Effects of Prophylactic Oxytocin on Bleeding Outcomes in Women Undergoing Dilation and Evacuation: A Randomized Controlled Trial: Correction. *Obstet Gynecol*. 2019; 133(6):1287–8.
- 29) WHO Abortion care guide. Medical management of induced abortion: Recommendations 27-30 (3.4.2)
- 30) Chu JJ, Devall AJ, Beeson LE, Hardy P, Cheed V, Sun Y, Roberts TE, Ogwulu CO, Williams E, Jones LL, La Fontaine Papadopoulos JH, Bender-Atik R, Brewin J, Hinshaw K, Choudhary M, Ahmed A, Naftalin J, Nunes N, Oliver A, Izzat F, Bhatia K, Hassan I, Jeve Y, Hamilton J, Deb S, Bottomley C, Ross J, Watkins L, Underwood M, Cheong Y, Kumar CS,

- Gupta P, Small R, Pringle S, Hodge F, Shahid A, Gallos ID, Horne AW, Quenby S, Coomarasamy A. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):770-778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31788-8.
- 31) 2021 exceptional surveillance of ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management (NICE guideline NG126) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Oct 21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576876/>
- 32) RCOG. Best practice in abortion care. March 2022.
- 33) Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Bahkali KH. Progestogen for treating threatened miscarriage (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):Cd005943.
- 34) Lee HJ, Park TC, Kim JH, Norwitz E, Lee B. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:3616875. doi: 10.1155/2017/3616875.
- 35) Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, Gallos ID. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 19;4:CD013792.
- 36) Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, Christiansen OB, Small R, Brewin J, Roberts TE, Dhillon-Smith R, Harb H, Noordali H, Papadopoulou A, Eapen A, Prior M, Di Renzo GC, Hinshaw K, Mol BW, Lumsden MA, Khalaf Y, Shennan A, Goddijn M, van Wely M, Al-Memar M, Bennett P, Bourne T, Rai R, Regan L, Gallos ID. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug;223(2):167-176. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
- 37) Coomarasamy A, Gallos ID, Papadopoulou A, Dhillon-Smith RK, Al-Memar M, Brewin J, Christiansen OB, Stephenson MD, Oladapo OT, Wijeyaratne CN, Small R, Bennett PR, Regan L, Goddijn M, Devall AJ, Bourne T, Brosens JJ, Quenby S. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1668-1674. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00683-8.
- 38) Katalinic A, Shulman LP, Strauss JF, Garcia-Velasco JA, Anker JNVD. A critical appraisal of safety data on dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2022 Apr 10;S1472-6483(22)00230-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.03.032.
- 39) Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):42–65 e2
- 40) Putora, K., Hornung, R., Kinkel, J. et al. Progesterone, cervical cerclage or cervical pessary to prevent preterm birth: a decision-making analysis of international guidelines. *BMC Pregnancy Childbirth* 22, 355 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04584-4>.
- 41) Medley N, Donegan S, Nevitt SJ, et al. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in high-risk women with singleton pregnancy: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019 (10):CD013455. Published 2019 Oct 24. doi:10.1002/14651858.CD013455
- 42) National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Preterm Labour and Birth (NICE Guideline NG 25) 2015. updated 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.
- 43) Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, Tudur Smith C, Alfirevic Z. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022 Feb

15;376:e064547. doi: 10.1136/bmj-2021-064547.

44) van Oppenraaij RH, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG, Exalto N; ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Hum Reprod Update*. 2009 Jul-Aug;15(4):409-21. doi: 10.1093/humupd/dmp009.

45) Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 11: CD003511.

46) Kumar A., Begum N., Prasad S., Aggarwal S., Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014; 102(5):1357-1363.e3.

47) Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S., et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 2015; 373(22):2141–8.

48) Stephenson M.D. et al. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility* 2017; 10 (3) :684-690.

49) Berghella V. Early pregnancy loss: in book *Obstetric Evidence Based Guidelines*. Second Edition. New York: CRC Press, 2012: 142-149.

50) Прегравидарная подготовка: клинический протокол: версия 2.0 для специалистов в области репродуктивной медицины / Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины (МАРС); ответственные редакторы: Людмила Мартынова [и др.]. – Москва: "Статус презенс", 2020.

51) NICE Ectopic pregnancy and miscarriage diagnosis and initial management. Guideline 2019.

52) ACOG Practice Bulletin №200 Summary. Early pregnancy loss *Obstetrics Gynecology* 2018; 132:1311

53) Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, Gallos ID. Progesterone for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 19;4(4):CD013792. doi: 10.1002/14651858.CD013792.pub2. PMID: 33872382; PMCID: PMC8406671.

54) Привычное невынашивание беременности. Руководство UpToDate https://www.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-management?search=recurrent%20pregnancy%20loss&source=search_result&selectedTitle=2~80&usage_type=default&display_rank=2

55) Транексамовая кислота. Руководство UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/tranexamic-acid-drug-information?search=tranexamic%20acid&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

56) Сульфат магния: информация о препарате. Руководство UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/magnesium-sulfate-drug-information?search=magnesium%20sulfate&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

57) Rzymiski P, Tomczyk KM, Wilczak M. The Influence of Oral Drotaverine Administration on Materno-Fetal Circulation during the Second and Third Trimester of Pregnancy. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 3;58(2):235. doi: 10.3390/medicina58020235. PMID: 35208558; PMCID: PMC8879767.

58) Обзор предоперационной оценки и подготовки к гинекологической операции. Руководство UptoDate. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-preoperative-evaluation-and-preparation-for-gynecologic-surgery?search=antibiotic%20prophylaxis%20gynecologic%20surgery&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Приложение 1

Условия проведения цервикометрии:

- опорожненный мочевой пузырь;
- положение женщины на спине;
- трансвагинальный датчик высокого разрешения (более 5 мГц), должен быть расположен в переднем своде;
- сканирование производится в течении 3 мин, с перерывом в 1 мин производятся три измерения длины шейки матки и документируется наименьшее значение;
- шейка матки должна занимать не менее 50% экрана;
- в проекции должны быть наружный, внутренний зев и цервикальный канал;
- избегать чрезмерного давления на шейку матки, которое может привести к искусственному увеличению ее длины.

Приложение 2

Информация о назначении препарата off-label (микронизированного прогестерона)

В данном случае рекомендация по применению препарата для определенного состояния или группы пациентов, выходит за рамки утвержденной инструкции (т.е. применение off-label). Однако, делается это только в том случае, если есть достаточно доказательств или опыта [26, 35-37], подтверждающих это, и мы четко разъясняем это в наших руководствах, когда имеет место подобное назначение препарата. Медицинские работники должны следовать соответствующим профессиональным рекомендациям. Они должны взять на себя полную ответственность за решение, выписывая или давая рекомендации по использованию не зарегистрированных в официальной инструкции доз препарата. Это включает в себя рассмотрение противопоказаний, предупреждений, требований к мониторингу и других рекомендаций по безопасности для лекарства.