

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2786-6009

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

UKRAINIAN JOURNAL HEALTH OF WOMAN

5(168)/2023



КИЇВ 2023

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній
ME
МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498)08)80
+3 097 110)34)20
pediatr@medexpert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

«Український
журнал
Перинатологія
і педіатрія»



«Український
журнал
Здоров'я
жінки»



«Сучасна педіатрія.
Україна»



«Хірургія
дитячого віку.
Україна»



Всі журнали включені у Перелік наукових фахових видань України (категорії А та Б), у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ»

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Д.О. БАХТІЯРОВА

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науко-вопровадничий журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Говсєєв Дмитро Олександрович, лікар акушер-гінеколог, директор КНП «Перинатальний центр міста Києва», завідувач кафедри акушерства і гінекології №1, НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор, м. Київ, Україна

ЗАСТУПНИКИ

Кучин Юрій Леонідович, ректор НМУ імені О.О. Богомольця, професор кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, член-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор, м. Київ, Україна

Моїсєєнко Раїса Олександрівна, проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи НУОЗ України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор, м. Київ, Україна

НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

Верголяс Маяя Розметівна, доктор біол. наук, професор, Радник директора з наукових питань навчально-наукового інституту «Європейська медична школа», Міжнародний європейський університет, м. Київ, Україна

ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР

Марушко Ростислав Володимирович, д.мед.н., зав. наукового відділення медико-інформаційних технологій у педіатрії, акушерстві та гінекології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Бенюк В.О. (м. Київ, Україна)
Берестовий О.О. (м. Київ, Україна)
Бітман Г. (Бней-Брак, Ізраїль)
Ботчорішвілі Р. (Клермон-Ферран, Франція)
Брехман Г.Й. (Хайфа, Ізраїль)
Булавінова К. (м. Київ, Україна)
Венцівська І.Б. (м. Київ, Україна)
Гладчук І.З. (м. Одеса, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Голяновський О.В. (м. Київ, Україна)
Горбунова О.В. (м. Київ, Україна)
Жук С.І. (м. Київ, Україна)
Іванюта С.О. (м. Київ, Україна)
Корнацька А.Г. (м. Київ, Україна)
Ліві П. (Флоренція, Італія)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Медведев М.В. (м. Дніпро, Україна)

Наконечна А.А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Подольський В.В. (м. Київ, Україна)
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)
Романенко Т.Г. (м. Київ, Україна)
Ромащенко О.В. (м. Київ, Україна)
Рожковська Н.М. (м. Одеса, Україна)
Скрипченко Н.Я. (м. Київ, Україна)
Соловійов О.І. (м. Київ, Україна)
Суханова А.А. (м. Київ, Україна)
Ткаченко Р.О. (м. Київ, Україна)
Туманова Л.Є. (м. Київ, Україна)
Хусаїн Ш. (Лондон, Великобританія)
Юзько О.М. (м. Чернівці, Україна)
Яроцький М.Є. (м. Київ, Україна)

ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ: Бахтіярова Дана Олегівна

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ РЕДАКТОР: Шейко Ірина Олександрівна

ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН: Щербатих Володимир Станіславович

Наказами МОН України від 15.10.2019 р. №1301 та від 6.06.2022 №530 (Додаток 4) журнал «Український журнал Здоров'я жінки» включено до **категорії Б** Переліку наукових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових фахових ступенів доктора і кандидата наук

«Український журнал Здоров'я жінки» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), «Джерело».

Видавець

ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ
МЕД ЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 25059-14999 ПР від 28.12.2021 р.

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — 6 номерів на рік

Рекомендовано вченою радою

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства

і гінекології імені академіка

О.М. Лук'янової НАМН України»

Протокол № 13 від 25.10.2023

Підписано до друку 20.11.2023 р.

Наклад — 3000 примірників

«Український журнал Здоров'я жінки»

реферується Інститутом проблем

реєстрації інформації НАН України

Статтям журналу «Український журнал

Здоров'я жінки» надається DOI

Адреса для листування:

ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ
МЕДЕКСПЕРТ»,

Журнал «Український журнал

Здоров'я жінки»

вул. Акад. Філатова, 1/22, оф. 1,

м. Київ-042, Україна, 04042

E-mail: pediatr@med-expert.com.ua;

seminar@med-expert.com.ua

http://medexpert.com.ua/

Формат 60x90/8. Папір офсетний.

Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95

Зам. № 28.09/01 від 28.09.2023

Видруковано у друкарні

«Аврора-принт»,

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

вул. Причальна, 5, м. Київ,

тел. (044) 550-52-44

Усі статті рецензовані. Цілковите

або часткове копіювання у будь-який

спосіб матеріалів, опублікованих

у цьому виданні, допускається лише

з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних

матеріалів несе рекламодавець

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства

і гінекології імені академіка

О.М. Лук'янової НАМН України», 2023

©Національний медичний університет

імені О.О. Богомольця, 2023

©Бахтіярова Д.О., 2023

Київ 2023

STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
NAMED AFTER ACADEMICIAN O. LUKYANOVA OF THE NAMS OF UKRAINE»

BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

D.O. BAKHTIYAROVA

UKRAINIAN JOURNAL
«HEALTH OF WOMAN»

Scientific and Practical journal

EDITOR-IN-CHIEF

Govsiev Dmytro, Director of Medical Officer of The Kyiv Perinatal Center, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of Bogomolets National Medical University, Doctor of Medical Science, Professor, Kyiv, Ukraine

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Kuchyn Iurii, Rector of Bogomolets National Medical University, Professor of the Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care of Institute of Postgraduate education of Bogomolets National Medical University, Corresponding Member the NAMS of Ukraine, Doctor of Medical Science, Professor, Kyiv, Ukraine

Moiseenko Raisa, Deputy Rector of the Shupyk National University of Health of Ukraine, Doctor of Medical Science, Professor, Kyiv, Ukraine

SCIENTIFIC EDITOR

Vergolyas Maya, Doctor of Biological Sciences, Professor, Adviser to the Director on Scientific Affairs Educational and Scientific institute «European Medical School», International European University, Kyiv, Ukraine

ACADEMIC SECRETARY

Marushko Roctislav, Doctor of medical sciences, Head of the department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Publisher

GROUP OF COMPANIES

MED EXPERT, LLC

Certificate of State Registration

KB 25059-14999 IIP from 28.12.2021

Published since 1999 y.

Publishing frequency – 6 Times/Year

Recommended by the Academic Council
SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology named after academician
O. Lukyanova of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine»
Protocol No. 13, 25.10.2023

Passed for printing 20.11.2023

Circulation: 3000

The «Ukrainian journal «Health of woman»
abstracted by the Institute of Information
Recording Problems of Ukraine

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES

MED EXPERT, LLC,

«Ukrainian journal «Health of woman»,
Acad. Phylatov, 1/22, of. 1, Kyiv, Ukraine, 04042.

Email: pediatr@med-expert.com.ua;

seminar@med-expert.com.ua

<http://medexpert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13,95.

Ord. No. 28.09/01, 28.09.2023

Printed in the «Aurora-print» printing

house, 5, Prichalnaya Str., Kyiv,

tel. (044) 550-52-44

Certificate A00 No. 777897, 06.07.2009.

All articles reviewed. Total or partial copy
of materials published in this publication
at any way is available only by the letter of
permission of the journal staff. Advertiser is
responsible for the content of advertising
materials.

©SI «Institute of Pediatrics,
Obstetrics and Gynecology named after
academician O. Lukyanova of the NAMS
of Ukraine», 2023

©Bogomolets National
Medical University, 2023

©Bakhtiarova Dana Olegivna, 2023

EDITORIAL BOARD:

Beniuk Vasyl (Kyiv, Ukraine)
Berestoviy Oleg (Kyiv, Ukraine)
Bitman Gennady (Bnei Brak, Israel)
Botchorishvili Revaz
(Clermont-Ferrand, France)
Brekhman Gregory (Haifa, Israel)
Bulavinova Kateryna (Kyiv, Ukraine)
Ventskivska Iryna (Kyiv, Ukraine)
Hladchuk Igor (Odessa, Ukraine)
Gnatko Olena (Kyiv, Ukraine)
Golyanovskiy Oleg (Kyiv, Ukraine)
Gorbuonova Olha (Kyiv, Ukraine)
Zhuk Svitlana (Kyiv, Ukraine)
Ivaniuta Serhii (Kyiv, Ukraine)
Alla Kornatska (Kyiv, Ukraine)
Livi Paola (Florence, Italy)
Markin Leonid (Lviv, Ukraine)

Medvedev Mykhailo (Dnipro, Ukraine)
Nakonechna Alla (Liverpool, Great Britain)
Podolskiy Volodymyr (Kyiv, Ukraine)
Potapov Valentyn (Dnipro, Ukraine)
Romanenko Tamara (Kyiv, Ukraine)
Romashchenko Oksana (Kyiv, Ukraine)
Rozhkovska Natalia (Odessa, Ukraine)
Skrypchenko Nataliia (Kyiv, Ukraine)
Soloviov Oleksiy (Kyiv, Ukraine)
Sukhanova Auryka (Kyiv, Ukraine)
Tkachenko Ruslan (Kyiv, Ukraine)
Tumanova Larisa (Kyiv, Ukraine)
Husain Shahid (London, UK Grate Britain)
Yuzko Olexandr (Chernivtsi, Ukraine)
Yarotskiy Mykola (Kyiv, Ukraine)

PROJECT DIRECTOR Bakhtiarova Dana

EXECUTIVE EDITOR Sheiko Irina

LAYOUT AND DESIGN Shcherbatykh Vlododymyr

By the orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1301,
October 15, 2019 and No. 530 (Appendix 4), June 08, 2022 the journal
«Ukrainian journal Health of woman» is included in the List of specialized scientific editions
of Ukraine in the field of medical sciences, **category B**.

«Ukrainian journal Health of woman» was indexed and/or presented in:

WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific
Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library),
Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

Kyiv 2023

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL «HEALTH OF WOMAN»

Scientific and Practical journal

5(168)/2023

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бенюк В.О., Вигівська Л.М.
Визначення особливостей перебігу вагітності та пологів, стану плода і новонародженого у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій (дані ретроспективного аналізу) (українською)

Бойчук О.Г., Головчак І.С.
Фактори ризику неефективності програм допоміжних репродуктивних технологій після перенесеного жінкою захворювання на COVID-19 (англійською)

Карлова О.О., Блалі Ф.Е.
Ендокринна і гінекологічна захворюваність у жінок із непліддям та посттравматичним стресовим розладом (українською)

Лоншакова М.С., Суслікова Л.В., Сербенюк А.В.
Ефективність елімінаційної дієти в поліпшенні показників якості життя жінок фертильного віку із симптомним аденоміозом (українською)

Середа К.В.
Стан локального цервікального імунітету в жінок із непліддям (українською)

ОГЛЯДИ

Поладич І.В., Костенко О.Ю.
Роль вітаміну D в генезі звичних репродуктивних втрат (українською)

Нагорнюк В.Т.
Вплив перенесених паразитарних інфекцій під час вагітності на імунну систему плода (огляд літератури) (українською)

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

*Regan Lesley, Rai Rajendra,
Saravelos Sotirios, Li Tin-Chiu*
Повторюваний викидень (англійською)

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

4 *Beniuk V.O., Vygivska L.M.*
Determination of the features of the course of pregnancy and childbirth, the condition of the fetus and newborn in pregnant women after the application of assisted reproductive technologies (data from a retrospective analysis) (in Ukrainian)

8 *Boichuk O.G., Golovchak I.S.*
Risk factors for the ineffectiveness of assisted reproductive technology programs after a woman's illness with COVID-19 (in English)

14 *Karlova O.O., Blali F.E.*
Endocrine and gynecological morbidity in women with infertility and post-traumatic stress disorder (in Ukrainian)

21 *Lonshakova M.S., Suslikova L.V., Serbenyuk A.V.*
The effectiveness of the elimination diet in improving quality of life indicators in the childbearing age women with symptomatic adenomyosis (in Ukrainian)

28 *Sereda K.V.*
State of local cervical immunity in women with infertility (in Ukrainian)

REVIEWS

34 *Poladich I.V., Kostenko O.Yu.*
Role of vitamin D in the genesis of recurrent reproductive loss (in Ukrainian)

42 *Nagornyuk V.T.*
The influence of transmitted parasitic infections during pregnancy on fetal immunity system (literature review) (in Ukrainian)

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

47 *Regan Lesley, Rai Rajendra,
Saravelos Sotirios, Li Tin-Chiu*
Recurrent Miscarriage (in English)

УДК 618-7:618.2-079.7:618.3-06

В.О. Бенюк, Л.М. Вигівська
Визначення особливостей перебігу вагітності та пологів, стану плода і новонародженого у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій (дані ретроспективного аналізу)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 5(168): 4-7; doi 10.15574/HW.2023.168.4

For citation: Beniuk VO, Vygivska LM. (2023). Determination of the features of the course of pregnancy and childbirth, the condition of the fetus and newborn in pregnant women after the application of assisted reproductive technologies (data from a retrospective analysis). Ukrainian Journal Health of Woman. 5(168): 4-7; doi 10.15574/HW.2023.168.4.

Стрімке зростання кількості неплідних пар зумовлює розвиток допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Серед найпоширеніших форм непліддя виділяють трубно-перитонеальне, ендокринне та спричинене чоловічим фактором, а профілактика ускладнень вагітності, що виникла в результаті лікувальних циклів ДРТ, стає однією з основних завдань практикуючих клініцистів.

Мета — визначити особливості перебігу вагітності і пологів; оцінити стан плода і новонародженого у вагітних після застосування ДРТ для поліпшення перинатальних наслідків вагітності і пологів.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 334 історій вагітності й пологів у жінок, а також медичних карт новонароджених від жінок за останні п'ять років. Сформовано дві групи: групу ДРТ — 221 історія вагітності і пологів; групу спонтанної вагітності — 113 історій вагітності і пологів.

Результати. У структурі обстежених достовірно переважали вагітні віком від 35 років і вагітні у пізньому репродуктивному віці. Основною характеристикою жінок після застосування ДРТ було достовірне переважання соматичної та гінекологічної патології. У структурі ускладнень вагітності в жінок після застосування ДРТ переважали загрозливі пізні самовільні викидні, істміко-цервікальна недостатність і вагініт, а в структурі ускладнень пологів — аномалії пологової діяльності та передчасний розрив плодових оболонок. Серед новонароджених від жінок групи ДРТ перинатальна смертність становила 18,0%.

Висновки. Виявлені особливості соматичного й гінекологічного анамнезів, а також аспекти перебігу вагітності та пологів і стану новонароджених у жінок після застосування ДРТ є підставою для поглибленого обстеження цієї категорії вагітних для удосконалення підходів до прогнозування, діагностики та оптимізації профілактичних заходів, а також для поліпшення перинатальних наслідків вагітності і пологів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, допоміжні репродуктивні технології, стан плода, стан новонародженого, ускладнення вагітності, жінки.

Determination of the features of the course of pregnancy and childbirth, the condition of the fetus and newborn in pregnant women after the application of assisted reproductive technologies (data from a retrospective analysis)

V.O. Beniuk, L.M. Vygivska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The rapid growth in the number of infertile couples leads to the development of assisted reproductive technologies (ART). Among the most common forms of infertility are tubo-peritoneal, endocrine, and caused by the male factor, and prevention of pregnancy complications caused by ART treatment cycles becomes one of the main tasks of practicing clinicians.

Purpose — to determine the features of the course of pregnancy and childbirth; to assess the condition of the fetus and newborn in pregnant women after the application of ART to improve the perinatal outcomes of pregnancy and childbirth.

Materials and methods. A retrospective clinical and statistical analysis of 334 histories of pregnancy and childbirth of women, as well as medical records of newborns from women, was conducted over the past five years, which formed the ART group — 221 history of pregnancy and childbirth, and the group of spontaneous pregnancy — 113 history of pregnancy and childbirth.

Results. The structure of the subjects was statistically significant dominated by pregnant women over the age of 35 years and pregnant women in late reproductive age. The main characteristics of women after the ART application were a statistically significant predominance of somatic and gynecological pathology. The structure of pregnancy complications in women after ART application was dominated by threatening late spontaneous miscarriages, isthmic-cervical insufficiency and vaginitis, and in the structure of labor complications — anomalies of labor activity and premature rupture of fetal membranes. Among newborns from women in the ART group, perinatal mortality was 18.0%.

Conclusions. The revealed features of somatic and gynecological anamnesis, as well as aspects of the course of pregnancy and childbirth and the condition of newborns in women after ART application are the basis for an in-depth examination of this category of pregnant women in order to improve approaches to predicting, diagnosing and optimizing preventive measures, as well as to improve the perinatal consequences of pregnancy and childbirth.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: assisted reproductive technologies, fetal condition, pregnancy, pregnancy complications, newborn's condition.

Вступ

Останні десятиріччя характеризуються стрімким збільшенням кількості неплідних пар в Україні, кількість яких, за даними різних авторів, становить від 20% до 30%.

Одними з найпоширеніших форм неплідності є трубно-перитонеальне — обумовлене патологією прохідності маткових труб, ендокринне — пов'язане з порушенням діяльності системи залоз внутрішньої секреції, а також непліддя, пов'язане з чоловічим фактором [2,3,5,6,9].

Значне поширення неплідності обумовлює стрімкий розвиток допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), утім, незважаючи на суттєві успіхи репродуктивної медицини, питання діагностики та лікування різних форм непліддя залишається актуальним і сьогодні [1,7,8].

Профілактика ускладнень вагітності в жінок після застосування лікувальних циклів ДРТ є однією з найбільш пріоритетних завдань для сучасного акушерства, що пов'язано як із високою частотою та значним поширенням непліддя, за якого неефективні стандартні методи лікування, так і зі значними психологічними й матеріальними витратами для отримання вагітності [2,3,5,8,9].

Ускладнення бажаної вагітності, яка виникла після застосування ДРТ, мають вкрай негативний вплив на показники перинатальної захворюваності та смертності [2,4,7,8]. Водночас на сьогодні в Україні відсутній єдиний підхід щодо ведення жінок, вагітність яких настала в результаті ДРТ, що й обумовило напрям цієї роботи.

Мета дослідження – визначити особливості перебігу вагітності і пологів; оцінити стан плода і новонародженого у вагітних після застосування ДРТ для поліпшення перинатальних наслідків вагітності і пологів.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 334 історій вагітності й пологів жінок, а також медичних карт новонароджених від жінок, які перебували на лікуванні й розродженні у відділенні патології вагітності та екстрагенітальної патології та у фізіологічному акушерському відділенні КНП «Київський міський пологовий будинок № 3» за останні п'ять років. Сформовано дві групи: групу ДРТ – 221 історія вагітності і пологів; групу СВ (спонтанна вагітність) – 113 історій вагітності і пологів.

Дослідження виконано без підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та з урахуванням існуючих біоетичних норм і наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів. Дослідження узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біоетики при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік вагітних групи ДРТ становив $33,4 \pm 1,6$ року (у групі СВ – $28,1 \pm 1,7$ року), не маючи вірогідних відмінностей, $p > 0,05$.

Під час оцінювання соматичного анамнезу встановлено, що лише 72 (32,6%) жінки групи ДРТ вважали себе соматично здоровими. Цей показник у групі СВ виявився достовірно вищим – 66 (58,4%) жінок ($p < 0,05$). У групі ДРТ достовірно переважали захворювання сечовивідних шляхів (у 42 (28,2%) жінок; у групі СВ – у 7 (14,9%) жінок; $p < 0,05$) та захворювання шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи (у 31 (20,88%) жінки; у групі СВ – у 5 (10,6%) жінок; $p < 0,05$).

Середній вік менархе становив $13,2 \pm 1,8$ року. Нерегулярний менструальний цикл напередодні циклів ДРТ відмічався в 61 (27,6%) жінки групи ДРТ.

Гінекологічно здоровими вважали себе лише 14 (6,3%) вагітних групи ДРТ, тоді як серед вагітних групи СВ кількість гінекологічно здорових жінок виявилася достовірно вищою – 49 (43,3%) жінок ($p < 0,05$). У структурі гінекологічної захворюваності серед вагітних групи ДРТ переважали запальні захворювання жіночих статевих органів (у 99 (47,8%) жінок; у групі СВ – у 15 (23,4%) жінок; $p < 0,05$), захворювання шийки матки (у 106 (51,2%) жінок; у групі СВ – у 13 (20,3%) жінок; $p < 0,05$), полікістоз яєчників (у 111 (53,6%) жінок; у групі СВ – у 4 (6,3%) жінок; $p < 0,05$), інфекції, що передаються статевим шляхом (у 84 (40,6%) жінок; у групі СВ – у 10 (15,6%) жінок; $p < 0,05$). Майже в кожній третій вагітній групі ДРТ виявлялися гіперпластичні процеси ендометрія (у 68 (32,9%) жінок; у групі СВ – у 4 (6,3%) жінок; $p < 0,05$) і генітальний ендометріоз (у 69 (33,3%) жінок; у групі СВ – у 2 (3,1%) жінок; $p < 0,05$).

Під час аналізу результатів обстеження біоценозу статевих шляхів у більшості жінок групи ДРТ (у 129 (58,4%) жінок; у групі СВ – у 15 (13,3%) жінок; $p < 0,05$) встановлено наявність кількох збудників, що стали причиною запальних захворювань піхви та шийки матки. Водночас серед вагітних групи СВ частіше виявлялися асоціації епідермального стрептококу в поєднанні з грибами роду *Candida*.

За результатами дослідження паритету встановлено, що 84 (38,0%) жінки групи ДРТ і 82 (72,6%) жінки групи СВ не народжували ($p < 0,05$). Серед вагітних групи ДРТ перша вагітність встановлювалась у 20 (23,8%) жінок (у групі СВ – у 46 (56,1%) жінок; $p < 0,05$). Достовірна більшість жінок групи ДРТ мала пологи в анамнезі (137 (62,0%) жінок; у гру-

пі СВ – 31 (27,4%) жінки; $p < 0,05$). Майже кожна третя вагітна групи ДРТ, яка вже народжувала, мала в анамнезі передчасні пологи (47 (34,3%) жінок; у групі СВ – 3 (9,1%) жінки; $p < 0,05$).

Для жінок групи СВ, які народжували повторно, виявився характерним оптимальний чотирирічний інтергенетичний інтервал. Водночас у кожній четвертій жінки групи ДРТ відзначалося збільшення інтергенетичного інтервалу за рахунок штучних (у 27 (28,1%) жінок; у групі СВ – у 9 (50,0%) жінок; $p < 0,05$) і самовільних абортів (у 40 (41,6%) жінок; у групі СВ – у 6 (33,3%) жінок; $p < 0,05$), завмерлої вагітності (у 21 (21,9%) жінки; у групі СВ – у 7 (38,9%) жінок; $p < 0,05$) та звичного невиношування вагітності (у 39 (40,6%) жінок; у групі СВ – у 4 (22,2%) жінок; $p < 0,05$).

За результатами дослідження перебігу вагітності встановлено, що в жінок групи ДРТ її перебіг достовірно частіше ускладнювався загрозливим пізнім самовільним викиднем (у 49 (22,2%) жінок; у групі СВ – в 11 (9,7%) жінок; $p < 0,05$), хибними переймами (у 68 (30,7%) жінок; у групі СВ – у 16 (14,2%) жінок; $p < 0,05$), істміко-цервікальною недостатністю (у 58 (26,2%) жінок; у групі СВ – у 13 (11,5%) жінок) і вагінітом (у 96 (43,4%) жінок; у групі СВ – у 10 (8,8%) жінок; $p < 0,05$).

У 100% жінок групи СВ відбулися термінові пологи. У 34 (15,4%) жінок групи ДРТ відбулися передчасні пологи: екстремально ранні передчасні пологи – у 10 (29,4%) жінок, ранні передчасні пологи – у 15 (44,1%) жінок, у терміні вагітності 34–36 тижнів і 6 днів – у 9 (26,5%) жінок.

У майже кожній другій вагітній групі ДРТ пологи набули фізіологічного перебігу (у 103 (46,6%) жінок), що достовірно відрізнялося від показника жінок групи СВ (у 93 (82,3%) жінок; $p < 0,05$). У жінок групи ДРТ перебіг пологів частіше ускладнювався та набував патологічного перебігу, що виявилось підставою для проведення кесаревого розтину в 58 (49,1%) жінок (у групі СВ – у 6 (30,0%) жінок; $p < 0,05$).

