

©О. С. Кривоустов

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ЗВИЧНОГО АБОРТУ**

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ЗВИЧНОГО АБОРТУ. Звичний аборт є складною мультифакторіальною патологією. Він зумовлює важку психологічну травму не тільки через саме втрату вагітності, але і через невизначеність причин, які до цього призвели (більше ніж у 50 % випадків), дискусійність плану подальшого лікування даної патології та невідомий результат наступної вагітності. В статті наведено аналітичний огляд літератури щодо сучасних підходів до діагностики та лікування звичного аборт.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПРИВЫЧНОГО АБОРТА. Привычный аборт является сложной мультифакториальной патологией. Он приводит к тяжелой психологической травме не только через саму потерю беременности, но и из-за неопределенности причин, которые к этому привели (более чем в 50 % случаев), дискуссионности плана дальнейшего лечения данной патологии и неизвестного результата следующей беременности. В статье приведен аналитический обзор литературы о современных подходах к диагностике и лечению привычного аборта.

MODERN CONCEPTION OF RECURRENT SPONTANEOUS MISCARRIAGE DIAGNOSTICS AND TREATMENT. Habitual abortion is a complex multifactorial pathology. It leads to severe psychological trauma not only through a pregnancy loss, but also because uncertainty of reasons that led to this (more than 50 % of cases) and controversial further treatment plan of this disease with unknown following pregnancy outcome. The article presents a review of contemporary approaches to diagnosis and treatment of habitual abortion.

**Ключові слова:** звичний аборт, діагностика, лікування.

**Ключевые слова:** привычный аборт, диагностика, лечение.

**Key words:** recurrent spontaneous miscarriage, diagnostics, treatment.

З огляду на від'ємне співвідношення народжуваності та смертності в Україні, забезпечення сприятливих результатів кожної вагітності є надзвичайно важливим [1]. На жаль, клінічно підтверджена втрата вагітності сягає 15–25 % від числа всіх вагітностей [2]. При цьому лікар зіштовхується з чисельними проблемами в пошуку причин звичного аборт (ЗА) у кожної пацієнтки, а у 50–60 % випадків його етіологія залишається невизначеною [3].

Без сумніву, діагностика ЗА є складним процесом, що потребує не тільки кваліфікованого акушера-гінеколога, але й залучення лікарів різних суміжних спеціальностей. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства репродукції людини і ембріології (ESHRE) 2006 р., перелік обстежень при ЗА доцільно поділяти на базовий, який є обов'язковим для будь-якої клініки, і на додатковий, котрий може бути виконаний лише в клініках, на базі котрих проводять відповідні наукові дослідження.

До базових обстежень відносять збір акушерського та сімейного анамнезу, отримання інформації щодо хронічних захворювань пацієнтки, проведення біохімічного дослідження крові, зокрема визначення рівня глюкози крові, ТТГ, Т3, Т4, визначення вовчакового антикоагулянту та антитіл до фосфоліпідів, а також проведення каріотипування батьків, ультразвукової діагностики, гістосальпінгографії, гістероскопії, діагностичної лапароскопії за умов наявності відповідних показань. До додаткових обстежень відносять, насамперед, фетоплацентарне каріотипування, визначення рівня маткових та периферичних натуральних кілерів, пролактину, оцінку лютеїнової фази менструального циклу шляхом біопсії, визначення рівнів гомоцистеїну та фолієвої кислоти в крові, скринінг на тромбофілію.

В ідеалі, каріотипування батьків повинно виконуватися, але, з точки зору високої його вартості, за неможливості проведення усім хворим із ЗА, варто проводити селективне батьківське каріотипування з використанням таких дискримінаційних факторів, як: вік майбутнього батька та/чи матері старше 35 років, кількість попередніх викиднів  $\geq 4$ , наявність у сімейному анамнезі генетичних та/або хромосомних порушень [4].

Королівським та Американським коледжами акушерства та гінекології рекомендується здійснення цитогенетичного аналізу продуктів зачаття, що отримують у результаті викидня, однак і дотепер у клініках Західної Європи та США він зазвичай не проводиться, адже не існує переконливих доказів, щоб підтверджували доцільність його здійснення задля підвищення частоти живонародження у таких пар у наступних вагітностях. Отже, для впровадження зазначеного методу потрібне проведення додаткових проспективних досліджень у великій популяції.