У структурі ускладнень пологів у вагітних групи ДРТ достовірно переважали: дистрес плода (у 22 (18,6%) жінок; у групі СВ – в 1 (5,0%) жінки; $p < 0,05$), передчасний розрив плідних оболонок (у 46 (38,9%) жінок; у групі СВ – у 2 (10,0%) жінок; $p < 0,05$), аномалії пологової діяльності (у 37 (31,4%) жінок; у групі СВ – у 3 (15,0%) жінок; $p < 0,05$), епізіо-/перинеотомія (у 29 (24,6%) жінок; у групі СВ – у 2 (10,0%) жінок; $p < 0,05$).

Усього жінки групи ДРТ народили 221 новонародженого – 106 хлопчиків і 115 дівчаток, з яких 217 (98,1%) живими і 4 (1,9%) мертвими (антенатальна асфіксія плода зумовлена гнійно-деструктивними змінами в плаценті – один випадок, інтранатальна загибель глибоко недоношеного плода – один випадок, гострий дистрес плода при передчасному відшаруванні нормально розташованої плаценти – два випадки). Отже, перинатальна смертність становила 18,0%.

Серед живих новонароджених групи ДРТ у стані асфіксії тяжкого ступеня народилося 38 (17,5%) немовлят, що вірогідно перевищувало показник жінок групи СВ – 5 (4,4%) дітей ($p < 0,05$). З оцінкою шкали Апгар 8–10 балів народилося 118 (54,4%) новонароджених (у групі СВ – у 69 (61,1%) дітей).

Середня маса доношених новонароджених групи ДРТ становила $3200,0 \pm 60,0$ г, у групі СВ – $3500,0 \pm 100,0$ г. Особливістю доношених новонароджених групи ДРТ виявилось достовірне переважання кількості новонароджених із низькою масою при народженні (група ДРТ – 26,2%, група СВ – 7,1%; $p < 0,05$).

Достовірна більшість ($n=110$; 97,7%) новонароджених від жінок групи СВ народилися здоровими (у групі ДРТ – 128 (59,3%) дітей; $p < 0,05$). У структурі перинатальної захворюваності новонароджених групи ДРТ переважали гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС – 45 (35,2%), пренатальна гіпотрофія – 18 (14,1%), внутрішньоутробне інфікування новонародженого – 33 (25,8%), а поєднана патологія неонатального періоду відмічалася в 32 (25,0%) новонароджених.

Висновки

Отже, у структурі обстежених вірогідно переважали вагітні віком від 35 років і вагітні в пізньому репродуктивному віці. Основною характеристикою жінок після застосування ДРТ виявилось вірогідне переважання соматичної та гінекологічної патології. У структурі ускладнень вагітності в жінок після застосування ДРТ переважали загрозливі пізні самовільні викидні, істміко-цервікальна недостатність і вагініт, а в структурі ускладнень пологів – аномалія пологової діяльності та передчасний розрив плодових оболонок. Серед новонароджених від жінок групи ДРТ перинатальна смертність становила 18,0%.

Перспективи подальшого дослідження. Виявлені особливості соматичного та гінекологіч-

ного анамнезів, а також аспекти перебігу вагітності та пологів і стану новонароджених у жінок після ДРТ є підставою для поглибленого обстеження цієї категорії вагітних для удосконалення підходів до прогнозування, діагностики

та оптимізації профілактичних заходів, а також для поліпшення перинатальних наслідків вагітності і пологів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Alain S. (2013). Screening for CMV: fertility, prenatally, postnatally. Abstracts of the 29th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 7–10 July 2013, London, United Kingdom. Human Reproduction. 28: 58.
2. Avramenko N, Semenenko I, Sjeryh K. (2019). Features of postgraduate education of family doctors on family planning and infertile marriage. Young scientist. 10 (74): 402–405. [Авраменко Н, Семененко І, Серих К. (2019). Особливості післядипломної освіти сімейних лікарів з питань планування сім'ї та безплідного шлюбу. Молодий вчений. 10 (74): 402–405]. <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2019-10-74-86>.
3. Beniuk VO, Vygivska LM, Maidannyk IV, Oleshko VF. (2019). Psycho-emotional state of women with spontaneous pregnancy and after use of assisted reproductive technologies. Health of Woman. 10 (146): 10–15. [Бенюк ВО, Вигівська ЛМ, Майданник ІВ, Олешко ВФ. (2019). Психоемоційний стан жінок зі спонтанною вагітністю та після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'є жінщини. 10 (146): 10–15]. doi: 10.15574/HW.2019.146.10.
4. Deshmukh H, Way SS. (2019). Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications. Annu Rev Pathol. 14: 185–210.
5. Ferraretti A, Goossens V, de Mouzon J et al. (2013). Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. Human Reproduction. 28: 38–39.
6. Maslo DN. (2016). Optimization of tactics of conducting pregnancy and labor after auxiliary reproductive technologies. Health of woman. 5 (111): 160–164. [Масло ДМ. (2016). Оптимізація тактики ведення вагітності та пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'є жінщини. 5: 160–164]. doi: 10.15574/HW.2016.111.160.
7. Montagnoli C, Zanconato G, Cinelli G et al. (2020). Maternal mental health and reproductive outcomes: a scoping review of the current literature. Arch Gynecol Obstet. 302 (4): 801–819.
8. Sur SD, Campbell BK, Raine-Fenning NJ. (2013). How does IVF and the number of embryos transferred affect first trimester growth? Human Reproduction. 28: 4–5.
9. Vygivksa LM, Maidannyk IV, Usevych IA, Oleshko VF, Manzhula LV. (2020). The condition of utero-placental hemodynamics in pregnant women as a result of the assisted reproductive technologies application. Scientific Digest of Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. 2 (46): 20–52. [Вигівська ЛМ, Майданник ІВ, Усевич ІА, Олешко ВФ, Манжула ЛВ. (2020). Стан матково-плацентарної гемодинаміки у вагітних у результаті використання допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2 (46): 20–52].

Відомості про авторів:

Бенюк Василь Олексійович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства і гінекології № 3 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Кучера, 7. <https://orcid.org/0000-0002-5984-3307>.

Вигівська Лілія Миколаївна — к.мед.н., докторант каф. акушерства і гінекології № 3 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Кучера, 7. <https://orcid.org/0000-0001-8939-2239>.

Стаття надійшла до редакції 24.07.2023 р.; прийнята до друку 20.10.2023 р.

UDC 618.177-089.888.11-06:578.834.1:616.98

O.G. Boichuk, I.S. Golovchak
**Risk factors for the ineffectiveness
of assisted reproductive technology programs after
a woman's illness with COVID-19**

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 5(168): 8-13; doi 10.15574/HW.2023.168.8

For citation: Boichuk OG, Golovchak IS. (2023). Risk factors for the ineffectiveness of assisted reproductive technology programs after a woman's illness with COVID-19. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(168): 8-13; doi 10.15574/HW.2023.168.8.**Purpose** — to determine the risk factors for the ineffectiveness of ART programs after a woman's illness with COVID-19.**Materials and methods.** In the group of 80 examined patients with symptoms of «long-COVID» who applied to the reproductive technology clinic for infertility treatment, 2 subgroups were distinguished: the Subgroup 1: 64 patients in whom assisted reproductive technologies (ART) was unsuccessful (cancellation of transfer, non-occurrence of pregnancy or its loss) and the Subgroup 2: 16 women with successful ART (live birth).**Results.** Significant differences were found among patients with unsuccessful use of ART in terms of the frequency of the main symptoms of «long-COVID», the following symptoms stand out: «depression, anxiety» (54.7% vs. 18.8%, $p < 0.05$) and «sleep disturbances» (59.4% vs. 31.3%, $p < 0.05$).A significant difference was also found in social and household factors: the presence of stress (35.9% vs. 12.5%, $p < 0.05$), especially in everyday life (31.3% vs. 6.3%, $p < 0.05$), the presence of bad habits (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$).A significantly higher frequency of decreased ovarian reserve (32.8% vs. 12.5%, $p < 0.05$) and corresponding hormonal disorders: increased follicle-stimulating hormone (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$) and decreased anti-Müllerian hormone (25.0% vs. 6.3%, $p < 0.05$).Among somatic pathology, endocrine pathology stands out (45.3% vs. 12.5%, $p < 0.05$), in particular metabolic disorders (34.4% vs. 12.5%, $p < 0.05$). A significant difference was also established in the frequency of liver diseases (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$) and gastrointestinal tract (23.4% vs. 12.5%, $p < 0.05$).There is a higher frequency of menstrual disorders, namely a decrease in the duration of menstruation (20.3% vs. 6.3%) or, conversely, prolonged menstruation (17.2% vs. 6.3%), an irregular cycle (25.0% vs. 6.3%, $p < 0.05$) and luteal phase insufficiency (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$). Urogenital infections were noted in 43.8% of patients (vs. 12.5%, $p < 0.05$).**Conclusions.** Risk factors for the ineffectiveness of ART programs have been established, among which stress, depression and anxiety, bad habits, endocrine pathology, metabolic disorders, liver pathology, menstrual cycle disorders, and urogenital infections are especially highlighted. The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of the women was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: woman, COVID-19, long-COVID, infertility, assisted reproductive technologies, risk factors.**Фактори ризику неефективності програм допоміжних репродуктивних технологій після перенесеного жінкою захворювання на COVID-19****О.Г. Бойчук, І.С. Головчак**

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Мета — визначити фактори ризику неефективності програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) після перенесеного жінкою захворювання на COVID-19.**Матеріали та методи.** У групі з 80 обстежених пацієнток з ознаками «лонг-COVID», які звернулися до клініки репродуктивних технологій з приводу лікування безпліддя, виділено дві підгрупи: підгрупа 1 — 64 пацієнтки, у яких застосування ДРТ було неуспішним (відміна переносу, ненастання вагітності або її втрата); підгрупа 2 — 16 жінок з успішним ДРТ (отримано живонародження).**Результати.** Спостерігаються суттєві відмінності пацієнток із неуспішним застосуванням ДРТ за частотою основних симптомів «лонг-COVID», виділяються такі симптоми: «депресія, тривожність» (54,7% проти 18,8%; $p < 0,05$) і «порушення сну» (59,4% проти 31,3%; $p < 0,05$). Значуща різниця виявлена за соціально-побутовими факторами: наявність стресів (35,9% проти 12,5%; $p < 0,05$), особливо в побуті (31,3% проти 6,3%; $p < 0,05$), наявність шкідливих звичок (21,9% проти 6,3%; $p < 0,05$).Відмічається вірогідно вища частота зниження оваріального резерву (32,8% проти 12,5%; $p < 0,05$) і відповідних гормональних порушень: підвищення фолікулостимулюючого гормону та його зниження (21,9% проти 6,3%; $p < 0,05$) і зниження антимюллерового гормону (25,0% проти 6,3%; $p < 0,05$).Серед соматичної патології особливо виділяється ендокринна патологія (45,3% проти 12,5%; $p < 0,05$), зокрема, метаболічні порушення (34,4% проти 12,5%; $p < 0,05$). Вірогідна різниця встановлена також за частотою захворювань печінки (21,9% проти 6,3%; $p < 0,05$) і шлунково-кишкового тракту (23,4% проти 12,5%; $p < 0,05$).Спостерігається вища частота порушень менструальної функції, зокрема, скорочення тривалості менструацій (20,3% проти 6,3%) або, навпаки, тривалі менструації (17,2% проти 6,3%), нерегулярний цикл (25,0% проти 6,3%; $p < 0,05$) і недостатність лютеїнової фази (21,9% проти 6,3%; $p < 0,05$). Урогенітальні інфекції відмічаються у 43,8% пацієнток (проти 12,5%; $p < 0,05$).**Висновки.** Встановлено фактори ризику неефективності програм ДРТ, серед цих факторів особливо виділяються стреси, депресія і тривожність, шкідливі звички, ендокринна патологія, метаболічні порушення, печінкова патологія, порушення менструального циклу та урогенітальні інфекції.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: жінка, COVID-19, лонг-COVID, непліддя, допоміжні репродуктивні технології, фактори ризику.

One of the most important demographic indicators, the birth rate, is closely related to the stability of the social and economic system, confidence in the future. The most vivid reflection of negative changes in the country can be the depopulation trends, which are deepening as a result of the mass resettlement of refugees, departure of a large part of the population abroad as a result of hostilities on the territory of the country. The reproductive potential of Ukraine is steadily decreasing both quantitatively and qualitatively [12].

Overcoming infertility as the main indicator of impaired reproductive health continues to remain in the center of attention of obstetrician-gynecologists. Despite the indisputable achievements of assisted reproductive technology (ART) methods that have taken place over 40 years since the birth of the first child as a result of in vitro fertilization (IVF), their effectiveness still remains relatively low, which, according to the authors [11], requires implementation of personalized approaches (another term precision medicine) adapted to the individual condition of each infertile couple. A personalized approach to infertility treatment should include different sequential stages of decision-making processes, including personalized strategy, personalized preventive measures, personalized diagnosis and personalized treatment, as well as follow-up after treatment.

A woman's reproductive system can be directly or indirectly affected by SARS-CoV-2 in the long term [1]. Direct effects are associated with the cytopathic effect of the virus, and indirect effects are associated with inflammatory reactions, psychological disorders and obesity [5].

Post-COVID-19 syndrome or long-term COVID syndrome includes complaints that persist for more than 12 weeks and are not associated with any other disease [3,6,10]. It has been reported that obesity, concomitant chronic respiratory disease, abnormal X-ray findings, decreased lung function during spirometry, and female gender are potential risk factors for long-term outcomes [4].

The authors [5] highlight different etiological pathways of the pathogenesis of female fertility complications associated with COVID-19, which are based on inflammatory reactions and psychosocial stress, which can also lead to pregnancy complications. A recent study showed that the SARS-CoV-2 pandemic causes not only medical problems, but also initiates various

psychological complications. Rates of anxiety, stress, and depression were reported to be around 31.9%, 29.6%, and 33.7%, respectively, during this pandemic [9]. The relationship between stress and impaired reproductive function in infertile women is recognized [8]. Therefore, it is possible to expect a violation of female reproduction with an adverse effect on the quality of oocytes [7].

The *purpose* of the study – to determine the risk factors for the ineffectiveness of ART programs after a woman's illness with COVID-19.

Materials and methods

320 patients, who applied for infertility treatment, were examined. Among them, 262 patients had a history of having been infected with COVID-19. The diagnosis of «long-COVID» was made in the presence of symptoms that were observed more than 12 weeks after the illness and were not associated with another pathology. These criteria were met by 91 patients who suffered from a moderate and severe coronavirus disease that required inpatient treatment. The frequency of «long-COVID» was 28.4% among all patients with infertility and 34.7% among those who suffered the disease [2].

In order to identify factors that negatively affect the results of ART in «long-COVID» in the group of 80 patients with symptoms of «long-COVID» who applied to the clinic of reproductive technologies for infertility treatment (10 patients with only male factor infertility were excluded, one patient refused to participate in the study), 2 subgroups were selected: the Subgroup 1: 64 patients in whom ART was unsuccessful (cancellation of transfer, non-occurrence of pregnancy or its loss) and the Subgroup 2: 16 women with successful ART (live birth).

The obtained data were processed by the methods of variational statistics accepted in medicine, using Fisher's angular transformation (to compare groups of patients according to indicators represented by frequencies in percentages in the group) with a critical significance level of $p < 0.05$, the odds ratio (OR) with a confidence interval was calculated (CI). The Microsoft Excel statistical analysis package was used.

The study was carried out in accordance with the main provisions of the ICH GCP and the Declaration of Helsinki, agreed with the ethics committee of the Ivano-Frankivsk National Medical University. All studies were carried out after receiving the patient's informed consent for diagnosis and treatment.

The frequency of the main symptoms of «long-COVID» depending on the success of ART programs, % Table 1

Symptom	Subgroup 1, n=64		Subgroup 2, n=16		OR	LL CI	UV CI
	abs.n.	%	abs.n.	%			
General fatigue	55	85.9	11	68.8	2.78	0.78	9.90
Myalgia	37	57.8*	5	31.3	3.01	0.94	9.69
Pain in the joints	31	48.4	5	31.3	2.07	0.64	6.63
Cognitive disorders	45	70.3	8	50.0	2.37	0.77	7.24
Dyspnea	30	46.9*	4	25.0	2.65	0.77	9.09
Headache	49	76.6	9	56.3	2.54	0.81	7.98
Depression, anxiety	35	54.7*	3	18.8	5.23#	1.36	20.14
Sleep disturbance	38	59.4*	5	31.3	3.22#	1.00	10.35
Heart palpitations	29	45.3	5	31.3	1.82	0.57	5.85
Orthostatic intolerance	16	25.0	2	12.5	2.33	0.48	11.40
Discomfort in the epigastrium	33	51.6*	4	25.0	3.19	0.93	10.96

Notes: OR — odds ratio, LL CI — lower limit of confidence interval, UL CI — upper limit of confidence interval; * — the difference is significant in relation to the subgroup 2 patients ($p < 0.05$); # — OR is statistically significant.

Social and household factors in patients with «long-COVID» depending on the success of ART programs, % Table 2

Factor	Subgroup 1, n=64		Subgroup 2, n=16		OR	LL CI	UV CI
	abs.n.	%	abs.n.	%			
Harmful habits, in particular:	14	21.9*	1	6.3	4.20	0.51	34.62
- alcohol consumption	9	14.1	1	6.3	2.45	0.29	20.93
- smoking	12	18.8	1	6.3	3.46	0.42	28.82
Disturbed day and work schedule	23	35.9	4	25.0	1.68	0.49	5.82
Sedentary lifestyle	22	34.4	8	50.0	0.52	0.17	1.59
Stress, in particular	23	35.9*	2	12.5	3.93	0.82	18.82
- in everyday life	20	31.3*	1	6.3	6.82	0.84	55.24
- at work	16	25.0*	1	6.3	5.00	0.61	40.91

Notes: OR — odds ratio, LL CI — lower limit of confidence interval, UL CI — upper limit of confidence interval; * — the difference is significant in relation to the Subgroup 2 patients ($p < 0.05$); the statistical significance of OR was not revealed.

Results and discussion

Significant differences in the frequency of the main symptoms of «long-COVID» were established (Table 1). Thus, significantly more often women with a negative ART result complained of muscle pain (57.8% versus 31.3% of women with a positive result, $p < 0.05$), shortness of breath (46.9% vs. 25.0%, $p < 0.05$) and discomfort in the epigastrium (51.6% vs. 25.0%, respectively, $p < 0.05$). Symptoms with a significant OR should be highlighted in particular: «depression, anxiety» (54.7% in the Subgroup 1 vs. 18.8% in the Subgroup 2, OR=5.23, CI 1.36–20.14, $p < 0.05$) and «sleep disturbance» (59.4% vs. 31.3%, OR=3.22, CI 1.00–10.354, $p < 0.05$).

A significant difference between the patients of the Subgroups 1 and 2 was also found in certain social and household factors (Table 2). The role of stress stands out the most (35.9% in the Subgroup 1 vs. 12.5% in the Subgroup 2, $p < 0.05$), especially in everyday life (31.3% vs. 6.3%, $p < 0.05$). The presence of bad habits also turned out to be a significant factor (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$).

According to infertility indicators, women of the Subgroup 1 have a slightly higher proportion of patients with primary infertility, infertility lasting more than 5 years, and unsuccessful attempts at ART in the anamnesis. However, the difference is not statistically significant (Table 3). A significant difference was established by the decrease in the ovarian reserve (32.8% in the Subgroup 1 vs. 12.5% in the Subgroup 2, $p < 0.05$) and the corresponding hormonal disorders: increased follicle-stimulating hormone (FSH) (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$) and a decrease in anti-Müllerian hormone (AMG) (25.0% vs. 6.3%, $p < 0.05$).

Among somatic pathology in relation to the influence on the success of ART (Table 4), endocrine pathology stands out in particular (45.3% in the Subgroup 1 vs. 12.5% in the Subgroup 2, OR=5.80, CI 1.22–27.64, $p < 0.05$), in particular metabolic disorders (34.4% in the Subgroup 1 vs. 12.5% in the Subgroup 2, $p < 0.05$). A significant difference was also established in the frequency of liver diseases (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$) and gastrointestinal tract diseases (23.4% vs. 12.5%, $p < 0.05$).

Table 3

Indicators of infertility in patients with «long-COVID» depending on the success of ART programs, %

Indicator	Subgroup 1, n=64		Subgroup 2, n=16		OR	LL CI	UV CI
	abs.n.	%	abs.n.	%			
Primary infertility	11	17.2	2	12.5	1.45	0.29	7.32
The duration of infertility is more than 5 years	10	15.6	2	12.5	1.30	0.25	6.60
One IVF attempt in history	11	17.2	2	12.5	1.45	0.29	7.32
2 or more IVF attempts in history	5	7.8	–	–	–	–	–
Decreased ovarian reserve	21	32.8*	2	12.5	3.42	0.71	16.45
FSH is above age norms	14	21.9*	1	6.3	4.20	0.51	34.62
AMH is below age norms	16	25.0*	1	6.3	5.00	0.61	40.91

Notes: OR — odds ratio, LL CI — lower limit of confidence interval, UL CI — upper limit of confidence interval; * — the difference is significant in relation to the Subgroup 2 patients ($p < 0.05$); the statistical significance of OR was not revealed.

Table 4

Somatic pathology of patients with «long-COVID» depending on the success of ART programs, %

Somatic pathology	Subgroup 1, n=64		Subgroup 2, n=16		OR	LL CI	UV CI
	abs.n.	%	abs.n.	%			
Endocrine pathology, in particular	29	45.3*	2	12.5	5.80#	1.22	27.64
- thyroid disease	17	26.6*	1	6.3	5.43	0.67	44.26
- diabetes	7	10.9	–	–	–	–	–
- metabolic disorders	22	34.4*	2	12.5	3.67	0.76	17.60
Pathology of the gastrointestinal tract	15	23.4*	2	12.5	2.14	0.44	10.51
Liver pathology	14	21.9*	1	6.3	4.20	0.51	34.62
Pathology of the urinary system	12	18.8	2	12.5	1.62	0.32	8.07
Cardiovascular pathology	12	18.8	1	6.3	3.46	0.42	28.82

Notes: OR — odds ratio, LL CI — lower limit of confidence interval, UL CI — upper limit of confidence interval; * — the difference is significant in relation to the Subgroup 2 patients ($p < 0.05$); the statistical significance of OR was not revealed.

Table 5

Peculiarities of the menstrual function of patients with «long-COVID» depending on the success of ART programs, %

Peculiarities of the menstrual function	Subgroup 1, n=64		Subgroup 2, n=16		OR	LL CI	UV CI
	abs.n.	%	abs.n.	%			
Amenorrhea	6	9.4	1	6.3	1.55	0.17	13.89
Duration of menstruation:							
- up to 3 days	13	20.3	1	6.3	3.82	0.46	31.66
- more than 6 days	11	17.2	1	6.3	3.11	0.37	26.09
Blood loss:							
- reduced	11	17.2	2	12.5	1.45	0.29	7.32
- reinforced	12	18.8	3	18.8	1.00	0.25	4.07
Cycle duration:							
- more than 30 days	8	12.5	2	12.5	1.00	0.19	5.24
- less than 24 days	11	17.2	2	12.5	1.45	0.29	7.32
Irregular cycle	16	25.0*	1	6.3	5.00	0.61	40.91
Insufficiency of the luteal phase	14	21.9*	1	6.3	4.20	0.51	34.62

Notes: OR — odds ratio, LL CI — lower limit of confidence interval, UL CI — upper limit of confidence interval; * — the difference is significant in relation to the Subgroup 2 patients ($p < 0.05$); the statistical significance of OR was not revealed.

In women with «long-COVID» and an unsuccessful ART attempt, a higher frequency of menstrual dysfunction was found (Table 5), namely a decrease in the duration of menstruation (20.3% vs. 6.3%) or, conversely, prolonged menstruation (17.2% vs. 6.3%). A significant difference was established for the frequency of an irregular cycle (25.0% vs. 6.3%, $p < 0.05$) and luteal phase insufficiency (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$), which is often attributed to stress-induced disorders.

Accompanying gynecological pathology is also more often noted in patients with «long-COVID» in case of failure of ART programs (Table 6), especially this applies to urogenital infections, which were noted by 43.8% of patients in the Subgroup 1 (against 12.5% in the Subgroup 2, OR=5.44, CI 1.14–25.95, $p < 0.05$). Endometritis (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$) and endometrial hyperplasia (23.4% vs. 6.3%, $p < 0.05$) were observed significantly more often, however, with an insignificant OR.

Accompanying gynecological pathology of patients with «long-COVID» depending on the success of ART programs, %

Table 6

Pathology	Subgroup 1, n=64		Subgroup 2, n=16		OR	LL CI	UV CI
	abs.n.	%	abs.n.	%			
Infections of the genitourinary sphere	28	43.8*	2	12.5	5.44#	1.14	25.95
Pathology of the endometrium:							
- endometritis	14	21.9*	1	6.3	4.20	0.51	34.62
- endometriosis	10	15.6	–	–	–	–	–
- endometrial hyperplasia	15	23.4*	1	6.3	4.59	0.56	37.70
Diseases of the cervix	11	17.2	2	12.5	1.45	0.29	7.32
Myoma of the uterus	17	26.6	2	12.5	2.53	0.52	12.32
Ovarian cysts	15	23.4*	1	6.3	4.59	0.56	37.70
Polycystic ovary syndrome	11	17.2	1	6.3	3.11	0.37	26.09

Notes: OR — odds ratio, LL CI — lower limit of confidence interval, UL CI — upper limit of confidence interval; * — the difference is significant in relation to the Subgroup 2 patients ($p < 0.05$); # — OR is statistically significant.

Conclusions

Significant differences in the frequency of the main symptoms of «long-COVID» among patients with unsuccessful use of ART have been established. The symptoms: «depression, anxiety» (54.7% vs. 18.8%, OR=5.23, CI 1.36–20.14, $p < 0.05$) and «sleep disturbances» (59.4% vs. 31.3%, SD=3.22, CI 1.00–10.35, $p < 0.05$).

A significant difference was also found in social and household factors: the presence of stress (35.9% vs. 12.5%, $p < 0.05$), especially in everyday life (31.3% vs. 6.3%, $p < 0.05$). The presence of bad habits also turned out to be a significant factor (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$).

A significantly higher frequency of decreased ovarian reserve (32.8% vs. 12.5%, $p < 0.05$) and corresponding hormonal disorders: increased FSH (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$) and decreased AMH (25.0% vs. 6.3%, $p < 0.05$).

Among somatic pathology, endocrine pathology stands out (45.3% vs. 12.5%, OR=5.80, CI 1.22–27.64, $p < 0.05$), in particular metabolic disorders (34.4% vs. 12.5%, $p < 0.05$). A significant difference

was also established in the frequency of liver diseases (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$) and gastrointestinal tract (23.4% vs. 12.5%, $p < 0.05$).

There is a higher frequency of menstrual disorders, namely a decrease in the duration of menstruation (20.3% vs. 6.3%) or, conversely, prolonged menstruation (17.2% vs. 6.3%), an irregular cycle (25.0% vs. 6.3%, $p < 0.05$) and luteal phase insufficiency (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$). Urogenital infections were noted in 43.8% of patients (against 12.5%, OR=5.44, CI 1.14–25.95, $p < 0.05$).

Therefore, a significantly lower rate of success of ART programs in patients with «long-COVID» was established, which is due to the systemic impact of the coronavirus infection on the woman's body and reproductive function in particular. Risk factors for the ineffectiveness of ART programs have been established, among which stress, depression and anxiety, bad habits, endocrine pathology, metabolic disorders, liver pathology, menstrual cycle disorders, and urogenital infections are especially highlighted.

No conflict of interests was declared by the author.

References/Література

- D'Ippolito S, Turchiano F, Vitagliano A, Scutiero G, Lanzone A, Scambia G, Greco P. (2022, Mar 2). Is There a Role for SARS-CoV-2/COVID-19 on the Female Reproductive System? *Front Physiol.* 13: 845156. doi: 10.3389/fphys.2022.845156.
- Golovchak IS. (2023). The reproductive function of women with infertility after suffering COVID-19 infection. *Ukrainian Journal Health of Woman.* 3 (166): 4-9. doi: 10.15574/HW.2023.166.4.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. (2020, Aug 11). Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 370: m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
- Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L et al. (2021, Feb). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 93(2): 1013-1022. doi: 10.1002/jmv.26368.
- Nateghi R, Ghashghaei SH, Shokoohian B, Hezavehei M, Ebrahimi B, Shahverdi AH et al. (2021). Female Reproductive Health in SARS-CoV-2 Pandemic Era. *International journal*

- of fertility & sterility. 15(4): 241-245. <https://doi.org/10.22074/IJFS.2021.534956.1164>.
6. Özdemir Ö, Arslan Z. (2022, Jul 20). Issues related to post-COVID-19 syndrome. *World J Methodol.* 12(4): 224-234. doi: 10.5662/wjm.v12.i4.224.
 7. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, Shrivastav TG, Chaube SK. (2016, Mar 29). Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci.* 23: 36. doi: 10.1186/s12929-016-0253-4. PMID: 27026099; PMCID: PMC4812655.
 8. Rooney KL, Domar AD. (2018, Mar). The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci.* 20(1): 41-47. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney. PMID: 29946210; PMCID: PMC6016043.
 9. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M et al. (2020, Jul 6). Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health.* 16(1): 57. doi: 10.1186/s12992-020-00589-w.
 10. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. (2021, Jan 22). Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 372: n136. doi: 10.1136/bmj.n136. Erratum in: *BMJ.* 2022 Jan 19; 376: o126.
 11. Tesarik J, Mendoza-Tesarik R. (2022, Jul 18). Patient-tailored reproductive health care. *Front Reprod Health.* 4: 917159. doi: 10.3389/frph.2022.917159. PMID: 36303620; PMCID: PMC9580787.
 12. Zhylyka N, Slabkiy G, Shcherbinska O. (2021). The state of female reproductive health in Ukraine: Literature review. *Reproductive Endocrinology.* 60: 67-71. [Жилка Н, Слабкий Г, Щербінська О. (2021). Стан репродуктивного здоров'я жінок в Україні: Огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія.* 60: 67-71]. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.67-71>.

Відомості про авторів:

Бойчук Олександра Григорівна — д.мед.н., проф., проф. каф. акушерства і гінекології імені І.Д. Ланового Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Чорновола, 49. <https://orcid.org/0000-0003-4439-3099>.

Головчак Ігор Степанович — к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології імені І.Д. Ланового Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Чорновола, 49, КНП «МКПЦ ІФМР». <https://orcid.org/0000-0002-8076-0506>.

Стаття надійшла до редакції 28.07.2023 р.; прийнята до друку 20.10.2023 р.

УДК 618.177:618.1:616.43:57.024

О.О. Карлова, Ф.Е. Блалі

Ендокринна і гінекологічна захворюваність у жінок із непліддям та посттравматичним стресовим розладом

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 5(168): 14-20; doi 10.15574/HW.2023.168.14

For citation: Karlova OO, Blali FE. (2023). Endocrine and gynecological morbidity in women with infertility and post-traumatic stress disorder. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(168): 14-20; doi 10.15574/HW.2023.168.14.

Посттравматичний стресовий розлад — комплекс психічних симптомів тривожного, нав'язливого та уникаючого характеру, що зберігаються понад 6 місяців після дії травмуючого фактора.

Мета — вивчити репродуктивний анамнез пацієнток із непліддістю та посттравматичним стресовим розладом для удосконалення підготовки до допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріали та методи. Проаналізовано репродуктивний анамнез, гінекологічну та ендокринну захворюваність 67 пацієнток із непліддям, яких поділено на дві групи: I група — 36 жінок із порушеною фертильністю до дії травмуючого фактора, II група — 31 жінка з ненастанням вагітності на тлі стресового розладу. Групу порівняння становили 45 жінок із непліддям без проявів посттравматичного стресового розладу, контрольну групу — 30 здорових жінок.

Результати. Пацієнтки I групи мали переважно первинний характер непліддності (80,5%), у II групі переважна більшість жінок мали непліддність, яких поділено на дві групи: I група — 36 жінок із порушеною фертильністю до дії травмуючого фактора, II група — 31 жінка з ненастанням вагітності на тлі стресового розладу. Групу порівняння становили 45 жінок із непліддям без проявів посттравматичного стресового розладу, контрольну групу — 30 здорових жінок.

Висновки. Посттравматичний стресовий розлад є потужним фактором порушення фертильності, адже в групі жінок із непліддям, зареєстрованим після травмуючого фактора, попередній анамнез був неускладненим (у переважній більшості (77,5%) відбулися пологи), частота ендокринних розладів відповідала показникам жінок контрольної групи: порушення вуглеводного обміну (16,2% і 20,2%, відповідно), ожиріння (29,0% і 23,3%, відповідно), гіперандрогенемія (16,2% і 13,3%, відповідно). Пацієнтки з посттравматичним стресовим розладом, у яких відмічалася непліддність до дії травмуючого фактора, переважно мали первинну форму порушення фертильності (80,5%), пізні менархе (22,2%; у контрольній групі — 6,6%), ювенільні (33,3%; у контрольній групі — 6,6%) та аномальні маткові кровотечі в репродуктивному періоді (27,8%; у контрольній групі — 10%). Ендокринні розлади також були більш поширеними в цій групі — порушення вуглеводного обміну (33,3%), ожиріння (38,9%), гіперандрогенемія (27,8%).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: непліддя, посттравматичний стресовий розлад, репродуктивний анамнез, жінки.

Endocrine and gynecological morbidity in women with infertility and post-traumatic stress disorder

O.O. Karlova, F.E. Blali

Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv

Post-traumatic stress disorder is a complex of mental symptoms of an anxious, obsessive and avoidant nature that persist for more than 6 months after the impact of the traumatic factor.

Purpose — to study the reproductive history of patients with infertility and post-traumatic stress disorder to improve preparation to additional reproductive technologies use.

Materials and methods. The study analyzed the reproductive anamnesis, gynecological and endocrine morbidity of 67 patients with infertility, who were divided into 2 groups: the Group I — 36 women with impaired fertility before the action of a traumatic factor, the Group II — 31 women with infertility due to stress disorder. The Comparison group consisted of 45 women with infertility without symptoms of post-traumatic stress disorder, the Control group — 30 healthy women.

Results. The patients of the Group I had mostly primary infertility (80.5%), in the Group II, the vast majority of women had pregnancies and deliveries. 44.4% of women in the first group had a duration of infertility of 5 years or more, in the Group II 64.1% — up to 3 years. In the Group I, patients were characterized by late menarche (22.2%, in the Group II — 6.5%), uterine bleeding during adolescence (33.3%) and reproductive (27.8%) periods (in the Group II — 9.7% and 12.9%, respectively). Patients of the Group I more often had accompanying diabetes (33.3%; in the Group II — 16.2%), obesity (38.9%; in the Group II — 29.0%), hyperandrogenemia (27.8%; in the Group II — 16.2%). Every third patient with infertility and post-traumatic stress disorder had an increased concentration of prolactin.

Conclusions. Post-traumatic stress disorder is a powerful factor of impaired fertility, because in the group of women with infertility registered after a traumatic factor, the previous history was uncomplicated (the vast majority of them had given birth — 77.5%), the frequency of endocrine disorders corresponds to the indicator of healthy women (carbohydrate metabolism disorders — 16.2% and 20.2%, respectively), obesity (29.0% and 23.3%, respectively), hyperandrogenemia (16.2% and 13.3%, respectively). Patients with post-traumatic stress disorder, who had infertility before the impact of the traumatic factor, mostly had the primary form of fertility disorder (80.5%), late menarche (22.2%; in the Control group — 6.6%), juvenile (33.3%; in the Control group — 6.6%) and abnormal uterine bleeding in the reproductive period (27.8%; in the Control group — 10%). Endocrine disorders were also more common in this group — carbohydrate metabolism disorders (33.3%), obesity (38.9%), hyperandrogenemia (27.8%).

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: infertility, post-traumatic stress disorder, reproductive history, women.

Події в Україні початку ХХІ сторіччя безповоротно змінили хід світової історії. Втрата рідних, руйнування житла та інфраструктури, страх за майбутнє країни та родини спричинюють високу частоту синдрому посттравматичного стресового розладу (ПТСР), вплив якого на соматичне та репродуктивне здоров'я є і значним, і малодослідженим водночас.

Посттравматичний стресовий розлад — психіатричний розлад, що розвивається в осіб після перенесеної фізичної або психологічної травми і полягає в низці психічних та емоційних реакцій через 6 місяців і більше після події [5]. Явище є відомим вже понад 100 років, його описували під назвами синдрому «напруженої оболонки», «втоми від битви» та «серця солдата». У 1980 р. на підставі вивчення військових, які брали участь у війні у В'єтнамі, розлад визначили таким, що має психіатричну природу, та сформулювали його назву [21]. На початку вивчення синдрому його визначали як явище, властиве лише учасникам бойових дій, зараз його розглядають як можливе ускладнення переживання будь-якої травми. ПТСР розглядають як тріаду нав'язливих (переживання події, що персистує), уникаючих (спроби уникнути всього, що нагадує про подію) та гіпертривожних проявів. Цю тріаду сформулювала Асоціація психіатрів Америки ще у 80-х роках ХХ ст. [14], деталі критеріїв синдрому зазнали наразі вже п'ятого перегляду, утім поєднання трьох груп симптомів лишилося сталим. У 2013 р. оприлюднили п'ятий перегляд критеріїв, у 2022 р. його додатково оновили, але лише в частині, що стосується діагностики його в дітей [2].

Посттравматичний стресовий розлад не лише порушує якість життя, але чинить обтяжливий вплив на розвиток, прогресування та перебіг соматичних захворювань. Так, L. Kratzer та співавт. (2022), вивчаючи соматичну патологію в осіб, які зазнали насильства в дитинстві та мали ПТСР наслідком цієї події, виявили, що найчастішими проявами є біль у суглобах і головний біль [15]. А. Соорег та співавт. (2017) запропонували поняття «симптоми, що не мають медичного пояснення», у яке вони вклали скарги на головний біль, біль у грудях, спині та животі тощо. Такі симптоми є причинами звернення по медичну допомогу, проте після ретельного обстеження патофізіологічні зміни не виявляються. Частка таких звернень до лікарів

загальної практики та вузьких фахівців може сягати 20%, а серед повторних звернень — і 30% [7]. Соматичні прояви в таких пацієнтів пояснюються ураженням вегетативної нервової системи, дисбалансом ендокринної та імунної систем [22].

Аналогічне пояснення має і вплив ПСТР на репродуктивну функцію [12]. За даними R. Wamser—Nanney (2020) [25], до 16,7% жінок, які зазнали дії травмуючого фактора, у подальшому не можуть завагітніти, але найбільший вплив на фертильність має не характер і тяжкість травми, а саме ПТСР. Водночас сам факт нереалізованої репродуктивної функції, у контексті як власної фізичної неспроможності, так і визнання неможливості мати нащадків, є доволі потужним стресовим фактором, що може спричинити розвиток ПТСР [20]. Тоді хибне коло вегетативних, гормональних та імунних розладів замикається, і його обов'язково слід враховувати, формуючи комплексний план обстеження та лікування пацієнток із неплідністю.

Мета дослідження — вивчити репродуктивний анамнез пацієнток із неплідністю та ПТСР для удосконалення підготовки до допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано репродуктивний анамнез та гінекологічні захворювання у 113 жінок, які звернулися до жіночої консультації Київського центру репродуктивної медицини протягом 2020–2022 рр. Під час першого звернення жінок проконсульговано медичним психологом із використанням критеріїв, сформульованих у діагностичному керівництві з проблеми ментальних розладів 5-го перегляду Асоціації психіатрів Америки [2]. На підставі зазначених критеріїв виокремлено 67 пацієнток, які мали критерії трьох груп ПТСР. До I групи залучено 36 жінок, у яких відмічалася проблема ненастання вагітності до переживання травматичної події, до II групи — 31 жінку, яка стикнулася з діагнозом неплідності вже після травматичної події. Групу порівняння (ГП) утворили 45 жінок із неплідністю, у яких не виявлено критеріїв ПТСР. Контрольну групу (КГ) становили 30 практично здорових жінок, які не мали проблем із настанням вагітності та звернулися до вищезазначеного центру для проходження профілактичного огляду.

У всіх пацієнток ретельно зібрано анамнез з урахуванням становлення менструальної

Таблиця 1

Розподіл учасниць дослідження за характером і тривалістю неплідності, абс. (%)

Ознака	I група (n=36)	II група (n=31)	ГП (n=45)
Первинна неплідність	29 (80,5)* ϵ	6 (19,4)* $\alpha\epsilon\beta$	31 (68,9)
Вторинна неплідність	7 (19,4)* ϵ	24 (77,4)* $\alpha\epsilon\beta$	14 (31,3)
Тривалість від 1 до 3 років	10 (27,8)* ϵ	20 (64,5)* $\alpha\epsilon\beta$	8 (17,8)
Тривалість від 3 до 5 років	10 (27,8)* ϵ	6 (19,4)* $\alpha\epsilon\beta$	30 (66,7)
Тривалість понад 5 років	16 (44,4)* ϵ	5 (16,1)* $\alpha\epsilon\beta$	7 (15,6)

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні з ГП; α — $p < 0,05$ при порівнянні з I групою; ϵ — $p < \alpha_2$ при порівнянні з ГП; β — $p < \alpha_2$ при порівнянні з I групою.

функції, порушення її в пубертатному періоді, наявності або відсутності аномальних маткових кровотеч у репродуктивному періоді, порушення менструальної функції. Серед ендокринних розладів враховано вказівку на цукровий діабет (за критеріями Американської асоціації діабету — 2021: виявлення глікемії натще — понад 7,0 ммоль/л, після навантаження 75 г пероральної глюкози — 11 ммоль/л або глюкований гемоглобін — понад 6,5% [1]), гіпотиреоз (підвищений рівень тиреотропного гормону з або без зниження вмісту тироксину [17]), гіперандрогенемії (підвищеного вмісту загального або вільного тестостерону, андростендіону або дигідроепіандростендіону в сироватці відносно референтних даних), ожиріння (індекс маси тіла — 30 кг/м² та більше). Вивчено анамнестичну значущість оперативних втручань на органах малого таза (тубектомія, гістероскопія тощо). Проаналізовано наявність і результат вагітностей у минулому, ускладнення пологів і післяпологового періоду, особливо наявність депресії в цьому періоді.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Статистичну оцінку отриманих результатів проведено з використанням критерію Стьюдента (для порівняння частоти явища в групах відмінності прийнято вірогідною при $p < 0,05$) і методу Шапіро—Уїлка (для порівняння розподілу груп за ознакою відмінності вважали вірогідною при $p <$ табличного α), за допомогою програм статистичного аналізу «Staicica» та «Microsoft Exel» 2013 року.

Результати дослідження та їх обговорення

Учасниці основних груп дослідження мали неплідність основною проблемою, що спонукала звернутися по медичну допомогу. Розподіл пацієнток за характером порушення фертильності та його тривалістю наведено в таблиці 1.

Питання взаємовпливу неплідності та психічних розладів, за даними K. Roomer (2022), сягає корінням Біблії [11]. Ще у 1993 р. K. Volgsten та співавт. зазначили, що тяжкість психологічних розладів при неплідності можна порівняти лише з онкологічними захворюваннями. За даними D. De Berardis (2014), від 25% до 60% усіх пацієнток з неплідністю мають психіатричні розлади — від тривожності та депресії до більш тяжких [9]. З огляду на це легко пояснити, що розподіл первинної та вторинної неплідності в групі I значно відрізнявся від такого в ГП. У світі співвідношення первинної та вторинної неплідності становить 3:1 [3,16]. Саме таке співвідношення виявлено в ГП. Утім у I групі частка первинного непліддя була ще вищою — 80,5%. Тобто абсолютна більшість жінок із непліддям, потрапивши в травматичну ситуацію, що в подальшому спричинила ПТСР, до цього не мали вагітностей. Можна припустити, що несприятливий психологічний стан, спричинений нереалізованою репродуктивною функцією в них, призвів до розвитку цього важкого ускладнення. На користь такої висновку свідчить і розподіл пацієнток за тривалістю проблеми непліддя. У ГП 66,7% жінок засвідчили, що мали невдачі з настанням вагітності протягом 1–3 років. У I групі майже половина пацієнток тривалість ненастання вагітності становила понад 5 років, що також призвело до розладів психічного здоров'я.

Натомість у пацієнток II групи відмічався протилежний розподіл. Понад 70% цих пацієнток мали вагітності в минулому, їхня неплідність була вторинною. Ці пацієнтки, попри ПТСР, швидше зверталися по медичну допомогу, період ненастання вагітності у 65% тривав до 3 років.

Отже, у групі I домінували жінки з первинним непліддям і його тривалістю понад 5 років, у групі II — із вторинним непліддям і тривалістю до 3 років.

У таблиці 2 наведено основні ознаки менструальної функції обстежених пацієнток.

Становлення менструальної функції є предиктором ендокринного благополуччя в ре-

Таблиця 2

Особливості менструальної функції в учасниць дослідження, абс. (%)

Ознака	I група (n=36)	II група (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Менархе у віці до 12 років	4 (11,1)	3 (9,7)	7 (15,5)	3 (10,0)
Менархе у віці від 16 років	8 (22,2)*	2 (6,5) ^α	10 (22,2)*	2 (6,6)
Ювенільні маткові кровотечі	12 (33,3)*	3 (9,7)	16 (35,6)*	2 (6,6)
Аномальні маткові кровотечі в репродуктивному віці	10 (27,8)*	4 (12,9)	14 (31,1)*	3 (10,0)
Розлади овуляції	13 (36,1)*	3 (9,7)	16 (35,6)*	2 (6,6)

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні з ГК; ^α — $p < 0,05$ при порівнянні з I групою.

Таблиця 3

Репродуктивний анамнез учасниць дослідження, абс. (%)

Ознака	I група (n=36)	II група (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Не мали вагітностей	29 (80,5)*	6 (19,4) ^{α*}	31 (68,9)*	12 (40,0)
Не мали пологів	34 (94,4)*	9 (29,0) ^{α*}	37 (82,2)*	16 (53,3)
1 пологи	2 (5,5)*	19 (61,3) ^{α*}	8 (17,7)* ^α	8 (26,7)
2 та більше пологів	–	5 (16,2)	–	6 (20,0)
Мимовільні викидні	3 (8,3)	1 (3,2)	3 (6,6)*	2 (6,6)

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні з ГК; ^α — $p < 0,05$ при порівнянні з I групою.

репродуктивному періоді. Пізні менархе можна розглядати як ознаку схильності до порушеної овуляції, його частота в I групі (порушення фертильності ще до дії травмуючого фактора) та ГП (22,2%) була статистично вищою, ніж у ГК. Пояснення цьому лежить в ендокринній причині неплідності, синдромі полікістозних яєчників зокрема, частка якого в структурі причин репродуктивних розладів сягає 46,5% [10]. Аналогічну закономірність виявлено для ювенільних маткових кровотеч, частота яких у I групі та ГП становила понад третину, у II групі та ГК — не більше 10%. Дещо менш поширеною ознакою були аномальні маткові кровотечі в репродуктивному періоді (27,8% — у I групі, 31,1% — у ГП). Такі рясні маткові кровотечі є однією з причин, особливо в молодому віці, ановуляторної дисфункції, тобто асоційовані з непліддям [18]. Розлади овуляції, що є провідним механізмом неплідності, діагностовано в кожній третій жінки з ненастанням вагітності, за винятком жінок, у яких виявлено порушення репродукції після впливу травмуючого фактора, що спричинив ПТСР.

Отже, жінки I групи частіше мали пізні менархе, маткові кровотечі підліткового та репродуктивного періоду, розлади овуляції, у пацієнток II групи цих ознак не виявлено.

У таблиці 3 наведено репродуктивний анамнез учасниць дослідження з урахуванням кількості вагітностей та пологів.