За умов підтвердження збалансованої хромосомної транслокації або інверсії в батьківському каріотипі проводиться передімплантаційна генетична діагностика (ПГД). При екстракорпоральному заплідненні (ЕКЗ) здійснюють відбір хромосомно нормального ембріона [5]. Саме практика передімплантаційного генетичного скринінгу (ПГС) у програмі ЕКЗ показана з метою виявлення анеуплоїдних ембріонів для тих батьків, які є хромосомно нормальні [9], хоча і цей метод тестування (ПГД за допомогою ЕКЗ) залишається дискусійним. Беручи до уваги, що ПГС раніше здійснювали з використанням флуоресцентної гібридизації, при якому оцінюються 5 і 14 пари хромосом, цей процес був удосконалений за допомогою

комбінації гібридизації з новою технологією мікрочіпів, з використанням одноступенчатого поліморфізму (SNP) або порівняльної геномної гібридизації, яка оцінює всі 23 пари хромосом [5].

У переліку можливих причин ЗА важливе місце посідає антифосфоліпідний синдром (АФС), який є імунологічною причиною ЗА у 15–20 % [6]. Діагноз повинен ґрунтуватися на обов'язкових 2-х позитивних тестах з мінімальною різницею в 12 тижнів – визначення вовчакового антикоагулянту або антифосфоліпідних антитіл класу G і/або M в середньому або високому титрах [6, 7]. У деяких пацієнтів усі 3 показники можуть бути позитивними.

Щодо встановлення діагнозу АФС важливою є наявність одного або більше епізодів артеріального, венозного тромбозу або тромбозу малих судин, який підтверджений доплерівським дослідженням або гістологічно, проте без наявності істотних ознак запалення в стінці судин. Також в анамнезі має бути одна (або більше) незрозуміла смерть морфологічно нормального плода в 10 тижнів вагітності або більше, або один чи більше випадків передчасних пологів морфологічно нормальним плодом до/або в 34 тижнів вагітності у зв'язку з важкою прееклампсією або тяжкою плацентарною дисфункцією, або, принаймні, 3 послідовних викидні до 10 тижнів вагітності при виключенні таких факторів ЗА, як генетичні, гормональні порушення та наявності анатомічних аномалій [8].

До лабораторних критеріїв АФС належить визначення антифосфоліпідних антитіл IgG та/або IgM у крові в середніх або високих титрах, вовчакового антикоагулянту в плазмі та визначення антитіл до анти-β2-глікопротеїну I класу G та/або M принаймні в 2 випадках вимірювання, з діапазоном не менше 12 тижнів. Для встановлення діагнозу АФС мають бути присутні, принаймні, 1 клінічний і 1 лабораторний критерій [8].

Скринінг спадкових тромбофілій включає дослідження антитромбіну III, фактора V Лейдена, протромбіну G20210A, протеїну C і протеїну S, а також поліморфізму MTHFR C677T. Через фізіологічні зміни в організмі вагітної визначення рівнів білків S і C повинно бути зроблено до настання вагітності. Robertson та співавт. у 2006 р. закликали до проведення більш великих епідеміологічних досліджень для того, щоб обґрунтувати доцільність проведення рутинного скринінгу на спадкові тромбофілії, однак єдиного погляду щодо впливу тромбофілій на розвиток ЗА і дотепер не існує.

В діагностиці маткових аномалій та у визначенні стану яєчників при встановленні синдрому склерополікістозних яєчників велике значення має трансвагінальне УЗД. В деяких випадках потрібне поєднання 3D УЗД органів малого таза, гістероскопії та лапароскопії.

Дискусія щодо ролі інфекцій і антитиреоїдних антитіл у розвитку ЗА ставить під сумнів необхідність скринінгу на них. Рутинне оцінювання антитиреоїдних антитіл, TORCH і скринінг на наявність бактеріального вагінозу не підтримуються існуючими керівництвами Королівського та Американського коледжів акушерства та гінекології щодо ведення ЗА [6].