За отриманими даними (табл. 3), переважна більшість пацієнток I групи мала первинну неплідність, усього 5,5% жінок цієї групи мали одні пологи в минулому. Подібний розподіл ви-

явлено в ГП (17,7% мали пологи, решта вагітностей завершилися без пологів). Тобто серед жінок, які мали порушення репродуктивної функції до дії травмуючого фактора, домінували не лише жінки без вагітностей, але й без пологів у минулому. Така ситуація є самостійним психогенним фактором, що спричинює тривожність і депресію. Патогенез розвитку ПТСР остаточно не вивчений. Ще у 2000 р. С. Brewin та співавт. окреслили фактори ризику його розвитку. До них належать жіноча стать, низький соціально-демографічний статус та передумання травми ментальних розладів, на кшталт депресії та тривожності, так само як і наявність їх у сімейному анамнезі [4]. Тобто непліддя є фактором ризику розвитку ПТСР після фізичної або психологічної травми.

З таких позицій варто відзначити, що з двох жінок I групи, які мали пологи, одна після розпитування розповіла про наявність депресивного стану в післяпологовому періоді, що потребувало психотерапії та медикаментозного лікування. У контрольній групі одна пацієнтка також вказала на післяпологову депресію в минулому, у решті груп такої особливості в анамнезі не виявлено.

Отже, серед пацієнток I групи домінували ті, у яких не було ні вагітностей, ні пологів у минулому, у II групі більшість жінок мала пологи.

У таблиці 4 наведено оперативні втручання на органах малого таза в учасниць дослідження.

Частота тубектомії була незначною в усіх групах із тенденцією до підвищення в групі порівняння, лише в I групі таких випадків не бу-

Таблиця 4

Оперативні втручання в жінок обстежених груп, абс. (%)

Ознака	I група (n=36)	II група (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Тубектомія	–	3 (9,7)	6 (13,3)	3 (10,0)
Гістероскопія	6 (16,7)	4 (12,9)	12 (26,6)*	5 (16,7)
Втручання на яєчниках	4 (11,1)	4 (12,9)	10 (22,2)	3 (10,0)
Вишкрібання стінок порожнини матки	14 (38,9)*	3 (9,7)	14 (28,9)*	3 (10,0)
Деструктивні операції на шийці матки	10 (27,8)	9 (29,3)	14 (28,9)	8 (26,7)

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні з ГК.

Таблиця 5

Ендокринна патологія в учасниць дослідження, абс. (%)

Ознака	I група (n=36)	II група (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Цукровий діабет	12 (33,3)*	5 (16,2) α	17 (37,8)*	6 (20,0)
Ожиріння	14 (38,9)*	9 (29,0) α	18 (40,0)*	7 (23,3)
Гіпотиреоз	8 (22,2)	7 (22,6)	8 (17,8)	7 (23,3)
Гіперандрогенемія	10 (27,8)*	5 (16,2) α	14 (31,1)*	4 (13,3)
Гіперпролактинемія	14 (38,9)*	10 (32,3)*	7 (15,6) α	2 (6,6)

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні з ГК; α — $p < 0,05$ при порівнянні з I групою.

ло. Ендоскопічні втручання в порожнину матки протягом останніх років набули все більшої поширеності, як із метою діагностування хронічного ендометриту, так і для резекції поліпа або консервативної міомектомії. Серед обстежених пацієнок найбільша (26,6%) частота ендоскопічних втручань у порожнину матки відмічалася в групі порівняння. Це може бути пов'язане з найбільшою тривалістю непліддя в них — 82,3% жінок у цій групі мали проблему протягом 3 років і більше [6]. Не виявлено вагомих відмінностей між групами за частотою оперативних втручань на яєчниках, за винятком тенденції до зростання в групі порівняння, що може мати аналогічне пояснення.

Налагодження цервікального скринінгу призвело до зростання виявлення патології епітелію шийки матки, усе більшої популярності набувають деструктивні операції з цього приводу. Їхня частота в усіх групах була однаковою (близько 30%).

I група та ГП означилися більшою частотою аномальних маткових кровотеч, відтак у жінок цих груп частіше, ніж в інших групах, була вказів-

ка на вишкрібання стінок порожнини матки, яка частіше відмічалася в пацієнок ГП, а серед основних груп увагу звертає лише більша частота інструментальної ревізії стінок порожнини матки.

Отже, найпоширенішими оперативними втручанням на органах малого таза серед учасниць дослідження були гістероскопія та вишкрібання стінок порожнини матки.

У таблиці 5 наведено частоту ендокринних розладів в обстежених пацієнок.

Групи пацієнок були неоднорідними за частотою різних видів ендокринної патології (рис.). У I групі було 33,3% пацієнок із порушенням вуглеводного обміну та 38,9% жінок з ожирінням, у ГП — 37,8% і 40%, відповідно. У жінок з ожирінням порушується секреція гонадотропних гормонів, тобто немає повноцінного дозрівання фолікула та овуляції, за рахунок посиленої периферійної ароматизації андрогенів в естрогени [8]. Інсулінорезистентність, своєю чергою, призводить до гіперандрогенемії [13]. У ГК лише кожна п'ята учасниця мала такі ендокринні розлади. Але варто звернути увагу на II групу обстежених, у якій частота ожиріння була нижчою, ніж в інших групах із неплідністю (29%), а порушень вуглеводного обміну — лише 16,2%.

Особливу увагу слід приділити явищу гіперпролактинемії. Пролактин є гормоном, секреція його значно активується на тлі стресу. Водночас високий вміст гормону є фактором пригнічення овуляції, тобто етіологічним фактором неплідності [19]. У ГП лише 15,6% пацієнок мали підвищений рівень пролактину, а от у I і II групах — 38,9% і 32,3% жінок, відповідно. Тобто психологічні порушення, що лежать в основі ПТСР, впливають на репродуктивну функ-

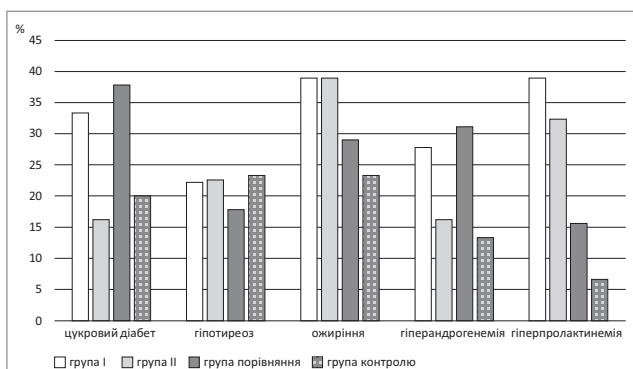


Рис. Ендокринна патологія в обстежених пацієнок

цію, у тому числі і через підвищений вміст цього фактора.

Отже, пацієнткам, які мали порушення фертильності до розвитку ПТСР, були притаманні супутні ендокринні розлади — цукровий діабет, ожиріння, підвищений вміст андрогенів і пролактину в крові. Натомість жінки, фертильність яких порушилася вже на тлі ПТСР, переважно не мали ендокринної патології, виняток становив підвищений вміст пролактину, на що вказувала третина пацієнток цієї групи. Це можна пояснити роллю гормону в реалізації постстресових розладів [23,24].

Висновки

Посттравматичний стресовий розлад є потужним фактором порушення фертильності, адже в групі жінок із непліддям, зареєстрованим після травмуючого чинника, попередній анамнез був неускладненим (у переважній більшості вони мали пологи — 77,5%), часто-

та ендокринних розладів відповідала показникові жінок ГК (порушення вуглеводного обміну — 16,2% і 20,2%, відповідно; ожиріння — 29,0% і 23,3%, відповідно; гіперандрогенемія — 16,2% і 13,3%, відповідно).

У пацієнток із ПТСР, які мали неплідність до дії травмуючого фактора, переважно відмічалася первинна форма порушення фертильності (80,5%), пізні менархе (22,2% при 6,6% у ГК), ювенільні (33,3% при 6,6% у ГК) та аномальні маткові кровотечі в репродуктивному періоді (27,8% при 10,0% у ГК). Ендокринні розлади також були більш поширеними в цій групі — порушення вуглеводного обміну (33,3%), ожиріння (38,9%), гіперандрогенемія (27,8%).

Отже, між жінками з ПТСР до або після констатації непліддя виявлено відмінності гінекологічного анамнезу, що слід враховувати в плануванні допоміжних репродуктивних технологій.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- American Diabetes Association (2020). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – Diabetes Care 2021. *Diabetes Care* 2021. 44; Suppl 1: S15-S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>.
- American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. URL: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>.
- Benksim A, Elkhoudri N, Addi RA, Baali A, Cherkaoui M. (2018). Difference between Primary and Secondary Infertility in Morocco: Frequencies and Associated Factors. *International journal Fertility Sterility*. 12(2): 142–146. doi: 10.22074/ijfs.2018.5188.
- Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. (2000). Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *Journal of Consulting Clinical Psychology*. 68(5): 748–766. doi: 10.1037//0022-006x.68.5.748.
- Bryant RA. (2019). Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry*. 18(3): 259–269. doi: 10.1002/wps.20656.
- Cholkeri-Singh A, Sasaki KJ. (2015). Hysteroscopy for Infertile Women: a Review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 22(3): 353–362. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.12.163>.
- Cooper A, Abbass A, Zed J, Bedford L, Sampalli T, Town J. (2017). Implementing a Psychotherapy Service for Medically Unexplained Symptoms in a Primary Care Setting. *Journal of clinical medicine*. 29; 6(12): 109. <https://doi.org/10.3390/jcm6120109>.
- Dağ ZÖ, Dilbaz B. (2015). Impact of obesity on infertility in women. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 16(2): 111–117. doi: 10.5152/jtgga.2015.15232.
- De Berardis D, Mazza M, Marini S, Nibletto LD, Serroni N, Pino MC, Valchera A et al. (2014). Psychopathology, emotional aspects and psychological counseling in infertility: a review. *Clinica terapeutica*. 165(3): 163–169. doi: 10.7417/CT.2014.1716.
- Deshpande PS, Gupta AS. (2019). Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility. *Journal of human reproductive sciences*. 12(4): 287–293. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_140_18.
- Domar A, Zuttermeister P, Friedman R. (1993). The psychological impact of infertility: a comparison with patients with other medical conditions. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 14: 45–52.
- Fraess-Phillips A, Wagner S, Harris RL. (2017). Firefighters and traumatic stress: a review. *International Journal of Emergency Services*. 6(1): 67–80. <https://doi.org/10.1108/IJES-10-2016-0020>.
- Gautam D, Purandare N, Maxwell CV et al. (2023). The challenges of obesity for fertility: A FIGO literature review. *Int Journal Gynecol Obstet*. 160(1): 50–55. doi: 10.1002/ijgo.14538.
- Guse SB. (1995). The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 4. American Psychiatric Association. 152(8): 1228. [https://doi.org/10.1176/ajp.152\(8\):1228](https://doi.org/10.1176/ajp.152(8):1228).
- Kratzer L, Knefel M, Haselgruber A, Heinz P, Schennach R, Karatzias T. (2022). Co-occurrence of severe PTSD, somatic symptoms and dissociation in a large sample of childhood trauma inpatients: a network analysis. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*. 272(5): 897–908. doi: 10.1007/s00406-021-01342-z.
- Liang S, Chen Y, Wang Q, Chen H et al. (2021). Prevalence and associated factors of infertility among 20–49 year old women in Henan Province, China. *Reproductive*

- Health. 18(1): 254. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01298-2>.
17. Maslianko VA. (2019). Osoblyvosti diahnostyky ta likuvannia vtorynnoho hipotyreozy. Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal. 15(8): 649–656. [Маслянюк ВА. (2019). Особливості діагностики та лікування вторинного гіпотиреозу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 15(8): 649–656]. doi: 10.22141/2224-0721.15.8.2019.191690.
18. Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Diaz I, Ferriani R et al. (2022). The FIGO Ovulatory Disorders Classification System. Human Reproduction. 37(10): 2446–2464. doi: 10.1093/humrep/deac180.
19. Nallusamy S, Gracelyn LJ. (2016). Prevalence of hyperprolactinemia in infertile women and its association with hypothyroidism. International Journal of Advances Medicine. 3(1): 33–38. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20151533>.
20. Roozitalab S, Rahimzadeh M, Mirmajidi SR, Ataee M, Esmaelzadeh Saeieh S. (2021). The Relationship Between Infertility, Stress, and Quality of Life with Posttraumatic Stress Disorder in Infertile Women. Journale Reprod Infertil. 22(4): 282–288. doi: 10.18502/jri.v22i4.7654.
21. Shephard B, Shorter E. (2001). A war of nerves: Soldiers and psychiatrists in the twentieth century. American Journal of Ophthalmology. 106(5): 1763. doi: 10.2307/2692764.
22. Town JM, Driessen E. (2013). Emerging Evidence for Intensive Short-Term Dynamic Psychotherapy with Personality Disorders and Somatic Disorders. Psychiatric Annals. 43(11): 502–507. <https://doi.org/10.3928/00485713-20131105-05>.
23. Ventskivs'ka I, Zahorodnia O. (2021). Zhinochi chynnyky neplidnosti u shliubi. Health of Man. 2: 8–13. [Венцківська ІБ, Загородня ОС. (2021). Жіночі чинники неплідності у шлюбі. Здоров'я чоловіка. 2: 8–13].
24. Ventskovskaia YB, Zahorodniaia AS. (2013). Stressyndutsyrovannia narusheniya reproduktyvnoi y seksualnoi funktsyy. Reproduktyvnoe zdorove. Vostochnaia Evropa. 2: 113–119. [Венцковская ИБ, Загородняя АС. (2013). Стресс-индуцированные нарушения репродуктивной и сексуальной функции. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2: 113–119].
25. Wamser–Nanney R. (2020). Trauma exposure, PTSD and indices of fertility. J Psychosom Obstet Gynaecol. 41(2): 116–121. doi: 10.1080/0167482X.2019.1619691.

Відомості про авторів:

Карлова Олена Олександрівна — к.мед.н., проф. каф. акушерства гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.
Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-7683-9908>.

Блалі Фаділа Ельмостафа — аспірант каф. акушерства гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.
Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0009-0008-6053-7789>.

Стаття надійшла до редакції 03.08.2023 р.; прийнята до друку 20.10.2023 р.

УДК 618.14/.15-007.42-079.4-085.361:[615.385:611-018.52:547.99]

М.С. Лоншакова^{1,2}, Л.В. Суслікова^{1,3}, А.В. Сербенюк^{1,3}

Ефективність елімінаційної дієти в поліпшенні показників якості життя жінок фертильного віку із симптомним аденоміозом

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини, Україна³Клініка репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 5(168): 21-27; doi 10.15574/HW.2023.168.21

For citation: Lonshakova MS, Suslikova LV, Serbenyuk AV. (2023). The effectiveness of the elimination diet in improving quality of life indicators in the childbearing age women with symptomatic adenomyosis. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(168): 21-27; doi 10.15574/HW.2023.168.21.

Поширеність і збільшення кількості випадків симптомного аденоміозу значною мірою корелює з темпами зростання рівня метаболічної патології населення, зокрема порушень вуглеводного обміну.

Мета — дослідити вплив результатів елімінаційної дієти на показники якості життя жінок із симптомним аденоміозом.

Матеріали та методи. Проведено дослідження та порівняння показників якості життя (опитувальник SF-36) у 120 жінок із симптомним аденоміозом, поділених на 4 групи: у I групі (n=30) призначено лікування дієногестом, в інших трьох групах (по 30 жінок) рекомендовано вилучити з раціону продукти глибокої промислової обробки, а також молочні продукти (II група), глютенівмісні продукти (III група), молочні і глютенівмісні продукти (IV група). Групи порівняння сформовано з 30 здорових жінок (без аденоміозу). Статистичну обробку даних проведено за допомогою програми «SPSS 21».

Результати. Порівняння показників якості життя жінок без аденоміозу та пацієток з аденоміозом встановило значущі відмінності середніх значень усіх компонентів, які становлять концепцію «якості життя» згідно з протоколом SF-36 ($p < 0,05$). Порівняно з жінками I групи пацієнтки II та IV груп мали достовірно вищі сумарні компоненти фізичного (PCS) і психічного (MCS) здоров'я ($p < 0,05$), а жінки III групи — достовірно вищий показник PCS ($p = 0,005$), але не MCS.

Висновки. Елімінаційна дієта з урахуванням виявленого виду харчової непереносимості поліпшує показники якості життя жінок фертильного віку із симптомним аденоміозом.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: симптомний аденоміоз, дієногест, елімінаційна дієта, якість життя.

The effectiveness of the elimination diet in improving quality of life indicators in the childbearing age women with symptomatic adenomyosis

M.S. Lonshakova^{1,2}, L.V. Suslikova^{1,3}, A.V. Serbenyuk^{1,3}¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv²Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine, Ukraine³Clinic of reproductive technologies Ukrainian State Institute of Reproductive Medicine of the Shupyk National Medical University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

The prevalence and growth in the number of cases of symptomatic adenomyosis is largely correlated with the rate of growth in the level of metabolic pathology in the population, in particular, disorders of carbohydrate metabolism.

Purpose — to investigate the impact of the results of the elimination diet on the indicators of the quality of life of women with symptomatic adenomyosis.

Materials and methods. A study and comparison of quality of life indicators (SF-36 questionnaire) was conducted in 120 women with symptomatic adenomyosis, which were divided into 4 groups: the Group I (n=30) was prescribed dienogest treatment, in the other three groups there were 30 women each, who were recommended to exclude from the diet products of deep industrial processing and dairy products (the Group II) or gluten-containing products (the Group III) or both dairy and gluten-containing products (the Group IV). The comparison group consisted of 30 healthy women (without adenomyosis). Statistical data processing was carried out using the SPSS 21 program.

Results. Comparison of quality of life indicators of women without adenomyosis and patients with adenomyosis has shown significant differences in the average values of all components comprising the concept of "quality of life" according to the SF-36 protocol ($p < 0.05$). Compared with women of the Group I, patients of the Groups II and IV had significantly higher total components of physical (PCS) and mental (MCS) health ($p < 0.05$), and women of the Group III had a significantly higher PCS index ($p = 0.005$), but not MCS.

Conclusions. An elimination diet considering the identified type of food intolerance improves quality of life of childbearing age women with symptomatic adenomyosis.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: symptomatic endometriosis, dienogest, elimination diet, quality of life.

В Україні, як і в усьому світі, аденоміоз є одним із найпоширеніших доброякісних гінекологічних проліферативних захворювань у жінок. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 10–15% жінок репродуктивного віку страждають на симптомний аденоміоз [14]. Найчастішою скаргою жінок з аденоміозом є біль [2,18], який може мати різноманітну симптоматику, у тому числі дисменорею, диспареунію, хронічний тазовий біль, дизурію, а також спричиняти хронічну втому та безпліддя [5,14]. Ця патологія істотно порушує фізичне, ментальне та соціального благополуччя [7,15,18]. Зазвичай дослідження якості життя при аденоміозі вивчають лише вперше діагностовані випадки захворювання, а отже, наразі практично немає даних про довгострокові наслідки захворювання після фактичного лікування. Тим не менш, якість життя є одним з інформативних методів оцінки здоров'я пацієнта як на індивідуальному, так і на груповому рівнях. Цей показник, так само як симптоми та ознаки захворювання, змінюється протягом лікування залежно від фізичного і психологічного стану хворого. Це дає змогу оцінити не тільки ефективність застосованої терапії, але й проводити її корекцію [9,11]. Для оцінювання якості життя розроблено багато анкет та опитувальників, найпоширенішим серед яких наразі є опитувальник SF-36 [23]. Він нормований для загальної популяції в США, країнах Європи (Франція, Італія, Данія), Австралії [11], а також валідизований українською мовою [4].

Основними ланками розвитку та маніфестації аденоміозу є генетична схильність, дисгормональні явища, порушення функціонування та взаємозв'язку імунної та ендокринної систем, дисрегуляція апоптозу та ангиогенезу [13,21].

Поширеність і збільшення кількості випадків симптомного аденоміозу значною мірою корелюють із темпами зростання рівня метаболічної патології населення, зокрема, порушень мікробіому кишечника, функції гепатобіліарної системи та вуглеводного обміну. Надмірне споживання певних продуктів, таких як промислові солодоці, борошняні і хлібопекарські вироби, рафіновані молочні продукти з високим вмістом цукру, негативно впливає на метаболізм, спричиняючи інсулінорезистентність, цукровий діабет, жирову неалкогольну хворобу печінки, дисбіоз кишечника, ферментативну недостатність підшлункової залози тощо [12]. Вищезазначені патології мають схожу

до симптомного аденоміозу клінічну картину, яка може посилюватись у передменструальний період. Нераціональне і надмірно насичене вуглеводами та консервантами харчування поєднуються з хронічним стресом, порушенням роботи імунної системи та кишечника, виснаженими ферментативними та дезінтоксикаційними системами організму, дисбіотичними та дисгормональними порушеннями [5].

Мета дослідження – вивчити вплив результатів елімінаційної дієти на показники якості життя жінок із симптомним аденоміозом.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне контрольоване дослідження на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини з 1 квітня 2021 року по 30 вересня 2023 року.

Критерії залучення до дослідження: вік від 18 до 45 років; верифікований згідно з рекомендаціями Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE) [6] аденоміоз із клінічними проявами та ознаками; III–IV стадія аденоміозу згідно з класифікацією Американського товариства репродуктивної медицини (r-ASRM) [1]; інформована згода жінки на участь у дослідженні.

Критерії незалучення до дослідження: вік <18 років і >45 років; вагітність; декомпенсована супутня соматична, онкологічна, психічна, неврологічна патологія; деменція різного генезу; неповне заповнення анкети; відмова від участі в дослідженні. Жінки після інвазивних хірургічних втручань на органах малого таза і/або черевної порожнини до когорта не входили.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика для всіх, хто брав участь.

У дослідженні взяли участь 150 жінок, із них 30 здорових жінок, які становили групу порівняння, і 120 жінок із симптомним аденоміозом, які поділені на чотири дослідні групи.

Група порівняння сформована для визначення впливу аденоміозу на якість життя, для цього 8 доменів короткої версії опитувальника здоров'я – 36 (The MOS 36-item Short Form Health Survey – SF-36) та сумарні показники дослідних груп порівняно з результатами анкетування здорових студенток, співробітників клініки та кафедри акушерства, гінекології та репро-

дуктології. Для групи порівняння критеріями незалучення до дослідження були: вік <18 років і >45 років; вагітність; гінекологічні захворювання; інвазивні хірургічні втручання на органах малого таза і/або черевної порожнини в анамнезі; декомпенсована супутня патологія; деменція різного генезу; неповне заповнення анкети; відмова від участі в дослідженні.

I групу становили 30 жінок з уперше діагностованим аденоміозом, яким призначено стандартне лікування (препарати дієногесту в дозуванні 1 мг щоденно тривало).

II, III та IV групи становили по 30 жінок, яким у зв'язку з відмовою від застосування препаратів дієногесту через його погану переносимість призначено раціоналізацію харчування, а саме: вилучення з раціону продуктів глибокої промислової обробки та елімінаційну дієту залежно від виявленого виду харчової непереносимості. Таким чином, усі пацієнтки II, III і IV груп не вживали харчових продуктів, які піддаються промислового впливу та зазвичай містять консерванти, цукор, підсолоджувачі, загусники, барвники, ароматизатори та інші нефізіологічні для людського організму сполуки (солодощі, хліб, випічка, консерви, снеки, фастфуд, напівфабрикати тощо). Крім цього, жінки II групи вилучили з раціону молочні продукти, III групи – глютенісмісні продукти, IV групи – молочні і глютенісмісні продукти.

Біль у ділянці таза, пов'язаний з аденоміозом, виміряно за допомогою візуальної аналогової шкали – ВАШ (0–10 см). Для оцінювання якості життя використано опитувальник SF-36 [23]. Він містить 36 питань, які формують 8 основних аспектів здоров'я (доменів): фізичні функції (Physical Functioning – PF), рольове фізичне функціонування (Role-Physical Functioning – RP), рольове емоційне функціонування (Role-Emotional – RE), оцінка болю (Bodily pain – BP), загального благополуччя (General Health – GH), життєздатності (Vitality – VT), соціального функціонування (Social Functioning – SF), психічного здоров'я (Mental Health – MH), а також 2 сумарні компоненти – фізичне здоров'я (PCS) і психічне здоров'я (MCS).

Після завершення учасницями дослідження 12-місячної корекційної програми проведено порівняння динаміки досліджуваних показників якості життя за шкалою SF-36.

Статистичну обробку отриманих даних виконано за допомогою статистичних пакетів для

медичних і біологічних досліджень («SPSS», версія 20, «IBM»). Дані наведено у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення). Для порівняння параметричних даних (після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл) застосовано метод ANOVA (для декількох груп) і t-критерій Стюдента для 2 незалежних вибірок. Для порівняння непараметричних даних застосовано методи Краскела–Уолліса (для декількох груп) та Манна–Уїтні для 2 груп незалежних сукупностей, тест Вілкохон для залежних сукупностей. Для знаходження відмінностей частот використано метод визначення χ^2 (Пірсона). Статистично значущими прийнято відмінності за $p < 0,05$ (95-відсотковий рівень значущості) і за $p < 0,01$ (99-відсотковий рівень значущості).

Результати дослідження та їх обговорення

Група порівняння та дослідні групи були порівнянними за віком, індексом маси тіла, рівнем освіти, сімейним статусом, частотою тютюнокуріння, типом рухової активності, соматичним, акушерським і гінекологічним анамнезом. Пацієнтки усіх дослідних груп мали достовірно більшу інтенсивність тазового болю, ніж жінки в групі порівняння ($p < 0,001$), а жінки I групи, на відміну від інших аналізованих груп, не отримували гормональної контрацепції. Окремі характеристики груп наведено в таблиці 1.

Порівняння середніх значень показників якості життя респонденток групи порівняння та пацієток I групи показало значущі відмінності середніх значень усіх компонентів, які

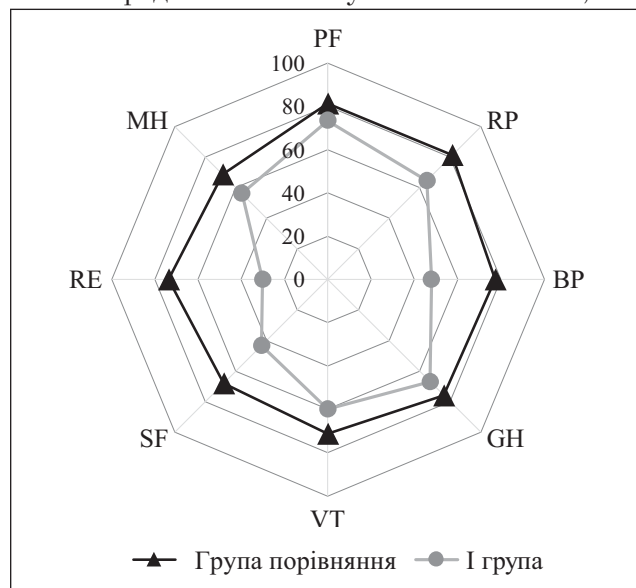


Рис. 1. Якість життя жінок групи порівняння (n=30) і жінок з уперше діагностованим аденоміозом (I група, n=30)

Таблиця 1

Деякі демографічні та клінічні характеристики жінок

Показник	Група порівняння (n=30)	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	IV група (n=30)
Вік, роки	34,47±6,79	31,5±5,76	32,23±7,1	33,5±7,82	32,27±7,61
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,2±4,94	28,47±4,05	28,03±4,47	30,23±6,88	30,03±5,87
Вища освіта, абс. (%)	14 (46,7)	19 (63,3)	20 (66,7)	17 (56,7)	21 (70,0)
Одружена або проживає з партнером, абс. (%)	20 (66,7)	22 (73,3)	26 (86,7)	25 (83,3)	22 (73,3)
Статус курця, абс. (%)	6 (20,0)	6 (20,0)	4 (13,3)	3 (10,0)	6 (20,0)
Активний або помірноактивний спосіб життя, абс. (%)	17 (56,7)	17 (56,7)	14 (46,7)	17 (56,7)	15 (50)
Гормональна контрацепція протягом останніх 3 місяців, абс. (%)	14 (46,7)	0*	8 (26,7)	9 (30,0)	7 (23,3)
Тривалість менструального циклу, абс. (%)					
≤24 дні	4 (13,3)	4 (13,3)	5 (16,7)	4 (13,3)	6 (20,0)
25-32 дні	23 (76,7)	22 (73,3)	22 (73,3)	24 (80,0)	23 (76,7)
≥33 дні	3 (10,0)	4 (13,3)	3 (10,0)	2 (6,7)	1 (3,3)
Тривалість менструації, дні	4,47±1,87	4,6±1,83	4,9±1,52	4,7±1,84	4,83±1,64
Паритет	2,07±1,39	1,8±1,03	1,93±1,23	2,07±1,34	2,06±1,26
Кількість вагітностей	2,5±1,57	2,17±1,44	2,37±1,75	2,27±1,51	2,47±1,66
Субфертильність, абс. (%)	5 (16,7)	3 (10,0)	3 (10,0)	2 (6,7)	3 (10,0)
Інтенсивність болю в ділянці таза за ВАШ, см	0,33±0,76	5,03±1,35*	4,83±1,12*	4,43±1,14*	4,9±1,56*
Супутня патологія, абс. (%)	18 (60,0)	18 (60,0)	20 (66,7)	21 (70,0)	16 (53,3)

Примітка: * — рівень значущості відмінностей показників щодо групи порівняння $p < 0,05$.

Таблиця 2

Відмінності показників якості життя жінок у групах на початку дослідження

Шкала SF-36	Група порівняння (n=30)	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	IV група (n=30)
	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
PF, %	81,33±12,45	73,53±14,79*	66,1±22,59*	72,03±21,45*	75,73±23,06
RP, %	81,37±15,64	64,7±31,81*	50,0±34,74*	67,42±28,32*	47,19±36,99*
BP, %	77,27±12,77	47,79±26,31*	66,0±19,71*#	76,33±25,37#	65,97±23,97*#
GH, %	75,87±8,67	66,85±21,59*	74,23±17,89	66,5±32,72	72,1±15,49
VT, %	71,3±12,58	59,88±22,63*	60,17±19,32*	61,33±24,18	58,67±18,0*
SF, %	68,0±9,73	43,23±32,19*	59,08±24,67#	60,97±29,05#	59,75±26,29#
RE, %	73,72±17,64	30,27±37,1*	43,33±43,9*	55,25±33,65*#	52,55±43,7*#
MH, %	68,73±11,67	56,26±25,38*	55,33±16,74*	53,87±20,08*	50,67±16,82*
PCS, %	49,97±9,21	41,82±18,79*	42,32±14,68*	43,4±15,38*	44,11±11,84*
MCS, %	50,03±9,78	28,38±25,51*	32,51±24,79*	36,57±27,5*	28,95±19,9*

Примітка: * — рівень значущості відмінностей показників щодо групи порівняння $p < 0,05$; # — рівень значущості відмінностей показників щодо I групи $p < 0,05$.

становлять концепцію «якості життя» згідно з протоколом SF-36: PF ($p=0,031$), RP ($p=0,013$), BP ($p<0,001$), GH ($p=0,038$), VT ($p=0,019$), SF ($p<0,001$), RE ($p<0,001$), MH ($p=0,018$), а також сумарні компоненти якості життя — PCS ($p=0,037$) і MCS ($p=0,001$) (рис. 1, табл. 2).

За даними таблиці 2, під час порівняння середніх значень початкових показників якості життя жінок з аденоміозом звертають увагу достовірно вищі показники за шкалами BP, SF і RE у II, III і IV групах порівняно з аналогічними показниками I групи ($p<0,05$).

За результатами порівняння кінцевих і початкових показників якості життя у I групі ви-

явлено значущі відмінності щодо поліпшення показників якості життя у BP (47,79±26,31% до лікування проти 65,92±23,56% після лікування, $p=0,014$), SF (43,23±32,19% проти 58,84±18,0%, відповідно, $p=0,034$), RE (30,27±37,1% проти 52,65±29,76%, $p=0,033$), при цьому сумарні компоненти якості життя PCS і MCS не показали переконливих змін за 12 місяців медикаментозної терапії препаратами діеногесту. Ця група була використана в якості контрольної під час порівняння ефектів в інших групах жінок із симптомним аденоміозом.

Порівняння середніх значень якості життя, визначених за опитувальником SF-36 че-

Таблиця 3

Відмінності показників якості життя жінок у дослідних групах наприкінці 12-місячної корекційної програми

Шкала SF-36	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	IV група (n=30)
	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
PF, %	70,83±25,49	82,3±14,76*	83,77±12,0*	83,6±13,94*
RP, %	63,37±37,49	71,8±30,06	74,83±25,49	81,7±23,8*
BP, %	65,92±23,56	73,63±18,17	75,67±24,76	68,17±18,31
GH, %	63,09±23,65	80,17±13,56*	77,9±37,49*	78,67±13,89*
VT, %	62,31±16,35	71,8±14,84*	70,8±19,1*	72,7±15,14*
SF, %	58,84±18,0	71,7±17,6*	64,93±23,56	56,65±18,61
RE, %	52,65±29,76	67,13±29,37	68,89±14,04*	67,95±23,42*
MH, %	59,86±16,6	65,83±15,06	62,03±23,65	77,93±16,75*
PCS, %	40,84±18,71	50,1±13,51*	52,16±12,47*	49,76±17,51*
MCS, %	38,91±16,75	48,28±18,27*	43,4±16,35	52,31±19,32*

Примітка: * — рівень значущості відмінностей показників порівняно з I групою $p < 0,05$.

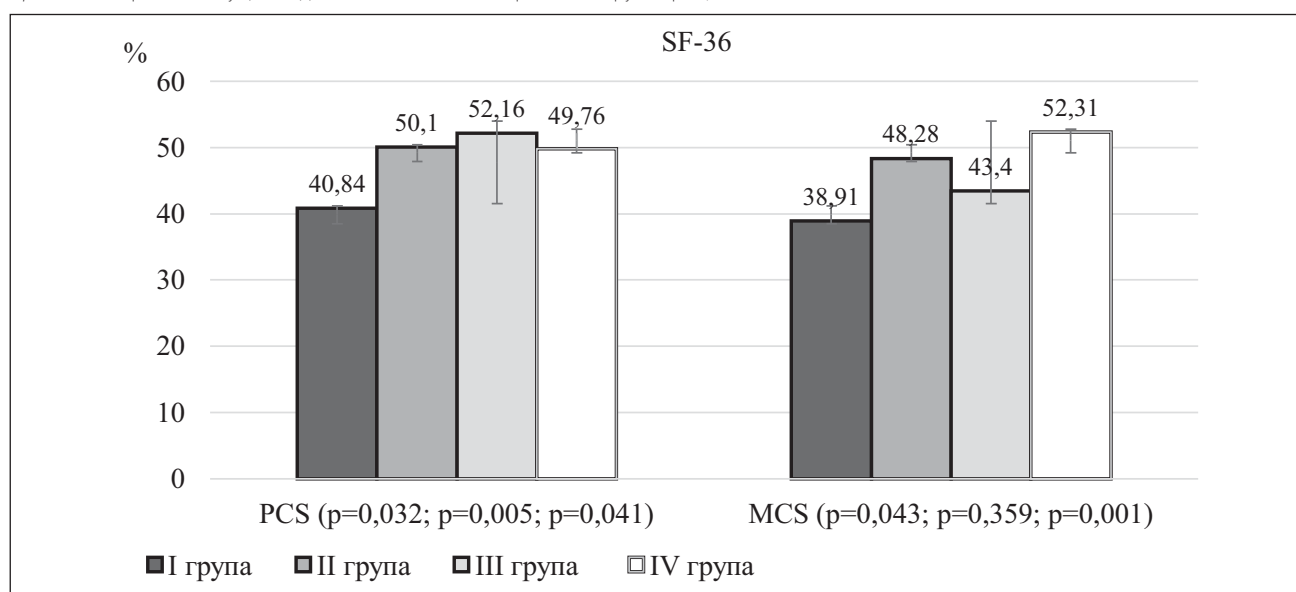


Рис. 2. Відмінності сумарних фізичного та психічного компонентів якості життя жінок у дослідних групах наприкінці 12-місячної корекційної програми

рез 12 місяців, дало змогу встановити значущі відмінності між I і II групами в PF ($p=0,037$), GH ($p=0,001$), VT ($p=0,022$) і SF ($p=0,007$); між I і III групами в PF ($p=0,015$), GH ($p=0,005$), VT ($p=0,028$) і RE ($p=0,021$); між I і IV групами в PF ($p=0,019$), RF ($p=0,028$), GH ($p=0,003$), VT ($p=0,013$), RE ($p=0,031$) і MH ($p < 0,001$) (табл. 3).

За даними рисунку 2, порівняно з жінками I групи пацієнтки II і IV груп мали достовірно вищі сумарні компоненти якості життя PCS ($p=0,032$ і $p=0,041$, відповідно) і MCS ($p=0,043$ і $p=0,001$, відповідно), а жінки III групи — достовірно вищий сумарний компонент PCS ($p=0,005$), але не MCS.

Проведений нами аналіз результатів анкетування SF-36 показав достовірне зниження всіх показників якості життя пацієнток з уперше діагностованим аденоміозом порівняно з аналогічними показниками здорових респонденток.

Значний вплив аденоміозу на якість життя пацієнток цієї категорії в різних країнах та етнічних групах виявлено і в інших дослідженнях [10,17]. P.G. Surtees та співавт. (2003) показано, що вплив аденоміозу на фізичний (але не психічний) показник якості життя згідно з результатами анкетування за SF-36 є подібним, як і при онкологічних захворюваннях [20]. Встановлено, що факторами, які порушують якість життя цих жінок, є тазовий біль [10], стрес [16], депресивні розлади, тривожність, хронічна втома [3, 19]. Так, К.Е. Npoaham та співавт. (2011) відмічено, що тазовий біль і тяжкість захворювання є основними факторами втрати продуктивності праці при ендометріозі [15].

Результати нашого дослідження, як і інших авторів [8,22], свідчать, що лікування синтетичним пероральним прогестагеном (дієногестом) може мати позитивний вплив на якість життя через

зниження вираженості фізичного болю. Також під час порівняння кінцевих і початкових показників якості життя жінок, які отримували препарати дієносту, нами встановлено поліпшення показника соціальної активності та ролі емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності, але не сумарних компонентів фізичного та психічного здоров'я за 12 місяців медикаментозної терапії. Малоімовірно, що вищий рівень соціальної активності та зменшення емоційних проблем у життєдіяльності є більш бажаними результатами за підвищення фізичної активності, загальної сприйняття власного здоров'я, життєздатності тощо для цієї категорії пацієнтів. Слід припустити, що такий стан речей частково пояснюється побічними ефектами препаратів дієносту та негативним сприйняттям необхідності постійного застосування лікарських засобів, а також пов'язаного з цим фінансового навантаження в умовах економічної кризи та регулярного підвищення цін. Також у разі довготривалої терапії слід брати до уваги факт незручності тривалого застосування препаратів у зв'язку з повномасштабною агресією Росії проти України, через яку багато жінок вимушено переміщені в межах країни та за її межі, де процес придбання медикаментів і медичного супроводу часто організаційно та фінансово складніший.

У зв'язку з цим окремо проаналізовано показники якості життя в групах жінок, які відмовилися від застосування препаратів дієносту через його погану переносимість та отримували 12-місячну корекційну програму щодо вилучення з раціону продуктів глибокої промислової обробки та елімінаційну дієту залежно від виявленого виду харчової непереносимості. Нами доведено, що раціоналізація харчування є ефективним самостійним заходом щодо поліпшення якості життя жінок із симптомним аденоміозом. Так, показники RP, GH, VT, RE були достовір-

но вищими в групах 12-місячної корекційної програми, ніж у пацієнок, які отримували препарати дієносту ($p < 0,05$). Як результат, порівняно з жінками, які отримували препарати дієносту, в групах дієти з вилученням глютенівмісних і/або молочних продуктів жінки мали достовірно вищі сумарні компоненти здоров'я — PCS і MCS ($p < 0,05$), а в групі дієти з вилученням лише глютенівмісних — достовірно вищий показник PCS ($p = 0,005$), але не MCS.

Висновки

Результати, отримані в пацієнок з аденоміозом до початку лікування за всіма компонентами, які становлять концепцію «якості життя» згідно з протоколом SF-36, виявилися достовірно нижчими ($p < 0,05$), ніж у здорових респонденток групи порівняння.

Річний курс лікування синтетичним пероральним прогестагеном (дієностом) позитивно вплинув на якість життя жінок з аденоміозом через зменшення фізичного болю, поліпшення соціальної активності та зниження ролі емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності, але не сумарних компонентів фізичного та психічного здоров'я.

Встановлено, що індивідуально підібрана елімінаційна дієта більш позитивно впливала на якість життя пацієнок з аденоміозом порівняно з медикаментозною терапією, а саме: в групах із вилученням глютенівмісних і/або молочних продуктів жінки мали достовірно вищі сумарні компоненти здоров'я — PCS і MCS ($p < 0,05$), а в групі дієти з вилученням лише глютенівмісних — достовірно вищий показник PCS ($p = 0,005$), але не MCS.

Перспективою подальших досліджень є вивчення факторів негативної динаміки якості життя пацієнок репродуктивного віку з аденоміозом.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. American Fertility Society Revised. (1985). American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril.* 43 (3): 35–352.
2. Asghari S, Valizadeh A, Aghebbati-Maleki L, Nouri M, Yousefi MC. (2017). Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother.* 106: 163–174.
3. Facchin F, Barbara G, Saita E, Mosconi P, Roberto A, Fedele L et al. (2015). Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 36 (4): 135–141.
4. Feshchenko Yul, Mostovoy YuM, Babiychuk YuV. (2002). Protsedura adaptatsii mizhnarodnoho opyтуvalnyka otsinky yakosti zhyttia SF-36 v Ukraini. *Dosvid zastosuvannia u khvorykh bronkhialnoiu astmoiu.* *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal.* 3: 9–11. [Фещенко ЮІ, Мостовой ЮМ, Бабійчук ЮВ. (2002). Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою. *Український пульмонологічний журнал.* 3: 9–11].
5. Kanzaki M, Nakajima T, Yoshimura T. (2011). Immunological aspects of endometriosis. *Nihon Rinsho.* 59; Suppl 1: 44–47.
6. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, d'Hooghe T, Dunselman G, Greb R et al. (2005). ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 20(1): 2698–2704.

7. La Rosa VL, De Franciscis P, Barra F, Schiattarella A, Török P, Shah M et al. (2020). Quality of life in women with endometriosis: a narrative overview. *Minerva Med.* 111 (1): 68–78.
8. Maiorana A, Alfano P, Mercurio A, Marcantonio S, Minneci G, Incandela D et al. (2023). Quality of life and clinical factors in women with endometriosis, the role of dienogest vs EE/dienogest over time: a single-center study. *Arch Gynecol Obstet.* 307 (5): 1503–1512.
9. Malyk SL, Moskovko SP, Moskovko GS, Tytarenko NV. (2015). Yakist zhyttia khvorykh z mnozhynnym sklerozom: terapevtychnyi vplyv kholekaltsyferolu (vitaminu D₃). *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal.* 7: 28–32. [Малик СЛ, Московко СП, Московко ГП, Титаренко НВ. (2015). Якість життя хворих з множинним склерозом: терапевтичний вплив холекальциферолу (вітаміну D₃). Міжнародний неврологічний журнал. 7: 28–32].
10. Márki G, Bokor A, Rigó J, Rigó A. (2017). Physical pain and emotion regulation as the main predictive factors of health-related quality of life in women living with endometriosis. *Hum Reprod.* 32 (7): 1432–1438.
11. Martsovenko IM, Martsovenko VI, Radchenko GD, Sirenko YuM. (2013). Pokrashchennia yakosti zhyttia yak vtorynna točka otsinky efektyvnosti antyhipertenzynnoi terapii. *Arterialna hipertenzia.* 2 (28): 43–36. [Марцовенко ІМ, Марцовенко ВІ, Радченко ГД, Сіренко ЮМ. (2013). Покращення якості життя як вторинна точка оцінки ефективності антигіпертензивної терапії. Артеріальна гіпертензія. 2 (28): 43–36].
12. Marziali M, Capozzolo T. (2015). Role of Gluten-Free Diet in the Management of Chronic Pelvic Pain of Deep Infiltrativy Endometriosis. *Minim Invasive Gynecol.* 22 (6S): S51–S52.
13. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. (2003). Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease. *Trends Mol Med.* 9 (5): 223–228.
14. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. (2014). Endometriosis still a challenge. *J Med Life.* 7 (3): 349–357.
15. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C et al. (2011). Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 96 (2): 366–373.
16. Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. (2008). Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress.* 11 (5): 390–397.
17. Rossi V, Galizia R, Tripodi F, Simonelli C, Porpora MG, Nimbi FM. (2022). Endometriosis and Sexual Functioning: How Much Do Cognitive and Psycho-Emotional Factors Matter? *Int J Environ Res Public Health.* 19 (9): 5319.
18. Rossi V, Tripodi F, Simonelli C, Galizia R, Nimbi FM. (2021). Endometriosis-associated pain: a review of quality of life, sexual health and couple relationship. *Minerva Obstet Gynecol.* 73 (5): 536–552.
19. Sepulcri Rde P, do Amaral VF. (2009). Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 142 (1): 53–56.
20. Surtees PG, Wainwright NWJ, Khaw KT, Day NE. (2003). Functional health status, chronic medical conditions and disorders of mood. *Br J Psychiatry.* 183: 299–303.
21. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. (2018). The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med.* 24 (9): 748–762.
22. Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S, Banal-Silao MJ, Kim MR, Seong SJ et al. (2019). Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health.* 19 (1): 68.
23. Ware J. (1992). The MOS 36-item short-form healthy survey (SF-36). *Medical Care.* 30 (6): 473–483.

Відомості про авторів:

Лоншакова Марія Сергіївна — аспірант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. В. Івасюка, 16; тел.: (044) 411-92-33. <https://orcid.org/0000-0002-6980-2998>.

Суслікова Лідія Вікторівна — д.мед.н., проф. каф. акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. В. Івасюка, 16; тел.: (044) 411-92-33. <https://orcid.org/0000-0002-5369-5817>.

Сербенюк Анастасія Валеріївна — к.мед.н., лікар-акушер-гінеколог клініки репродуктивних технологій НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. В. Івасюка, 16; тел.: (044) 411-92-33. <https://orcid.org/0000-0002-7212-2678>.

Стаття надійшла до редакції 29.07.2023 р.; прийнята до друку 20.10.2023 р.