Інші дослідження, такі, як HLA типування, NK (uNK/pNK), Th17, співвідношення цитокінів Th1/Th2, оцінка наявності в сироватці крові пацієнток ембріотоксинів, проведення спермограми, тести фрагментації ДНК, ангіогенні медіатори слід розглядати для проведення

лише в науково-орієнтованих клініках [4, 9]. Veaman та співавт. у 2005 р. висловили припущення, що збільшення тестування на генетичні порушення, тестування HLA-C лігандів, кількості NK клітин, цитотоксичності NK і співвідношення Th1/Th2 у пацієнтів ЗА необхідно, оскільки це може привести до з'ясування причин ЗА у більшому числі випадків. В огляді S. Daher та співавт. 2012 р. не було виявлено суттєвого зв'язку між ідіопатичним ЗА і генетичним поліморфізмом цитокінів, отже, автори не рекомендують включення аналізу на цитокіни і ангіогенні медіатори до рутинних досліджень при діагностиці ЗА. Отже, дискусія щодо реальних переваг зазначених діагностичних тестувань при ЗА триває.

Лікування ЗА можна поділити на лікування до вагітності та протягом вагітності. Коли терапія починається до вагітності, парі треба вичерпно роз'яснити про обстеження, котрі будуть проведені. Жінки із ЗА, як правило, дуже тривожні щодо результату наступної вагітності, тому належна психологічна підтримка має бути присутньою впродовж усього часу лікування.

При виявленні аномальних батьківських каріотипів протягом періоду скринінгу пара повинна бути направлена до клінічного генетика для детального консультування щодо результатів майбутніх вагітностей. Парі може бути запропоновано спробувати завагітніти природним шляхом ще раз. В будь-якому випадку її слід поінформувати про те, що існує 5–10 % ризик рецидиву при збалансованій транслокації і є вірогідна можливість у 50–70 % народити здорову дитину [10].

ПГД у програмі ЕКЗ має бути рекомендована в якості лікування збалансованої транслокації [6, 10], але пацієнти повинні бути інформовані про досить низьку частоту вагітності при ЕКЗ. ПГД у протоколі ЕКЗ у поєднанні з технологією мікрочіпів, переважно з використанням одноступенчатого поліморфізму або порівняльної геномної гібридизації, також може бути запропонована для пацієнтів, які мають нехромосомні аномалії.

Корекція виявлених анатомічних аномалій (вроджених чи набутих), включаючи гістероскопічні резекції перегородки матки, резекції субмукозних лейоміом і лікування внутрішньоматкових синехій, повинна бути зроблена перед спробою завагітніти. При гістероскопічній резекції перегородки матки надають перевагу використанню технології «холодних ножиць».

Пацієнтів, які мають декілька лейоміоматозних вузлів при розмірі матки більше 14 тижнів, треба лікувати, в тому числі і шляхом проведення консервативної міомектомії, перш ніж спробувати завагітніти ще раз. Проте ефективність резекції маткової перегородки остаточно ще не оцінено, хоча певні неконтрольовані дослідження показали позитивний вплив зазначеного методу [6, 7]. В обов'язковому порядку має здійснюватися хірургічна корекція травматичних ушкоджень шийки матки до настання подальших вагітностей [6, 10].

Ендокринні розлади, включаючи дисфункцію щитоподібної залози та цукрової діабет, повинні бути максимально кореговані перед плануванням наступних вагітностей. Згідно з рекомендаціями Американської асоціації репродуктивної медицини (2012), потрібне скринювання всіх жінок групи ризику до вагітності або на початку вагітності при наявності факторів ризику дисфункції щитоподібної залози.

Для лікування ЗА патологічним рівнем слід вважати перевищення рівня ТТГ більше 2,5 мМО/л. Якщо ТТГ від 2,0 до 10,0 мМО/л, то мінімальна початкова доза Т4 має складати 50 мкг на добу. Відповідно до сучасних уявлень, призначення Т3 не рекомендується. Доцільно проводити визначення рівня ТТГ кожні 4–6 тижнів з метою корегування дози Т4. Пацієнти, що приймали левотироксин до зачаття, мають збільшити дозу на 30 %, щоб задовольнити вимоги плода. Вже після пологів більшість жінок може повернутись до звичної для себе дози препарату [11].

Пацієнти з синдромом склерополікістозних яєчників повинні бути належним чином проліковані медикаментозно та/або хірургічно для досягнення регулярної овуляції, а в деяких випадках рекомендовані допоміжні репродуктивні технології.