УДК 618.177:918.146-002-003.218-07:612.017.1

К.В. Середа

Стан локального цервікального імунітету в жінок із непліддям

Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 5(168): 28-33; doi 10.15574/HW.2023.168.28

For citation: Sereda KV. (2023). State of local cervical immunity in women with infertility. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(168): 28-33; doi 10.15574/HW.2023.168.28.**Мета** — вивчити окремі показники локального імунітету в жінок із непліддям різного походження та ранніми цервікальними ураженнями.**Матеріали та методи.** Обстежено стан локального цервікального імунітету в 496 жінок, яких поділено на групи залежно від причини неплідності, а кожну групу — на підгрупи А і В залежно від наявності уражень цервікального епітелію. 128 жінок I групи мали ендокринну причину, 122 пацієнтки II групи — трубно-перитонеальний фактор непліддя, а 121 пацієнтка III групи — чоловічий фактор порушення фертильності. 125 здорових жінок сформували групу контролю (ГК). До підгруп А увійшли жінки з результатом рідинної цитології NILM: IA — 100 жінок, IIA — 70, IIIA — 68, ГКА — 88. До підгруп В увійшли жінки, що мали результат рідинної цитології ASC-US (атипові клітини невизначеного походження), LSIL (легкого ступеня інтраепітеліальне ураження) та HSIL (тяжкого ступеня інтраепітеліальне ураження): IB — 28 пацієнток, IIB — 52, IIIB — 53, ГКВ — 37. У всіх пацієнток методом полімеразної ланцюгової реакції визначено вміст інтерлейкіна-8 і -6 (ІЛ-8, ІЛ-6), лактоферину та секреторного інгібітора протеїнази лейкоцитів у матеріалі, отриманому для проведення рідинної цитології.**Результати.** У всіх пацієнток із непліддям виявлено підвищену концентрацію секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (від 314,1 до 398,7 pg/ml) та знижений вміст лактоферину (від 13,6 до 28,6 pg/ml) порівняно з групою здорових жінок (114,8 і 64,8 pg/ml, відповідно). У жінок із непліддям трубно-перитонеального та чоловічого походження виявлено підвищені концентрації ІЛ-8 від (659,9 до 878,8 pg/ml), ніж у групі ендокринного непліддя (302,9 pg/ml) та в групі здорових жінок (282,4 pg/ml).**Висновки.** Вміст ІЛ-8 у цервікальному слизі вірогідно вищий у жінок із непліддям трубно-перитонеального (838 pg/ml) і чоловічого походження (659,9 pg/ml), ніж у здорових жінок (289,4 pg/ml) і в жінок з ендокринним непліддям (302,3 pg/ml). Вміст секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази в цервікальному слизі підвищений у всіх пацієнток із непліддям незалежно від його причини (від 314,1 pg/ml до 398,9 pg/ml), у групі здорових жінок — 144,8 pg/ml. Вміст лактоферину в слизі цервікального каналу знижений у всіх пацієнток із порушеною фертильністю (від 13,6 pg/ml до 28,6 pg/ml), у групі здорових жінок — 64,8 pg/ml.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: непліддя, інтерлейкіни, ранні цервікальні ураження, лактоферин, секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази.

State of local cervical immunity in women with infertility

K. V. Sereda

Kyiv City Centre for Reproductive and Perinatal Medicine, Ukraine

Purpose — to study certain indicators of local immunity in women with infertility of various origins and early cervical lesions**Materials and methods.** The state of local cervical immunity was examined in 496 women, who were divided into groups depending on the cause of infertility, and each group was divided into subgroups A and B depending on the presence of cervical epithelial lesions. 128 women in the Group I had an endocrine cause, 122 patients in the Group II had a tubal-peritoneal factor of infertility, and 121 patients in the Group III had a male factor of fertility disorder. 125 healthy women formed the control group (CG). Subgroup A included women with NILM liquid cytology results: IA — 100 women, IIA — 70, IIIA — 68, GCA — 88. Subgroups B included women with ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance), LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) and HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion): IB — 28 patients, IIB — 52, IIIB — 53, CGB — 37. In all patients, the content of interleukin-8 and -6 (IL-8, IL-6), lactoferrin and secretory leukocyte proteinase inhibitor in the material obtained for liquid cytology was determined by polymerase chain reaction.**Results.** In all patients with infertility, an increased concentration of secretory leukocyte proteinase inhibitor (from 314.1 to 398.7 pg/ml) and a decreased lactoferrin content (from 13.6 to 28.6 pg/ml) were found compared to the group of healthy women (114.8 and 64.8 pg/ml, respectively). In women with tubal and peritoneal infertility and male infertility, higher concentrations of IL-8 were found (659.9 to 878.8 pg/ml) than in the group of endocrine infertility (302.9 pg/ml) and in the group of healthy women (282.4 pg/ml).**Conclusions.** IL-8 content in cervical mucus is probably higher in women with tubal-peritoneal infertility (838 pg/ml) and male infertility (659.9 pg/ml) than in healthy women (289.4 pg/ml) and in women with endocrine infertility (302.3 pg/ml). The content of secretory inhibitor of leukocyte proteinase in cervical mucus was increased in all patients with infertility, regardless of its cause (from 314.1 pg/ml to 398.9 pg/ml), in the group of healthy women — 144.8 pg/ml. The content of lactoferrin in the mucus of the cervical canal was reduced in all patients with impaired fertility (from 13.6 pg/ml to 28.6 pg/ml), in the group of healthy women — 64.8 pg/ml.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: infertility, interleukins, early cervical lesions, lactoferrin, secretory leukocyte proteinase inhibitor.

Непліддя являє собою нездатність пари отримати вагітність через 12 місяців регулярного статевого життя без контрацепції. Особливість цього діагнозу полягає саме в тому, що він стосується пари, а не окремо чоловіка або жінки, хоча діагностичний пошук проводиться завжди саме в них. 12,7% жінок репродуктивного віку у світі не отримують запланованої вагітності [4]. Лише 85% усіх пацієнтів із непліддям мають ідентифіковану його причину, серед яких — овуляторна дисфункція, трубний і чоловічий фактор. Решта 15% пар мають нез'ясовану причину розладів фертильності. До факторів, що знижують фертильність, належать спосіб життя, довкілля, куріння, надлишкова вага [1].

Важливою складовою успішної реалізації репродуктивної функції є біоценоз піхви та цервікальний слиз. Зміни мікрофлори піхви, відтак зміни реакції на її вміст, можуть порушувати фертильність за рахунок зростання вмісту в цервікальному слизові фактора некрозу пухлини та інтерферону- γ [15]. Власне, вміст саме цих чинників підвищується в цервікальному слизі жінок із непліддям, причину якого не з'ясовано. Механізми, за рахунок яких прозапальні цитокини в слизі перешкоджають заплідненню, остаточно не відомі, припускають, що це пов'язано з підвищеною активністю натуральних кілерів [20]. Вміст цервікального каналу, крім слизу, також має у своєму складі численні фактори локальної імунної відповіді — секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази (СІЛП), кольпопектин, лактоферин, епітеліальний β -дефензин, що регулюють запальну реакцію. В умовах хронічного запального процесу крипти цервікального каналу секретують слиз зі значно зменшеною в'язкістю, що ускладнює рух сперматозоїдів [18].

Водночас поширеність різного ступеня тяжкості цервікальних уражень є також досить високою, і так само в їхньому патогенезі важливу роль відіграють фактори локальної імунної відповіді. 99% усіх випадків цервікального раку асоційовані з вірусом папіломи людини, важливу роль відіграє поєднання цього вірусу з вірусом простого герпесу [22]. Показано, що висока концентрація прозапальних цитокинів у цервікальному слизі призводить до вірусної трансформації сквамозного епітелію, а самі клітини з явищами атипії здатні виділяти прозапальні інтерлейкіни (ІЛ) [24]. D. Osaigwu та співавт. (2019) у статті, присвяченій вмісту прозапального ІЛ-8 у матеріалі, набраному для

проведення тесту рідинної цитології, порівняли імунну систему з протипожежною охороною, яка намагається ізолювати пожежу, тобто запальний процес від поширення. Для цього відбувається міграція імунокомпетентних клітин до вогнища ураження, відтак — інтенсивний синтез прозапальних месенджерів. Утім обов'язковою компонентою будь-якої запальної реакції є стимуляція проліферації клітин, яка в уражених вірусом папіломи людини сквамозних клітинах, зі скомпроментованою здатністю до апоптозу, стає поштовхом до атипової трансформації [16].

Інтерлейкін-8 — один із провідних цитокинів прозапальної дії, активність якого реалізується шляхом стимуляції нейтрофілів, макрофагів та інших місцевих імунокомпетентних клітин [14]. Для прогресування атипової трансформації клітин при ранніх цервікальних ураженнях (РЦУ) важливе значення має також його ангіогенна активність [19].

Секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази — один із локально активних факторів, що впливає на імунну запальну реакцію. Його гіперпродукція є відповіддю на місцевий імунний запальний процес [11]. Невелика за розмірами серинова пептидаза має дуже широкий спектр дії — пригнічує синтез прозапальних цитокинів, нейтрофільну інфільтрацію тканин тощо. Такий широкий спектр дії пов'язаний із властивістю молекули проникати в ядро імунокомпетентних клітин і пригнічувати експресію генів, які регулюють вказані процеси [7]. Іншими словами, зростання фактора при запальному процесі є спробою обмежити його активність, тобто маркером його надмірності.

Отже, активація локальної запальної реакції є властивою рисою як непліддя, так і РЦУ, дослідження їхнього взаємовпливу може мати значення для підвищення ефективності лікування обох станів.

Мета дослідження — вивчити окремі показники локального імунітету в жінок із непліддям різного походження та РЦУ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 496 жінок, які звернулися по консультацію до Київського міського центру репродуктивної медицини протягом 2020–2023 рр., з них 371 жінка звернулася з причини ненастання вагітності, всі випадки відповідали міжнародним критеріям непліддя. Після детального збору анамнезу та проведення ультразвукового

Таблиця 1
Вміст інтерлейкіна-8 у цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення, pg/ml
IA (n=100)	302,3±34,07*
IB (n=28)	558,3±40,19 ^α *
IIA (n=70)	838,8±57,27 ^α
IIB (n=52)	787,8±61,01 ^α
IIIA (n=68)	659,9±29,82 ^α
IIIB (n=53)	878,8±98,4,3 ^α
ГКА (n=88)	289,4±19,0,7
ГКВ (n=37)	456,6±35,30*

Примітки: * — відмінності між підгрупами в межах групи є вірогідними;
α — відмінність з ГКА є вірогідною.

й лабораторних досліджень пацієнток поділено на такі групи: 128 жінок I групи мали ендокринну причину непліддя, 122 пацієнтки II групи — трубно-перитонеальний фактор непліддя, 121 пацієнтка III групи — чоловічий чинник порушення фертильності. 125 жінок, які звернулися до центру для планового профілактичного огляду, сформували групу контролю (ГК). Після виконання ПАП-тесту методом рідинної цитології пацієнток усіх груп поділено ще на дві підгрупи залежно від виявлення уражень цервікального епітелію. До підгруп А увійшли жінки з результатом рідинної цитології NILM (негативний щодо інтраепітеліальних уражень): IA — 100 жінок, IIA — 70, IIIA — 68, ГКА — 88. До підгруп В — жінки, які мали результат рідинної цитології ASC-US (атипові клітини невизначеного походження), LSIL (легкого ступеня інтраепітеліальне ураження) та HSIL (тяжкого ступеня інтраепітеліальне ураження): IB — 28 пацієнток, IIB — 52, IIIB — 53, ГКВ — 37. У дослідженні не виявлено випадків цервікального раку.

У всіх пацієнток взято матеріал із цервікального каналу методом, аналогічним забору матеріалу для рідинної цитології, — спеціальною щіточкою, яка при повертанні захоплює матеріал із внутрішньої поверхні цервікального каналу та з вагінальної частини шийки матки. Щіточку розміщували у спеціальному буферному розчині, який заморожували для зберігання та транспортування. Після розморожування зразки використовували для виконання імуноферментного аналізу на обладнанні Київського міського центру репродуктивної медицини, застосовуючи відповідні набори реактивів «Elabscience» (США).

Так, визначено вміст ІЛ-8, ІЛ-6, лактоферину та СІПЛ у матеріалі, отриманому для проведення рідинної цитології.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження

ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Для статистичної оцінки отриманих результатів використано Т-критерій Вілкоксона, обчислене значення Т порівняно з табличним для цієї кількості спостережень, за його меншого значення відмінності між групами прийнято вірогідними. Для встановлення взаємозв'язку факторів у межах групи застосовано критерій кореляції Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлення патології плоского цервікального епітелію відбувається скринінгово методом рідинної та традиційної цитології, рідинна цитологія є більш чутливою для цього [9]. Перевагою методу є можливість отримання розчину, що містить не лише клітини епітелію, але й численні фактори цервікального слизу, що відіграють роль у регуляції клітинної проліферації в тому числі.

У нормальних умовах клітини слизової оболонки секретують незначну кількість ІЛ-8. Такі нормальні умови функціонування цервікального епітелію відмічалися в пацієнток ГК, які не мали скарг на ненастання вагітності і у яких не виявлено РЦУ (табл. 1). Утім, усі підгрупи з РЦУ мали вміст ІЛ-8, що вірогідно перевищував показник. Z. Vahedpour та співавт. виявили значне зростання ІЛ-8 у шийці матки за наявності цервікального ураження різного ступеня [21]. Проте в наведеному дослідженні в пацієнток із непліддям трубно-перитонеального та чоловічого походження вміст ІЛ-8 у матеріалі, взятому для проведення рідинної цитології, був значно підвищеним як за РЦУ, так і без них. За результатами порівняння підгруп між собою виявлено, що в підгрупах В його вміст був вищим, ніж у підгрупах А лише в ГК та в групі ендокринного походження непліддя.

Виявлене значне підвищення локального вмісту ІЛ-8 у жінок із непліддям трубно-перитонеального та чоловічого походження, а особливо на тлі РЦУ, можна розглядати в подвійному розрізі. Так, показано роль ІЛ-8 у стимуляції проліферації клітин, що в разі порушеного апоптозу може мати туморогенну дію [6]. Водночас, Н. Malvezzi та співавт. (2019) вивчали зв'язок між концентраціями ІЛ-6 і ІЛ-8 у сироватці та перитонеальній рідині в жінок з ендометріозом та непліддям і хронічним тазовим болем.

Таблиця 2
Вміст інтерлейкіна-6 у цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення, pg/ml
IA (n=100)	135,7±44,05*
IB (n=28)	347,5±34,52 ^α *
IIA (n=70)	188,6±65,43*
IIB (n=52)	298,0±49,03 ^α *
IIIA (n=68)	114,1±89,83*
IIIB (n=53)	321,4±88,46 ^α *
ГКА (n=88)	134,6±19,02
ГКВ (n=37)	289,6±25,36*

Примітки: * — відмінності між підгрупами в межах групи є вірогідними;
α — відмінність з ГКА є вірогідною.

Таблиця 3
Вміст секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази в цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення, pg/ml
IA (n=100)	328,9±14,51 ^α
IB (n=28)	379,4±45,21 ^α
IIA (n=70)	324,61±64,23 ^α
IIB (n=52)	398,7±76,13 ^α
IIIA (n=68)	314,1±59,43 ^α
IIIB (n=53)	323,4±68,56 ^α
ГКА (n=88)	144,8±10,17
ГКВ (n=37)	389,5±15,16*

Примітки: * — відмінності між підгрупами в межах групи є вірогідними;
α — відмінність з ГКА є вірогідною.

Попри запальне походження больового синдрому при ендометріозі та прозапальну активність обох цитокінів, пряму залежність показано саме для неплідності, а не для хронічного тазового болю [12]. R. Adamczak та співавт. (2022) вивчали вміст прозапальних цитокінів у фолікулярній рідині, отриманій у 40 жінок при пункції фолікула в рамках циклу допоміжних репродуктивних технологій. Показано негативну залежність між вмістом ІЛ-8 у ній та кількістю отриманих якісних ембріонів [2]. Тобто стимульована запальним процесом надлишкова продукція ІЛ-8 є одним із факторів, що відіграє роль у комплексному патогенезі порушеної фертильності.

Пацієнтки ГК мали цервікальну концентрацію ІЛ-6 у межах 134 pg/ml, проте наявність РЦУ підвищувала цей показник удвічі (табл. 2). На відміну від ІЛ-8, в усіх групах обстежених підвищений вміст ІЛ-6 був властивим лише тим підгрупам, у яких виявлені супутні ураження цервікального епітелію. ІЛ-6 — потужний прозапальний медіатор, що бере участь у реалізації системних реакцій. Його дія реалізується через стимуляцію В-клітин, а також посилений синтез печінкових білків гострої фази, гемопоетинів. J. Yan та співавт. (2020) виявили, що підвищена концентрація саме цього цитокіну є найбільш показовою ознакою перитонеальної рідини при трубному генезі неплідності [23]. G. Incognito та співавт. (2023) вивчали вміст ІЛ-6 у фолікулярній рідині та ендометрії хворих з ендометріозом, показавши прогностичне значення цього показника щодо порушення фертильної функції [10]. Попри це, у наведеному дослідженні не виявлено значного підвищення локальної концентрації фактора в цервікальному слизі на тлі непліддя. РЦУ супроводжуються підвищеним вмістом ІЛ-6 у шийці матки, як і ІЛ-8, що виступає як свідченням запального процесу, так і без-

посереднім фактором атипової трансформації клітин [21].

Наступним показником локальної відповіді, який вивчали, був СІЛП. Відмінність його від інших факторів полягає саме у здатності регулювати надмірне утворення інших прозапальних чинників (табл. 3).

На відміну від ІЛ-6, показники СІЛП були підвищеними в цервікальному слизі в усіх підгрупах пацієнток із непліддям, відмінностей між підгрупами не виявлено. Якщо високий вміст ІЛ-8 у цервікальному слизі всіх пацієнток II та III групи можна пояснити саме запальним процесом як однією зі складових порушення фертильності, то пацієнтки з ендокринним фактом неплідності не мають такої складової. I. Madendag та співавт. (2020) вивчали вміст СІЛП в цервікальному слизі 50 жінок з неплідністю невстановленого походження. У жінок із порушеною репродуктивною функцією цервікальна концентрація фактора була статистично вірогідно вищою, ніж у здорових жінок контрольної групи [11]. T. Samejima та співавт. (2021) показали навіть роль фактора в процесах ремоделювання шийки матки на передодні пологів, у тому числі передчасних, що має чітку кореляцію з вмістом прозапальних цитокінів та ефективно пригнічується екзогенним прогестероном [17]. Тобто СІЛП може мати самостійне значення як фактор порушеної здатності до реалізації репродуктивної функції.

Водночас V. Ajila та співавт. (2019) показали, що в пацієнтів із передраковими змінами та раком слизової ротової порожнини сироваткова концентрація СІЛП була значно вищою, ніж у пацієнтів контрольної групи [3]. Автори пояснили це можливою пропукхлинною активністю, пов'язавши

Таблиця 4
Вміст лактоферину в цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення, ng/ml
IA (n=100)	20,8±3,44 ^α
IB (n=28)	19,9±2,52 ^α
IIA (n=70)	28,6±4,32 ^α
IIIB (n=52)	16,6±8,23 ^α
IIIA (n=68)	24,3±5,93 ^α
IIIB (n=53)	13,6±6,34 ^α
ГКА (n=88)	64,8±8,23
ГКВ (n=37)	43,5±15,16

Примітка: ^α — відмінність з ГКА є вірогідною.

її саме з його здатністю втручатися в роботу клітинного ядра [25].

За даними таблиці 4, вміст лактоферину був вірогідно нижчим у всіх пацієнток із непліддям незалежно від його походження. Лактоферин — один із потужних протеїнів людського організму, що поєднує в собі антибактеріальну, протівірусну, протипухлинну, протигрибкову та протизапальну дію. Провідний механізм дії лактоферину полягає в пригніченні утворення прозапальних цитокінів, також у зв'язуванні ліпополісахариду [5]. Е. Massa та співавт. (2021) досліджували вміст у цервікальному слизі пацієнток у рамках підготовки до допоміжних репродуктивних технологій та показали, що знижений рівень цього фактора асоційований з невдалими спробами трансферу ембріона [13]. З точки зору фертильності, цей чинник обмежує надмірну прозапальну реакцію цервікального слизу [8]. Тенденція до його зниження у всіх групах із непліддям свідчить про універсальність цієї реакції, однак для встановлення її зв'язку із запальною реакцією на тлі РЦУ обчислено коефіцієнт кореляції Пірсона між концентрацією лактоферину та ІЛ-8 у межах кожної підгрупи (табл. 5).

Отже, у групі жінок із непорушеною фертильною функцією на тлі більш високих значень лактоферину встановлено негативний, але виражений кореляційний зв'язок — зі зменшенням вмістом лактоферину зростає концентрація ІЛ-8. Це виявлено як у жінок без патології цервікального епітелію, так і з РЦУ. Натомість у всіх групах неплідності на тлі притаманного всім підгрупам зниженого вмісту лактоферину

Таблиця 5
Кореляція між цервікальною концентрацією інтерлейкіна та лактоферину

Підгрупа	Коефіцієнт кореляції Пірсона
Підгрупа IA (n=100)	-0,124
Підгрупа IB (n=28)	-0,679
Підгрупа IIA (n=70)	-0,281
Підгрупа IIIB (n=52)	-0,744
Підгрупа IIIA (n=68)	-0,308
Підгрупа IIIB (n=53)	-0,691
ГКА (n=88)	-0,762
ГКВ (n=37)	-0,733

таку виражену кореляцію виявлено лише для підгруп із РЦУ.

Висновки

Вміст ІЛ-8 у цервікальному слизі є вірогідно вищим у жінок із непліддям трубно-перитонеального (838 pg/ml) і чоловічого походження (659,9 pg/ml), ніж у здорових жінок (289,4 pg/ml) та в жінок з ендокринним непліддям (302,3 pg/ml). Проте навіть у них за наявності ураження цервікального епітелію спостерігається зростання вмісту цього прозапального фактора до 456,6 pg/ml у здорових жінок та 558,3 pg/ml у жінок з ендокринним непліддям. Натомість зростання прозапального ІЛ-6 виявлене лише в жінок з ураженням цервікального епітелію.

Вміст СІЛП у цервікальному слизі підвищений у всіх пацієнток із непліддям незалежно від його причини (від 314,1 pg/ml до 398,9 pg/ml), у групі здорових жінок — 144,8 pg/ml.

Вміст лактоферину в слизі цервікального каналу знижений у всіх пацієнток із порушеною фертильністю (від 13,6 pg/ml до 28,6 pg/ml), у групі здорових жінок — 64,8 pg/ml. Лише в пацієнток із супутніми цервікальними ураженнями виявлено значний негативний кореляційний зв'язок між вмістом лактоферину та ІЛ-8.

Отже, що в пацієнток із неплідністю зниження функцій цервікального слизу, необхідних для реалізації фертильності, на тлі РЦУ асоційоване із запальним процесом, що слід враховувати в розробленні плану лікування.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Aboul Enien WM, El Metwally HA. (2005). Association of abnormal vaginal flora with increased cervical tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma levels in idiopathic infertility. *Egypt J Immunol.* 12(2): 53–59.
2. Adamczak R, Dubiel M. (2022). Concentrations of matrix metalloproteinase 9, interleukin 4, and interleukin 8 in follicular fluid, and the results of in vitro fertilization Journal of International Medical Research. 50: 9. <https://doi.org/10.1177/03000605221125641>.
3. Ajila V, Babu S, Shetty V, Hegde S. (2021). Secretory Leukocyte Protease Inhibitor in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology.* 143: 491–495. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_75_18.