Психологічна підтримка займає важливе місце серед різноманітних аспектів лікування ЗА. Вона має бути протягом всього терміну вагітності. Горе і відчуття втрати для цих пар може проявлятися в усіх аспектах особистого життя та роботи, а це, в свою чергу, може впливати і на успіх майбутньої вагітності. Деякі невеликі проспективні дослідження показали позитивний вплив на хворих з ЗА методу «Tender loving care», який включає психологічну підтримку з щотижневими медичними оглядами та УЗД [12].

Лікування АФС складається із комбінації гепарину та низьких доз аспірину, цей спосіб лікування ЗА допомагає запобігти викидню [6–9]. Проте і це лікування дотепер викликає наукові дискусії [6]. Огляд Cochrane 2005 р., який залучив 13 досліджень (849 пацієнток), мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень, у якому розглядається ефективність різних способів лікування, включаючи аспірин, стероїди, внутрішньовенне введення глобуліну і гепарину у жінок з ЗА, які мали АФС, встановили, що лише комбінація аспірину і нефракціонованого гепарину зменшила частоту викидня на 54 %.

Інший мета-аналіз 2010 р., проведений А. Makі із залученням 334 пацієнток з ЗА і АФС, показав 74 % частоту живонароджуваності в тих осіб, які приймали гепарин і аспірин, порівняно з 56 % частотою живонароджуваності у жінок, які отримували лише аспірин. Цей мета-аналіз підтвердив перевагу гепарину в поєднанні з аспірином, порівняно з монотерапією аспірином, в лікуванні ЗА, пов'язаного з АФС.

Дослідження L. S. Noble 2005 р. та M. D. Stephenson 2004 р. не виявили будь-яких істотних відмінностей у результаті вагітності при використанні комбінованої терапії з використанням нефракціонованого гепарину і низьких доз аспірину порівняно із застосуванням низькомолекулярних гепаринів і низьких доз аспірину у пацієнтів з ЗА, пов'язаного з АФС. Хоча, згідно з дослідженнями R. G. Farquharson 2002 р. та С. А. Laskin 2009 р., є сумніви про доцільність використання гепарину, однак існують і докази на користь ефективності використання гепарину, а саме нефракціонованого та низькомолекулярного гепарину в поєднанні з низькими дозами аспірину в лікуванні пацієнтів ЗА, що пов'язаний з АФС.

Лікування гепарином і низькими дозами аспірину слід починати як тільки тест на вагітність позитивний і продовжувати протягом вагітності, а також у післяпологовому періоді, однак з певними обмеженнями. Приймання низьких доз гепарину має бути припинено в терміні 35

тижнів через деякі несприятливі неонатальні наслідки при вживанні аспірину. Гепарин не слід призначати під час пологів і оперативних акушерських операцій через ризик виникнення кровотечі.

Використання кортикостероїдів при ЗА, пов'язаному з АФС, не має ефекту в порівнянні з гепарином у комбінації з низькими дозами аспірину [13]. Відомо, що низькомолекулярний гепарин має переваги перед нефракціонованим гепарином. Низькомолекулярний гепарин зазвичай вводять щодня, він асоціюється з меншим гепарин-індукованим ризиком розвитку тромбоцитопенії та меншим ризиком гепарин-індукованого остеопорозу.

Лікарі стикаються з серйозними проблемами при лікуванні жінок з ЗА, що пов'язаний з успадкованою тромбофілією, тому що немає переконливих доказів для того, щоб проводити ефективно лікування цих хворих аспірином та/або гепарином [6, 9]. Жінки з успадкованою тромбофілією мають підвищений ризик тромбоемболії, тому припускається, що аспірин та/або гепарин мають бути корисними при лікуванні таких хворих. Було зауважено у 2001 р. О. Ogueh та співавт., що зазначені лікарські засоби можуть поліпшити частоту живонародження у жінок, які в другому триместрі мали викидень, пов'язаний з успадкованою тромбофілією.

Дослідження О. Ogueh 2001 р., Н. Сагп 2003 р., В. Brenner 2005 р. показали, що гепарин може покращити рівень живонародження у жінок зі спадковою тромбофілією. В більш пізньому дослідженні Viser та співавт. 2010 р. було виявлено, що немає жодних істотних відмінностей у частоті живонародження у жінок із ЗА і успадкованою тромбофілією, які отримували комбінацію аспірину та низькомолекулярного гепарину або тільки аспірин.