4. Carson SA, Kallen AN. (2021). Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 326(1): 65–76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.
5. Conneely OM. (2001). Antiinflammatory Activities of Lactoferrin. *J. Am. Coll. Nutr.* 20: 389S–395S. doi: 10.1080/07315724.2001.10719173.
6. Conroy S, Kruyt FAE, Wagemakers M, Bhat KPL, den Dunnen WFA. (2018). IL-8 associates with a pro-angiogenic and mesenchymal subtype in glioblastoma. *Oncotarget*. 9(21): 15721–15731. doi: 10.18632/oncotarget.24595.
7. Douglas T, Hannila S. (2022). Working from within: how secretory leukocyte protease inhibitor regulates the expression of pro-inflammatory genes. *Biochemistry and Cell Biology*. 100(1): 1–8. <https://doi.org/10.1139/bcb-2021-0284>.
8. González-Chávez SA, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. (2009). Lactoferrin: Structure, function and applications. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 33: 301.e1–301.e8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020.
9. Hashmi A, Naz S, Ahmed O. (2020). Comparison of Liquid-Based Cytology and Conventional Papanicolaou Smear for Cervical Cancer Screening: An Experience From Pakistan. *Cureus*. 12(12): e12293. doi: 10.7759/cureus.12293.
10. Incognito GG, Di Guardo F, Gulino FA, Genovese F, Benvenuto D, Lello C, Palumbo M. (2023). Interleukin-6 as A Useful Predictor of Endometriosis-Associated Infertility: A Systematic Review. *International Journal of Fertility and Sterility*. 17(4): 226–230. doi: 10.22074/ijfs.2023.557683.1329.
11. Madendag I, Sahin M, Madendag Y. (2020). Evaluation of the levels of secretory leukocyte protease inhibitor in the cervical mucus of women with unexplained infertility The Journal of obstetrics and gynecology research. 46 (7): 1128–1132. <https://doi.org/10.1111/jog.14299>.
12. Malvezzi H, Hernandez C, Piccinato CA, Podgaec S. (2019). Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis. *Reproduction*. 158(1): 1–12. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0618>.
13. Massa E, Pelusa F, Celso A, Madariaga A, Filocco A, Morente C, Ghersevich S. (2021). Lactoferrin levels in cervical fluid from in vitro fertilization (IVF) patients – correlation with IVF parameters. *Biochemistry and Cell Biology*. 99(1): 91–96. <https://doi.org/10.1139/bcb-2020-0098>.
14. Matsui T, Ojima A, Higashimoto Y, Taira J, Fukami K, Yamagishi SI. (2015). Pigment epithelium-derived factor inhibits caveolin-induced interleukin-8 gene expression and proliferation of human prostate cancer cells. *Oncol Lett*. 10(4): 2644–2648. doi: 10.3892/ol.2015.3568.
15. Nakano FY, Lea O, RBF, Esteves SC. (2015). Insights into the role of cervical mucus and vaginal pH in unexplained infertility. *MedicalExpress* (São Paulo, online). 2(2): 1–8.
16. Osiagwu D, Azenabor A, Osijirin A, Awopetu P. (2019). Evaluation of interleukin 8 and interleukin 10 cytokines in liquid based cervical cytology samples. *JOUR*. 32: 148. doi: 10.11604/pamj.2019.32.148.16314.
17. Samejima T, Nagamatsu T, Akiba N, Fujii T. (2021). Secretory leukocyte protease inhibitor and progranulin as possible regulators of cervical remodeling in pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*. 143: 103241. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103241>.
18. Sharif K, Olufowobi O. (2006). The structure, chemistry and physics of human cervical mucus. In: Jordan JA, Singer A, editors. *The Cervix*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd: 157–168.
19. Shi J, Wei PK. (2016). Interleukin-8: A potent promoter of angiogenesis in gastric cancer. *Oncol Lett*. 11(2): 1043–1050. doi: 10.3892/ol.2015.4035.
20. Thum MY, Abdalla HI, Bhaskaran S, Harden EL, Ford B, Sumar N. (2007). The relationship of systemic TNF-alpha and IFN-gamma with IVF treatment outcome and peripheral blood NK cells. *Am J Reprod Immunol*. 57(3): 210–217. doi: 10.1111/j.1600-0897.2006.00465.x.
21. Vahedpour Z, Abedzadeh-Kalahroudi M, Sehat M, Piroozmand A, Memar M. (2021). Comparison of Cervical Levels of Interleukins-6 and -8 in Patients with and without Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 22(4): 1225–1230. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.4.1225.
22. Vidal AC, Skaar D, Maguire R. (2015). IL-10, IL-15, IL-17, and GM-CSF levels in cervical cancer tissue of Tanzanian women infected with HPV16/18 vs. non-HPV16/18 genotypes. *Infect Agents Cancer*. 10: 10. doi: 10.1186/s13027-015-0005-1.
23. Yan J, Liu C, Zhao H et al. (2020). A cross-sectional study on the correlation between cytokines in a pelvic environment and tubal factor infertility. *BMC Pregnancy Childbirth*. 20: 644. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03322-y>.
24. Zarogoulidis P, Yarmus L, Darwiche K, Walter R, Huang H, Li Z, Zaric B et al. (2013). Interleukin-6 cytokine: a multifunctional glycoprotein for cancer. *Immunome Res*. 9(62): 16535. doi: 10.1186/2090-5009-9-1.
25. Zhang W, Yao JL, Dong SC, Hou FQ, Shi HP. (2015, Apr 1). SLPI knockdown induced pancreatic ductal adenocarcinoma cells proliferation and invasion. *Cancer Cell Int*. 15: 37. doi: 10.1186/s12935-015-0182-4.

Відомості про авторів:

Середка Катерина Василівна — лікар-акушер-гінеколог Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини. Адреса: м. Київ, просп. В. Івасюка, 16. <https://orcid.org/0009-0008-6387-7375>.

Стаття надійшла до редакції 06.08.2023 р.; прийнята до друку 20.10.2023 р.

УДК 618.1/2-06-08:615.356:577.161.2

І.В. Поладич, О.Ю. Костенко

Роль вітаміну D в генезі звичних репродуктивних втрат

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 5(168): 34-41; doi 10.15574/HW.2023.168.34

For citation: Poladich IV, Kostenko OYu. (2023). Role of vitamin D in the genesis of recurrent reproductive loss. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(168): 34-41; doi 10.15574/HW.2023.168.34.

На сьогодні у світі активно обговорюється питання впливу дефіциту вітаміну D та проявів його імуносупресивних властивостей на розвиток звичного невиношування вагітності. Дефіцит та недостатність вітаміну D зустрічаються досить часто — з поширеністю від 35% до 80%. Незважаючи на сучасні молекулярно-генетичні технології, питання поліморфізмів генів рецептора вітаміну D (VDR) не втрачає актуальності.

Мета — проаналізувати зв'язок між поліморфізмами генів VDR у жінок, які страждають від звичних репродуктивних втрат.

Проведено систематичний пошук опублікованих оглядів літератури з метааналізом, використовуючи бази даних «PubMed», «Web of Science» і «Scopus» за період 2021–2022 рр. Проаналізовано зв'язок VDR у жінок зі звичними репродуктивними втратами. Існує зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і ризиком розвитку різних соматичних захворювань. Підтверджено дані про супутню коморбідність захворювань, пов'язаних із дефіцитом або недостатністю вітаміну D. Отже, екстрагенітальна патологія створює несприятливі умови для виникнення повторних втрат вагітності, обмежує адаптаційні механізми та посилює ускладнення, які можуть виникнути внаслідок дефіциту або недостатності вітаміну D. Виявлено, що найбільш поширеними та добре вивченими є поліморфні варіанти гена VDR, такі як FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) та Cdx2. Ці варіанти гена VDR пов'язані з різними захворюваннями, у тому числі з репродуктивними втратами. Зокрема, поліморфізм FokI (rs2228570) гена VDR виступає як незалежний фактор, здатний передбачати рівень вітаміну D у крові, який впливає на результати вагітності.

Висновки. Отримані дані є значущою інформацією для оцінювання ризику виникнення звичних репродуктивних втрат і для розроблення нових стратегій профілактики та лікування цих захворювань.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, звичне невиношування, ранні репродуктивні втрати, недостатність вітаміну D, дефіцит 25(OH)D, ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція).

Role of vitamin D in the genesis of recurrent reproductive loss

I.V. Poladich, O.Yu. Kostenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Currently, there is active discussion worldwide regarding the impact of vitamin D deficiency and the manifestations of its immunosuppressive properties on the development of recurrent pregnancy loss. Vitamin D deficiency and insufficiency are quite common, with prevalence ranging from 35% to 80%. Despite modern molecular-genetic technologies, the question of polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) genes remains relevant.

Purpose — analysis of the relationship between VDR genes polymorphisms in women affected by recurrent reproductive loss.

A systematic search of published literature with a meta-analysis was conducted using the PubMed, Web of Science, and Scopus databases for the period from 2021 to 2022. This review examines the association VDR in women with recurrent reproductive losses. There is a connection between low vitamin D levels and the risk of developing various somatic diseases. The review of scientific data confirmed information about the comorbidity of diseases related to vitamin D deficiency or insufficiency. Thus, extragenital pathology creates unfavorable conditions for recurrent pregnancy losses, limits adaptive mechanisms, and contributes to the exacerbation of complications that may arise due to vitamin D deficiency or insufficiency. During the review, it was found that the most prevalent and well-studied polymorphic variants of the VDR gene, such as FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236), and Cdx2, are associated with various diseases, including reproductive losses. In particular, the FokI polymorphism (rs2228570) of the VDR gene acts as an independent factor capable of predicting the level of vitamin D in the blood, influencing pregnancy outcomes.

Conclusions. The obtained data represent significant information for assessing the risk of recurrent reproductive losses and developing new strategies for the prevention and treatment of these conditions.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: pregnancy, recurrent miscarriage, early reproductive losses, vitamin D deficiency, 25(OH)D deficiency, PCR (polymerase chain reaction).

Вступ

Незважаючи на значний прогрес у вивченні факторів ризику та механізмів невиношування вагітності, а також на розробку нових терапевтичних підходів на їхній основі, кількість самовільних викиднів і частота передчасних пологів продовжують неухильно зростати. Це є головним фактором, що збільшує показники перинатальної захворюваності та смертності [15].

Дослідження у сфері невиношування вагітності мають велике наукове і клінічне значення, враховуючи медичний та соціальний вплив цієї проблеми на показники репродуктивного здоров'я жінок та їхні перинатальні втрати. Несприятливі результати вагітності мають серйозний емоційний вплив на батьків і набувають особливого соціального значення. Тому проведення наукових і клінічних досліджень у цій області вважається пріоритетним завданням сучасного медичного розвитку.

На сьогодні вивчення ролі вітаміну D під час вагітності та її наслідків є актуальною та поширеною проблемою. Серед вагітних жінок поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D досить висока і становить від 35% до 80% [11].

У світі активно обговорюється вплив дефіциту вітаміну D і недостатньо виражених імуносупресивних властивостей на розвиток звичного невиношування вагітності.

Метаболізм вітаміну D і рецептор вітаміну D (VDR) об'єднані в ендокринну систему вітаміну D. Функції цієї системи включають здатність генерувати біологічні процеси в більш ніж 35 тканинах-мішенях. Це досягається шляхом регуляції транскрипції генів за допомогою VDR і швидких негеномних реакцій, що виникають у результаті взаємодії VDR із поверхневими рецепторами на різних клітинах.

Вітамін D як імуномодулятор регулює VDR в активованих T-клітинах, вироблення T-регуляторних клітин (Treg) і T-хелперів (Th) 17 [16]. Treg необхідні для підтримання імунної толерантності та нормальної вагітності. У разі звичного невиношування вагітності кількість Treg зменшена, а кількість прозапальних Th17 збільшена. Дендритні клітини відіграють важливу роль у диференціації клітин Th17. 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)₂D) сприяє дозріванню дендритних клітин та опосередковано гальмує проліферацію клітин Th17. Вітамін D також пригнічує транскрипційні рецептори ретинової кислоти γ t та інтерлейкіна (IL) -23R, специфічні для клітин Th17. Крім того, А. Jennifer та співавт. стверджують, що 1,25(OH)₂D може зменшувати виділення цитокінів IL-17, тим самим інгібуючи активність клітин Th17 і збільшуючи кількість функціональних Treg [14,16].

Отже, вітамін D може впливати на ризик розвитку звичайного невиношування вагітності, регулюючи баланс між Treg і Th17. У дослідженні L.E. Kilpatrick та співавт. вивчено рівень 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) та експресію VDR в децидуальних тканинах у пацієнтів із невиношуванням [10]. Рівень 25(OH)D і трансформуючого фактора росту- β значно знижені у жінок із невиношуванням, тим часом рівні IL-17 та IL-23, навпаки, збільшені порівняно з контрольною групою. Експресія VDR також істотно знижена в групі зі звичайним невиношуванням вагітності порівняно з контрольною. Логістичний регресійний аналіз, вивчений J. Ji та співавт., показує значущу від'ємну коре-

ляцію між рівнем 25(OH)D в децидуальних тканинах і ризиком невиношування вагітності [9].

Під час вагітності збільшується вираженість рецепторів вітаміну D (VDR) і ферментів, які регулюють обмін речовин, у плаценті та децидуальній тканині матки. Це вказує на важливу роль в імуномодуляції між матір'ю та плодом. Рівень вітамін-D-зв'язуючого білка в крові також зростає під час вагітності з 45% до 107% [9].

М.Е. Holick та співавт. показують позитивні ефекти застосування вітаміну D у пацієток зі звичайним невиношуванням вагітності [6]. У проспективному дослідженні за участю 1700 вагітних жінок досліджено зв'язок між рівнем 25(OH)D у матері та ризиком подальшого викидня, який відбувся у 62 пацієток. Ризик викидня значно підвищений у першому триместрі вагітності при дефіциті вітаміну D. Варто відзначити, що при концентрації вітаміну D понад 20 нг/мл не було випадків викидня. У дослідженні С. Jenkinson та співавт. виявлено зниження ризику передчасних пологів на 53% та зниження частоти інфекційних ускладнень у матері на 27% у групі жінок, які застосовували 4000 МО вітаміну D на добу, порівняно з тими, у яких доза вітаміну D становила від 400 до 2000 МО на добу [8]. Біологічно обґрунтовано вплив недостатності або дефіциту вітаміну D на зниження сили пологової діяльності, оскільки кальцитріол сприяє поліпшенню функції скелетних м'язів.

Мета дослідження — проаналізувати зв'язок між генетичними варіаціями в гені VDR і випадками звичного невиношування.

Завдання дослідження — виявити пацієток групи ризику щодо розвитку звичного невиношування вагітності на тлі дефіциту або недостатності вітаміну D. Формування цих груп необхідне для раннього та своєчасного лікування для профілактики перинатальних втрат.

Проведено систематичний пошук опублікованих оглядів літератури з метааналізом, використовуючи бази даних «PubMed», «Web of Science» і «Scopus» за період 2021–2022 рр. Для цього обрано ключові слова, враховуючи два критерії: по-перше, статті повинні були мати доказовий рівень і бути оглядом із метааналізом; по-друге, вони повинні були досліджувати вітамін D і невиношування вагітності.

Отже, підібрано список ключових слів, які охоплювали ці два критерії. Повноту пошуку перевірено за допомогою списків літератури

включених оглядів. Усього проаналізовано приблизно 85 джерел, з яких 21 відповідало вищезазначеним критеріям.

Діагностичні критерії дефіциту вітаміну D, встановлені на основі літературних даних, відповідали таким рівням: показник від 100 нмоль/л вважався нормальним, 50–100 нмоль/л — гіповітамінозом, 25–50 нмоль/л — дефіцитом легкого ступеня, 12,5–25 нмоль/л — дефіцитом середнього ступеня, а нижче 12,5 нмоль/л — тяжким ступенем дефіциту вітаміну D.

Складено список ключових слів, що відповідали цим критеріям. Для перевірки повноти пошуку використано списки літератури, включені до обраних оглядів. Метаогляд проведено згідно з рекомендаціями щодо перевагових елементів звітності для систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA), (www.prisma-statement.org).

До систематичного огляду залучено лише найбільш значущі дослідження. Для цього використано критерії залучення, такі як етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування пацієнтів, які страждають від дефіциту або недостатності вітаміну D на тлі звичного невиношування вагітності.

Дослідження проведено за допомогою електронного пошуку, після чого заголовки та анотації ретельно проаналізовано на першому етапі. При цьому дублікати вилучено, а ті дослідження, які не відповідали критеріям залучення, негайно вилучено після першого аналізу. Потім для всіх залишених потенційно важливих досліджень проведено аналіз повного тексту для визначення критеріїв залучення або вилучення.

Після цього з відібраних досліджень зібрано інформацію про імена авторів, рік публікації, країну, імпаکت-фактор, фактори ризику, етіологію і патогенез, клініку, діагностику дефіциту або недостатності вітаміну D.

Проведено незалежну оцінку методологічної якості включених досліджень. У клінічних дослідженнях використано аналіз публікацій з вивчення алелей гена VDR за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції — поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів (ПЛР-ПДРФ). ПЛР-ампліфікацію алелей гена VDR FokI і BsmI проведено згідно з протоколами за використанням праймерів VDR rs2228570 F GTATGAGGGCTCCGAAGGCA, VDR rs1544410 F CCCTCACTGCCCTTAGCTCT.

Для кожного дослідження зібрано дані, після чого за допомогою програми «Microsoft Excel 2018» виконано описову статистичну обробку даних, у тому числі розрахунок середнього значення і стандартного відхилення.

Під час проведеного огляду досліджень оцінки взаємозв'язку поліморфізмів генів VDR зі звичним невиношуванням вагітності виявлено неоднозначні дані, що містять суперечність.

Дотепер поширеність звичних репродуктивних становила 25% від усіх репродуктивних втрат [6,8]. Така патологія вагітності може бути розглянута як багатофакторне захворювання, а серед найбільш вивчених причин можна виділити генетичні та хромосомні аномалії ембріона, аномалії статевих органів, патологічні стани ендометрія, що характеризуються його недостатністю та нездатністю забезпечити ембріон під час вагітності, а також спадковий тромбофілії та антифосфоліпідний синдром.

Дані огляду вказують на те, що приблизно 15% усіх запліднень, що відбуваються до 12 тижнів вагітності, призводять до ранніх репродуктивних втрат [6,8]. Цей відсоток може значно варіюватися залежно від рівня вітаміну D.

Сьогодні недостатність вітаміну D є однією з важливих проблем охорони здоров'я у всьому світі і, згідно з Всесвітньою організацією охорони здоров'я, набула рис пандемії [9]. Дослідження M.F. Holick та співавт. свідчать, що понад 1 млрд людей страждає від дефіциту або недостатності вітаміну D [6]. У країнах Європи частка таких людей досягає 57,7% [6,8,9,17]. Проблема дефіциту вітаміну D також є актуальною для жителів Київщини. Нормальний рівень вітаміну D у плазмі крові виявлений лише в 4,6% населення, недостатність спостерігається в 13,6%, а дефіцит — у 81,8% мешканців.

Форма вітаміну D, відома як 25(OH)D, є основною циркулюючою формою в організмі та має період напіввиведення з кровотоку, що становить 2–3 тижні. І саме 25(OH)D вважається найкращим показником для оцінювання статусу вітаміну D та його моніторингу.

Дискусії щодо оптимального рівня 25(OH)D в крові тривали протягом численних років, і рекомендації щодо цього метаболіту практично щороку зазнавали змін. С. Jenkinson висловив діапазон від 50 до 75 нмоль/л як оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові, оскільки при таких значеннях сповільнюється синтез паратиреоїдного гормону [8]. З іншого боку, Н. Zhao [21] аргументував вищі рівні —

Рівень 25(OH)D в сироватці крові

Таблиця

Показник	25(OH)D	
	нг/мл	нмоль/л
Недостатність вітаміну D, що потребує лікування	<20	50
Субоптимальний рівень вітаміну D	20–30	50–75
Оптимальний рівень вітаміну D	30–50	75–125
Підвищений рівень вітаміну D	50–100	125–250
Небезпечний рівень вітаміну D	>100	250
Токсичний і вимагає припинення застосування препаратів вітаміну D	>200	500

85 нмоль/л — для оптимізації кальцієзберігаючого травлення в кишечнику. Н. Deshmukh [4] зауважувала, що рівень 25(OH)D у сироватці крові, що наближається до 95 нмоль/л, пов'язаний з підвищенням нервово-м'язової активності в літніх людей, досягаючи піку. С. Pérez-Bartios [13] рекомендував рівень 25(OH)D понад 100 нмоль/л для досягнення максимального захисного ефекту від певних видів раку.

Враховуючи вищезгадані результати досліджень і обговорення, експерти з країн Центральної Європи зустрілися у Варшаві в жовтні 2012 року та розробили методичні рекомендації під назвою «Практичні настанови щодо призначення вітаміну D та лікування дефіцитів у Центральній Європі: Рекомендовані прийоми вітаміну D для населення та груп, які знаходяться під загрозою дефіциту вітаміну D» [19]. У цих рекомендаціях встановлено максимальні значення рівня 25(OH)D в сироватці крові, наведені в таблиці.

Сьогодні низький рівень вітаміну D асоціюється з ризиком розвитку різноманітної соматичної патології. Деякі автори вважають дефіцит вітаміну D фактором коморбідності.

Незважаючи на те, що основна функція вітаміну D полягає в регулюванні обміну кальцію та фосфору, сучасні дослідження вказують на інші його функції, такі як вплив на модуляцію вродженого та набутого імунітету, регуляцію клітинної проліферації, розвиток цукрового діабету та патологій серцево-судинної системи [19]. Багато *in vitro* та *ex vivo* досліджень свідчать про активацію вітаміном D рецепторів на макрофагах, моноцитах, лімфоцитах і дендритних клітинах залежно від його концентрації. Це має важливе значення для контролю як вродженого, так і набутого імунітету.

С. Jenkinson та співавт. стверджують, що в пацієток із дефіцитом або недостатністю вітаміну D захворювання ендокринної системи виявляються у 25% випадків, аутоімунний

тиреоїдит — у 8%, ожиріння — у 7%, гіперандрогенія — у 5%, гіпотиреоз — у 3%, гіпертиреоз — у 2% [19]. Виявлено статистично значущий зв'язок дефіциту вітаміну D з високим рівнем поширеності ожиріння, $p < 0,05$. Взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та кількістю жирової тканини можна пояснити наявністю в адипоцитах рецепторів для вітаміну D та наявністю специфічних ферментів, що відіграють роль у його метаболізмі. У таких пацієнтів поширеність інсулінорезистентності є дуже високою. Це можна пояснити тим, що вітамін D може стимулювати активність гена рецептора інсуліну. Ці стани в подальшому негативно впливають на репродуктивну функцію жінок.

Відомо, що низький рівень вітаміну D пов'язаний зі збільшенням ризику серцево-судинних захворювань. Результати дослідження показують, що дефіцит вітаміну D є поширеним серед жінок із захворюваннями серцево-судинної системи. Це може бути пов'язане з його роллю в регуляції активності ренін-ангіотензинової системи та здатністю впливати на судини, включаючи модуляцію запалення, тромбоутворення та проліферації гладеньких м'язів.

Вітамін D стимулює процес ангиогенезу в попередниках ендотеліальних клітин шляхом збільшення експресії судинного ендотеліального фактора росту та активності матриксної металопротеїнази 2. Відомо, що матриксні металопротеїнази відіграють роль у патогенезі судинної дисфункції, пов'язаної з різними захворюваннями. Метаболіт 1,25(OH)₂D, який синтезується в ендотеліальних клітинах судин, стимулює проліферацію гладеньких м'язів судин, тим самим спричиняючи розвиток серцево-судинної патології.

Серед екстрагенітальної патології, за даними М. Fernando та співавт., друге місце посідає серцево-судинна патологія [5]. Вегетативно-судинна дистонія змішаного типу виявляється у 3,6% жінок, гіпотонічного типу — у 2,4%, гіпертонічного типу — у 2,6%. Артеріальна

гіпертензія становить 3%, а варикозна хвороба вен нижніх кінцівок — 2% [5,21].

Захворювання сечовидільної системи посідають третє місце за частотою випадків, становлячи 24,3% [3]. Серед нозологічних форм сечовидільної системи спостерігаються пієлонефрит, цистит і кам'яна хвороба, які є проявами метаболічних порушень і вікових змін у цій категорії об'єктів дослідження.

Останні роки принесли розуміння того, що дефіцит вітаміну D відіграє значущу роль у розвитку захворювань дихальної системи [3]. Захворювання шлункового тракту та органів дихання також помітно поширені серед пацієнтів із дефіцитом або недостатністю вітаміну D. Дослідження показують, що дефіцит вітаміну D є поширеним станом серед пацієнтів із різними хронічними захворюваннями легень. За даними деяких учених, до 59% пацієнтів із бронхообструктивними захворюваннями відчують дефіцит вітаміну D, що пов'язане зі збільшенням кількості загострень бронхіальної астми, частішими респіраторними інфекціями та погіршенням контролю над хронічною обструктивною хворобою легень. Також виявлено, що синтетичні агоністи рецепторів вітаміну D мають антипроліферативні, диференційовані, антимикробні, імуномодулюючі та протизапальні властивості. Спостерігається значуще збільшення частоти захворювань шлунково-кишкового тракту при дефіциті вітаміну D, що підтверджується достовірними даними [3]. Отримані результати свідчать про значне поширення гастроінтестинальних захворювань при недостатності вітаміну D, яке може бути обумовлене порушенням гомеостазу слизової оболонки товстого кишечника, пошкодженням епітеліального бар'єра та порушенням здатності епітелію до регенерації.

Отже, наявність екстрагенітальної патології створює несприятливі умови для розвитку звичних репродуктивних втрат, обмежує адаптаційні механізми та сприяє посиленню ускладнень, що виникають на тлі дефіциту або недостатності вітаміну D.