Мета-аналіз 4 рандомізованих контрольованих досліджень, проведений А. J. Drakeley у 2003 р., показав, що профілактичний серкляж не зменшує ризик викидня або передчасних пологів у жінок з підвищеним ризиком таких захворювань через функціональну неспроможність шийки матки. Інший мета-аналіз 4 рандомізованих контрольованих досліджень, проведений V. Berghella у 2005 р., що включав пацієнток з укороченою шийкою <25 мм за даними трансвагінального УЗД і наявністю в анамнезі у другому триместрі викидня, показав, що серкляж може знизити в другому триместрі частоту викиднів і зменшити частоту передчасних пологів. Отже, ефективність використання даного методу викликає певні сумніви.

Відомо, що прогестерон відіграє вкрай важливу роль у забезпеченні репродуктивної функції жінки, регуляції менструального циклу, імплантації зиготи, розвитку матки, забезпеченні маткового спокою протягом вагітності та попередженні передчасного дозрівання шийки матки [14]. Проте Р. Goldstein ще у 1989 р. та М. J. Keirse у 1990 р. зазначили, що прогестеронова терапія не є основною в запобіганні викидням. Отже, незважаючи на те, що прогестерон ідентифікований як важливий гормон для імплантації і підтримки вагітності [7], існує дискусія про його роль у підтримці ранньої вагітності, у профілактиці та/або зменшенні частоти виникнення викидня в першому триместрі.

Як відомо, прогестерон має імунomodуючу дію в індукції захисту вагітності шляхом переходу від відповіді прозапальних цитотоксичних Th1 цитокінів до більш сприятливих протизапальних і менш цитотоксичних Th2

цитокинів, що стимулює прогресування вагітності [15]. Цей зсув також сприяє зміні якісного складу NK клітин зі зменшенням кількості клітин периферичних натуральних кілерів, що пов'язано зі зменшенням цитотоксичної активності і продовженням вагітності.

Хоча Кокранівський мета-аналіз 2008 р., проведений D. Naas, не підтвердив будь-яку позитивну роль прогестерону в розвитку самовільного викидня, подальший аналіз, проведений авторами даного огляду, показав, що прогестеронова терапія позитивно впливає на зниження частоти викидня у пацієнтів з ЗА порівняно з плацебо або відсутністю лікування. Використання дидрогестерону не тільки пов'язано з продовженням вагітності у жінок із загрозою абортів, але також значною мірою пов'язано з більшим рівнем живонародження і зниженням частоти викиднів у пацієнтів із ЗА [16].

Питання використання знань поліморфізму гена рецептора прогестерону з метою фармакотерапії є одним із найперспективніших. A. Tracy et al. у 2011 р. поставили за мету визначити, чи існують відмінності у результатах застосування 17 - альфа гідроксипрогестерону капроату з метою попередження повторних передчасних пологів залежно від поліморфізму гена рецептора прогестерону. Здійснювався вторинний порівняльний аналіз між 17 - альфа гідроксипрогестерону капроатом та плацебо задля попередження повторних передчасних пологів. Досліджувалося 20 SNPs гена рецептора прогестерону. Для оцінки зв'язку між поліморфізмом гена рецептора прогестерону та результатами використання лікарського засобу з метою попередження повторних передчасних пологів був використаний логістичний регресійний аналіз. У підсумках дослідження зазначено, що ефективність при використанні 17 - альфа гідроксипрогестерону капроату з метою попередження повторних передчасних пологів може залежати від поліморфізму гена рецептора прогестерону.

Кокранівський систематичний огляд 2006 р., проведений T. Porter, показав, що імунізація клітинами майбутнього батька, лімфоцитами майбутнього батька, сторонніми лейкоцитами донорів, введення внутрішньовенних імуноглобулінів у жінок з нез'ясовним ЗА не приводить до позитивного ефекту порівняно з плацебо.

Рандомізоване багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження M. Stephenson 2010 р. не виявило ніякої користі лікування внутрішньовенним імуноглобуліном (IVIg) у хворих з ідіопатичним ЗА. Систематичний огляд Ata B. та співавт. 2011 р. свідчить про відсутність позитивного ефекту IVIg при лікуванні ідіопатичних ЗА. Проте в попередньому дослідженні O. Christiansen та співавт. 2002 р. продемонстровано кращий результат вагітності для пацієнтів з вторинним ЗА, яких лікували IVIg (58 % в основній групі порівняно з 24 % живонародження у групі плацебо,  $p < 0,02$ ). Мета-аналіз 8 рандомізованих контрольованих досліджень 2006 р., проведений R. Perricone, також підтвердив позитивне значення використання IVIg при ідіопатичному ЗА. Внутрішньовенне введення імуноглобуліну, як повідомляється, має позитивний вплив на низхідне регулювання підвищення кількості натуральних кілерів у пацієнтів з ЗА, тим самим сприяючи успішному завершенню вагітності у таких хворих [17]. В цілому ж ефективність даного методу лікування залишається сумнівною.

В огляді C. Coulam 2012 р. [17] зроблено висновок, що імуноглобулін ефективно знижує цитотоксичність NK і підвищує рівень живонародження у жінок, які мають ЗА та підвищену активність NK. Обговорюються аспекти, що пов'язані з використанням IVIg при ідіопатичному ЗА, включаючи стандартизацію режиму дозування, частоту введення IVIg, тривалість терапії, вартість і можливі побічні ефекти у пацієнтів, які отримують IVIg. Незважаючи на неоднозначність використання IVIg при ідіопатичному та імунному ЗА, більшість лікарів вважає за доцільне пропонувати їх у крайньому випадку. Деякі дослідження показують, що імуноглобуліни не мають переваг у лікуванні ЗА в загальній кількості пацієнтів, однак при цьому погоджуються, що вони можуть бути ефективними для пацієнтів із вторинним ЗА.

Таким чином, медико-соціальна значущість проблеми діагностики та лікування ЗА дотепер залишається вкрай високою. Існує потреба в проведенні рандомізованих подвійних сліпих багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень для того, щоб на їх основі створити наукову доказову базу, розробити та впровадити в практику сучасні ефективні стратегії етіопатологічного лікування ЗА.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Квіташвілі О. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік / О. Квіташвілі. – К. : ДУ «УІСД МОЗ України», 2015. – 460 с.
2. Practice Committee Opinion of the American Society of Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion // *Fertil Steril.* – 2012. – № 98. – P. 1103–1111.
3. McNamee K. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update / K. McNamee, F. Dawood // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2015. – № 24. – P. 229–234.
4. Diejomaoh M. Recurrent spontaneous miscarriage is still a

challenging diagnostic and therapeutic quagmire / M. Diejomaoh // *Med Princ Pract.* – 2015. – № 24. – P. 38–55.

5. Brezina P. The evolving role of genetics in reproductive medicine / P. Brezina, W. Kearns // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2014. – № 41. – P. 41–55.

6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-Trimester and Second-Trimester Miscarriages. Green-Top 22 Guideline // RCOG Press. – 2011. – № 17.

7. Duckitt K. Recurrent miscarriage / K. Duckitt, A. Qureshi // *Clin Evid.* – 2011. – № 2. – P. 1409.

8. Miyakis S. International consensus statement on an

update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M. Lockshin // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – № 4. – P. 295–306.

9. Larsen E. New insights into mechanisms behind miscarriage / E. Larsen, O. Christiansen // *BMC Med.* – 2013. – № 11. – P. 154.

10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage. Guideline // RCOG Press. – 2003. – № 17.

11. Ansari A. Recurrent pregnancy loss. An update / A. Ansari, B. Kirkpatrick // *J Reprod Med.* – 1998. – № 43. – P. 806–814.

12. Lachmi-Epstein A. Psychological and mental aspects and 'tender loving care' among women with recurrent pregnancy losses / A. Lachmi-Epstein, M. Mazor // *Harefuah.* – 2012. – № 151. – P. 633–637.

13. Empson M. Prevention of recurrent miscarriage for

women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant / M. Empson, M. Lassere // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005.

14. Манухин И. Б. Гинекологическая эндокринология / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.

15. Raghupathy R. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery / R. Raghupathy, E. Al-Muttawa // *J. Reprod. Med.* – 2009. – № 80. – P. 91–99.

16. El-Zibdeh M. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion / M. El-Zibdeh // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2005. – № 97. – P. 431–434.

17. Coulam C. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? / C. Coulam, B. Acacia // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2012. – № 67. – P. 296–303.

Отримано 12.04.16