Крім екстрагенітальної патології, у пацієнок із дефіцитом або недостатністю вітаміну D поширені різні гінекологічні проблеми. Загальні гінекологічні нозології включають запальні захворювання органів малого таза, пов'язані з патологією шийки матки в цих групах жінок.

Результати цього огляду підтверджують значне збільшення частоти виникнення міоми

матки, що пояснюється зменшенням антипроліферативної дії вітаміну D. Зв'язок між недостатністю вітаміну D і зростанням поширеності аденоміозу може бути обумовлений протизапальним впливом цього вітаміну та регуляцією процесу неоангіогенезу [1].

У жінок із дефіцитом і недостатністю вітаміну D в анамнезі спостерігається високий відсоток операцій на органах репродуктивної системи з діагностичною або лікувальною метою. Ці операції найчастіше проводяться на матці (36,5%) і придатках (30,5%). Вони включають такі процедури, як одно- або двобічна тубектомія (використовується для лікування ендометріозу, гідро- та піосальпінксу, а також для підготовки до процедури екстракорпорального запліднення) та консервативна міомектомія (використовується для лікування лейоміоми матки).

Висока частота запальних захворювань статевих органів у жінок пояснюється зростаючою міграцією населення та змінами в статевій поведінці молоді. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, частота інфекцій, що передаються статевим шляхом, становить 1% від загального населення і 2–3% серед сексуально активної частини населення. Це вказує на зв'язок між дефіцитом вітаміну D і частотою виявлення запальних захворювань нижніх відділів репродуктивної системи.

Хронічний сальпінгофорит є найпоширенішою формою запальних захворювань жіночих статевих органів і причиною таких проблем, як безпліддя, позаматкова вагітність, тазовий біль і зменшення соціальної активності в жінок.

За результатами аналізу репродуктивних втрат у проведеному огляді виявлено вищу частоту передчасних репродуктивних втрат в анамнезі жінок із дефіцитом і недостатністю вітаміну D. У цих пацієнок збільшена частота випадкових викиднів у першому триместрі (48,5%), завмерлих вагітностей (22,1%) та ектопічних вагітностей (13,2%) [7]. Імовірно, ці фактори впливають на причини безпліддя. У всіх жінок із безпліддям відмічений дефіцит і недостатність вітаміну D. Особливо хвилює ситуація з рівнем вітаміну D у вагітних. Дослідження показують, що саме ця група населення є групою ризику стосовно недостатності вітаміну D. Під час вагітності відбуваються зміни в регуляції кальцієвого гомеостазу та обміну вітаміну D, щоб забезпечити достатнє постачання кальцію для ембріона. Протягом усього періоду вагітності потреба в кальції становить 30 г, що по-

яснює підвищену активність 1-альфа-гідроксилази в нирках вагітної жінки та плаценті, що призводить до збільшення синтезу кальцитріолу [1,7]. У вагітних із нормальним рівнем вітаміну D перед вагітністю рівень кальцитріолу підвищується. Це підвищення сприяє збільшеному всмоктуванню кальцію в шлунково-кишковому тракті, при цьому рівень паратгормону знижується. Отриманий кальцій передається від матері до дитини через плаценту. Важливо відзначити, що при недостатньому рівні вітаміну D, попередника кальцитріолу, або при обмеженому надходженні кальцію з їжею, описаний вище механізм стає недостатнім. У такому випадку єдиним джерелом кальцію стає кісткова тканина матері, що може призводити до демінералізації та розвитку остеопорозу у вагітної, а також до виникнення інших ускладнень, пов'язаних із дефіцитом кальцію в організмі.

Дослідження свідчать, що дефіцит вітаміну D є фактором ризику розвитку різних ускладнень вагітності, таких як прееклампсія, гестаційний діабет і передчасні пологи [7]. Для розуміння та запобігання розвитку таких станів, як рецидивні втрати вагітності, прееклампсія, гестаційний діабет і передчасні пологи, важливим і актуальним є вивчення ролі вітаміну D у їхньому формуванні, виходячи з патологічної структури цих станів, пов'язаних із материнською та немовлячою смертністю.

Незважаючи на те, що ці стани добре відомі, дослідження зв'язку з вітаміном D відкриває новий напрям у розумінні їхнього патогенезу. Підтверджено, що застосування вітаміну D під час вагітності зменшує ризик цих ускладнень і, отже, зменшує потребу в кесаревому розтині [20]. Останніми роками надійшло достатньо даних, які вказують на значущу роль вітаміну D у розвитку прееклампсії. Вітамін D діє як імуномодулятор, впливаючи на імунітет матері, та запобігає виділенню антиангіогенних факторів у крові, що призводить до розвитку артеріальної гіпертензії. У дослідженнях Deshmukh H. та співавт. показують, що метаболіт вітаміну D, 1,25(OH)₂D, інгібує проліферацію T-клітин, змінює профіль експресії цитокінів і знижує синтез гамма-інтерферону та IL-2.

Особливу увагу слід приділити дефіциту вітаміну D та схильності до інфекційної патології, зокрема, бактеріального вагінозу. Порушення мікрофлори вагіни, яке супроводжується

збільшеною кількістю анаеробних бактерій, призводить до збільшення виділення прозапальних цитокінів, простагландинів і фосфоліпази A₂. Зв'язок між рівнем вітаміну D і розвитком бактеріального вагінозу досліджений у перспективному когортному дослідженні G. Barbaro та співавт. [2], у якому зниження рівня 25(OH)D до <30 нг/мл визначене як незалежний фактор ризику бактеріального вагінозу в жінок зі звичним невиношуванням. Середній рівень 25(OH)D у плазмі крові за наявності бактеріального вагінозу становить <11,8 нг/мл, тоді як за нормальної вагінальної мікрофлори він >16 нг/мл. Це стан може мати серйозні наслідки для репродуктивної функції, спричинити втрату плода та передчасні пологи.

На сьогодні встановлено, що дефіцит вітаміну D призводить до більш широкого спектра відхилень, ніж раніше припускалося. Молекулярно-генетичні дослідження підтверджують, що ген VDR є одним із факторів імунного захисту, а його поліморфізм пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку різних захворювань. Ген VDR є одним із генів-кандидатів, які можуть збільшувати ризик звичайного невиношування. Цей ген розташований на довгому плечі 12-ї хромосоми (12q13.1) і є найбільш активно досліджуваним геном на сьогодні. У гені VDR виявляється висока варіабельність поліморфних послідовностей, які можуть впливати на його функцію, змінюючи експресію гена. Метод виявлення алельних варіантів базується на аналізі поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів, отриманих після обробки специфічними рестриктазами. Існує значна кількість поліморфних варіантів гена VDR, деякі з них, такі як FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) та Cdx2, пов'язані з різними захворюваннями, у тому числі з репродуктивними втратами. Результати досліджень, спрямованих на визначення зв'язку між поліморфізмами гена VDR і звичним невиношуванням, показують суперечність і залежать від популяційної специфіки. Наприклад, в європейському дослідженні типу «case-control» виявлено, що поліморфізми VDR пов'язані зі зміною рівня вітаміну D в крові і підвищеним ризиком невиношування [12,18]. У матерів, у яких відбулися передчасні пологи, рівень вітаміну D був значно нижчим. Генотипи TaqI/GG та BsmI/TT, а також певні комбінації генотипів (гаплотипи) AAG (TaqI/A-ApaI/A-FokI/G) та GCA (TaqI/G-ApaI/C-FokI/A) частіше спостерігаються в

матерів із передчасним розродженням, а генотипи TaqI/AG, ApaI/AA та FokI/AG пов'язані з істотним зниженням рівня вітаміну D. Генотипи BsmI/TT та ApaI/AA також пов'язані з дефіцитом вітаміну D і більш високим ризиком передчасного розродження в 2,5 та 7 разів, відповідно. Генотипи BsmI/TT, ApaI/AA, FokI/GG та гаплотип GAG (TaqI/G-ApaI/A-FokI/G) також частіше спостерігаються в жінок із передчасним розродженням. Однак дослідження польської групи показує, що виявлення одиноклеотидних поліморфізмів гена VDR, зокрема TaqI, BsmI та ApaI, не пов'язане з передчасним розродженням [18]. Тим не менше, за результатами вивчення комбінацій генотипів вони виявили, що при деяких комбінаціях ризик передчасного розродження значно зменшується.

У дослідженнях, проведених у жінок зі звичним невиношуванням, найчастіше спостерігаються генотипи G/G (47,3%) для поліморфізму rs1544410 (BsmI) та C/T (45,7%) для поліморфізму rs2228570 (FokI) гена VDR [18].

Результати досліджень свідчать, що поліморфізми генів, пов'язаних із синтезом вітаміну D та його гідроксилазами, можуть збільшувати ризик розвитку звичного невиношування вагітності. Тому необхідні додаткові дослідження для точнішої оцінки впливу цих поліморфізмів на статус вітаміну D та його ефекти. Це дасть змогу виділити групи жінок, які потребують підвищених доз вітаміну D для досягнення необхідних рівнів 25(OH)D в крові та для профілактики й лікування рецидивних втрат вагітності.

Подальші дослідження VDR, на додаток до генетичних та інших традиційних факторів ризику, допоможуть виявити нові критичні фактори, пов'язані з розвитком рецидивних втрат вагітності. Ці дані можуть бути використані в персоналізованій медицині для точнішої діагностики та адекватного лікування таких пацієнток.

У результаті проведених досліджень отримано важливі результати для оцінювання ризику виникнення повторних втрат вагітності та для розроблення нових підходів до їхньої профілактики та лікування. Однак для повнішого розуміння цієї проблеми потрібні подальші дослідження в цьому напрямі.

Висновки

За численними дослідженнями, вітамін D відіграє важливу роль у жіночому організмі. Актуальною і поширеною проблемою є дефіцит і недостатність вітаміну D в генезі звичного невиношування вагітності. Частота цієї патології не зменшується і продовжує залишатися на рівні приблизно 20% від загальної кількості вагітностей. Завдяки високій частоті ускладнень ця патологія є однією з основних причин захворюваності та смертності в перинатальному періоді в більшості країн світу. Результати вагітності, які призводять до несприятливих наслідків, мають значущий емоційний вплив на батьків і набувають особливого соціального значення. У зв'язку з цим наукові та клінічні дослідження в цьому напрямі вважаються пріоритетним завданням сучасної медицини. Низький рівень вітаміну D асоціюється з ризиком розвитку різної соматичної патології. В огляді підтверджені дані коморбідності захворювань, пов'язаних із дефіцитом і недостатністю вітаміну D. Отже, екстрагенітальна патологія створює несприятливі умови для виникнення звичних втрат вагітності, обмежує адаптаційні механізми та посилює ускладнення, які можуть виникнути внаслідок дефіциту або недостатності вітаміну D. Також під час проведеного огляду наукових даних виявлено, що найбільш поширеними та вивченими є поліморфні варіанти гена VDR – FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) та Cdx2. Ці варіанти гена VDR пов'язані з різними захворюваннями, у тому числі з репродуктивними втратами. Поліморфізм FokI (rs2228570) гена VDR є незалежним фактором, здатним прогнозувати рівень вітаміну D в крові, який впливає на результати вагітності.

Отримані дані мають важливе значення для оцінювання ризику розвитку звичного невиношування та для розроблення нових стратегій профілактики та лікування цих втрат шляхом комплексного обстеження пацієнток групи ризику. До такого обстеження необхідно включити дослідження щитоподібної залози та гормональну репродуктивну панель для виявлення кореляційних зв'язків і для розроблення національних рекомендацій.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Anderson CM, Gillespie SL et al. (2018, Jun). Effects of Maternal Vitamin D Supplementation on the Maternal and Infant Epigenome. *Breastfeed Med.* 13(5): 371–380.
- Barbaro G, Inversetti A, Cristodoro M, Ticconi C, Scambia G, Di Simone N. (2023, Jan 29). HLA-G and Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci.* 24(3): 2557.
- Bosdou JK, Konstantinidou E, Anagnostis P. (2019, Jun 27). Vitamin D and Obesity: Two Interacting Players in the Field of Infertility. *Nutrients.* 11(7): 1455.
- Deshmukh H, Way SS. (2019, Jan 24). Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications. *Annu Rev Pathol.* 14: 185–210.
- Fernando M, Ellery SJ, Marquina C, Lim S, Naderpoor N, Mousa A. (2020, May 20). Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health. *Nutrients.* 12(5): 1489.
- Holick MF et al. (2021). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 1911–1930.
- Hong Li Y, Marren A. (2018, Jul). Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract.* 47(7): 432–436.
- Jenkinson C. (2019). The vitamin D metabolome: an update on analysis and function. *Cell Biochem. Funct.* 37: 408–423.
- Ji J, Zhai H, Zhou H, Song S, Mor G, Liao A. (2019, Jun). The role and mechanism of vitamin D-mediated regulation of Treg/Th17 balance in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 81(6): e13112.
- Kilpatrick LE, Boggs ASP, Davis WC et al. (2020, Jan 23). Assessing a method and reference material for quantification of vitamin D binding protein during pregnancy. *Clin Mass Spectrom.* 16: 11–17.
- Lima GO, Menezes da Silva AL, Azevedo JEC et al. (2022, Mar 14). 100 years of vitamin D: Supraphysiological doses of vitamin D changes brainwave activity patterns in rats. *Endocr Connect.* 11(3): e210457.
- Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. (2022, Jan). Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 20(1): 74–87.e3.
- Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I. (2016). Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr. Dec.* 35(6): 1354–1358.
- Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R. (2021, Oct 28). Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? *Nutrients.* 13(11): 3854.
- Sharif K, Sharif Y, Watad A, Yavne Y, Lichtbroun B, Bragazzi NL et al. (2018, Sep). Vitamin D, autoimmunity and recurrent pregnancy loss: More than an association. *Am J Reprod Immunol.* 80(3): e12991.
- Tamblin JA, Pilarski NSP, Markland AD et al. (2022, Jul). Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 18(1): 111–122.
- Tieland M, Vaes AMM, de Regt MF, Wittwer J. (2018, Jun). Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: A randomized controlled trial in older adults. *Clin Nutr.* 37(3): 808–814.
- Tiemeyer S, Shreffler K, McQuillan J. (2020, Apr). Pregnancy happiness: implications of prior loss and pregnancy intendedness. *J Reprod Infant Psychol.* 38(2): 184–198.
- Várbíró S, Takács I, Túú L, Nas K. (2022, Apr 15). Effects of Vitamin D on Fertility, Pregnancy and Polycystic Ovary Syndrome-A Review. *Nutrients.* 14(8): 1649.
- Zejnnullahu VA, Zejnnullahu VA, Kosumi E. (2021, Oct 16). The role of oxidative stress in patients with recurrent pregnancy loss: a review. *Reprod Health.* 18(1): 207.
- Zhao H, Wei X, Yang X. (2021, May). A novel update on vitamin D in recurrent pregnancy loss (Review). *Mol Med Rep.* 23(5): 382.

Відомості про авторів:

Поладич Ірина Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>.

Костенко Ольга Юрївна — к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0003-4384-7861>.

Стаття надійшла до редакції 05.08.2023 р.; прийнята до друку 20.10.2023 р.

УДК 618.2:616.995.1]-06:612.017(048.8)

В.Т. Нагорнюк

Вплив перенесених паразитарних інфекцій під час вагітності на імунну систему плода (огляд літератури)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 5(168): 42-46; doi 10.15574/HW.2023.168.42

For citation: Nagornyuk VT. (2023). The influence of transmitted parasitic infections during pregnancy on fetal immunity system (literature review). Ukrainian Journal Health of Woman. 5(168): 42-46; doi 10.15574/HW.2023.168.42.

Відомо, що перенесення інфекцій під час вагітності змінює розвиток і функціонування імунної системи плода, що призводить до неадекватної імунної відповіді на звичайні дитячі інфекції та імунізацію. Незважаючи на те, що це тема, яка розвивається і активно досліджується, паразитарні інфекції матері залишаються недостатньо вивченими. Мільйони жінок репродуктивного віку в цей час знаходяться під загрозою зараження паразитами, тоді як багато вагітних, хронічно інфікованих жінок виключені з масового введення ліків частково через брак ресурсів, а також через страх перед невідомими несприятливими наслідками розвитку плода. Незважаючи на докази, що підтверджують імуномодуючі ефекти перенесеної паразитарної інфекції, немає чіткого розуміння механізму того, як інфекція матері перепрограмує імунітет потомства.

Мета — визначити вивчені на сьогодні механізми впливу перенесених під час вагітності паразитарних інфекцій на імунну систему плода та описати можливі ефекти цих впливів у довгостроковій перспективі на здоров'я дітей.

Висновки. Вивчення паразитарних інфекцій матері є сферою, яка швидко розвивається. Хоча рівень дитячої смертності знижується, райони з ендемічними паразитами все ще мають найвищий рівень дитячої смертності. Оскільки антипаразитарна терапія не завжди піддається лікуванню, існує критична потреба зрозуміти наслідки материнської інфекції для розвитку імунітету потомства. У зв'язку з підвищеним ризиком зміни імунітету через материнське запалення та зменшення пасивної передачі антитіл, материнські паразитарні інфекції та механізм їхньої несприятливої імуномодуляції повинні бути розкриті для поліпшення режиму вакцинації та зниження дитячої захворюваності в ендемічних регіонах.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: найпростіші, гельмінти, вроджені інфекції, імунітет, алергія.

The influence of transmitted parasitic infections during pregnancy on fetal immunity system (literature review)

V. T. Nagornyuk

Dnipro State Medical University, Ukraine

Transmission of infections during pregnancy is known to alter the development and functioning of the fetus immune system, resulting in an inadequate immune response to common childhood infections and immunizations. Although it is a developing and actively researched topic, maternal parasitic infections remain poorly understood. Millions of women of reproductive age are currently at risk of parasite infection, while many pregnant, chronically infected women are excluded from mass drug administration due in part to a lack of resources, as well as fear of unknown adverse fetal outcomes. Infection, there is no clear mechanism for understanding how maternal infection reprograms offspring immunity.

Purpose — to determine the currently studied mechanisms of the influence of parasitic infections transmitted during pregnancy on the immune system of the fetus and to describe the possible effects of these influence in the long term on the health of children.

Conclusions. The study of maternal parasitic infections is a rapidly developing field. Although infant mortality rates are declining, areas with endemic parasites still have the highest infant mortality rates. As antiparasitic therapy is not always curable, there is a critical need to understand the effects of maternal infection on offspring immune development. Due to the increased risk of immune alteration due to maternal inflammation and reduced passive antibody transmission, maternal parasitic infections and their mechanism of adverse immunomodulation must be uncovered to improve vaccination regimens and reduce childhood morbidity in endemic regions.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: protozoa, helminths, congenital infections, immunity, allergy.

Вступ

Під час вагітності імунна система матері підлаштовується під новий стан, щоб підтримувати життя плода та захищати матір і плід від інфекцій [1]. Коли цей баланс порушується, наприклад, під час інфекції матері, розвиток потомства може порушуватися або перериватися, а зміни імунітету плода можуть негативно впливати на життя дитини в довгостроковій перспективі. Зокрема, вважається, що порушення регуляції цитокінового середовища в плаценті призводить до викиднів і передчасних пологів [27].

Незважаючи на відновлення інтересу до материнської інфекції, більшість досліджень зосереджені на вірусних і бактеріальних інфекціях. Це призвело до прогалини в знаннях про вплив паразитарної інфекції матері на розвиток та імунітет потомства, навіть незважаючи на те, що з кінця 1960-х років отримані докази імуномодуляції через паразитарні інфекції матері [6].

Мільйони жінок піддаються ризику зараження паразитами. Приблизно 668 млн жінок репродуктивного віку мають ризик інфікування гельмінтами, що передаються через ґрунт [15], і приблизно 30 млн вагітностей на рік перебігають в ендемічних із малярії районах [6]. Ці ен-

демичні регіони також мають підвищені показники дитячої смертності та смерті дітей віком до 5 років. Хоча багато змінних можуть впливати на рівень дитячої смертності, наприклад, доступ до чистої води, грамотність батьків і валовий національний дохід [16], паразитарні інфекції матері підвищують ризик передчасних пологів, мертвонародження та спонтанних абортів.

Додаткові дослідження, що вимірювали концентрацію імунних клітин і цитокінів, виявили докази імунної сенсibiliзації в пуповинній крові, зниження ефективності вакцинації [19] і підвищеної сприйнятливості до вторинної паразитарної інфекції. Наразі немає чіткого патогенетичного розуміння того, як материнська інфекція викликає довготривалі зміни в імунитеті потомства.

Мета дослідження — узагальнити наукові дані щодо впливу окремих паразитарних інфекцій матері на імунитет плода.

Найпростіші

Найпростіші — це одноклітинні паразитичні еукаріоти, які спричиняють понад мільйон смертей щорічно. Інфекції матері, викликані найпростішими, такими як малярія, лейшманіоз і токсоплазмоз, можуть проявлятися як вроджені інфекції через вертикальну передачу від матері до потомства антенатально або інтранатально.

Протозойні інфекції під час вагітності зазвичай стають причиною низької ваги при народженні та підвищеного ризику спонтанного аборту й мертвонародження. Що стосується імунітету нащадків, материнські протозойні інфекції можуть знижувати імунитет плода шляхом погіршення функціональності підмножин Т-клітин за рахунок зменшення синтезу інтерферону- γ (IFN- γ) [6].

Швидкість розвитку вродженої інфекції за вертикальної трансмісії протозойних інфекцій наразі не відома. Дослідження плаценти після перенесеної малярії, під час яких еритроцити, інфіковані плазмодіями, накопичуються в міжворсинчастому просторі плаценти [28], показують, що частота вродженої малярії або в разі проникання інфікованих еритроцитів у пуповинну кров може коливатися від 3% до 34%, залежно від триместру вагітності, географічного регіону, паразитемії матері та штаму *Plasmodium*, що робить незрозумілим, скільки дітей насправді уражені вродженою малярією. Тим часом ризик вродженого токсоплазмозу зростає з прогресуванням вагітності з 2% до 54%

[20], тоді як рівень передачі лейшманіозу може досягати 72%. Вважається, що конверсія материнської або плацентарної інфекції у вроджену інфекцію частково модулюється материнськими чинниками, такими як перенесення клітин від матері до плода та посилення кровообігу, але гетерогенність передачі та швидкість конверсії ускладнює визначення того, які фактори специфічно модулюють цю передачу [6].

Малярія — захворювання, що викликане найпростішими з найбільшим впливом на людину, передається комарами і часто викликає циклічні грипоподібні симптоми. Хоча існують варіанти медикаментозного лікування малярії, вони з часом втратили ефективність, і багато ліків не рекомендується застосовувати протягом першого триместру вагітності. У поєднанні з обмеженими ресурсами для тестування та лікування [10] малярійна інфекція під час вагітності уражує приблизно 25% вагітностей в ендемічних з малярії районах. Відомо, що під час вагітності інфекція малярії спричиняє високі показники викиднів, передчасних пологів, низької ваги при народженні та неонатальної смерті.

Вроджена малярія може або спонтанно вилікуватися у новонародженого, або перетворитися на клінічну хворобу протягом трьох місяців після народження, коли материнські антитіла починають слабшати [6].

Дослідження на людях показують, що під час материнської малярії рівень інтерлейкіну 10 (IL-10) підвищується, тоді як рівні фактора некрозу пухлин α (TNF- α), трансформуючого фактора росту β (TGF- β) та IFN- γ є нижчими в периферичній крові та плаценті. У ранньому дитинстві перенесена матір'ю під час вагітності малярія може впливати на сприйнятливості дітей до малярії залежно від паразитемії матері. Зокрема, якщо рівень паразитемії матері низький, існує підвищений ризик розвитку малярії у дитини в дитинстві порівняно з важко інфікованими матерями [24], що підкреслює важливість передачі високого рівня захисних материнських антитіл новонародженим. Крім того, під час плацентарної малярії знижується передача як специфічних проти малярії антитіл, так і антитіл, індукованих імунізацією, наприклад, проти правця [6].

Іншою вродженою протозойною інфекцією, пов'язаною з низькою вагою при народженні та передчасними пологами, є токсоплазмоз. Клінічні прояви коливаються від лихоманки і жовтяниці до мікроцефалії та підвищено-

го ризику когнітивних розладів [2]. У дітей з очними ураженнями, які можуть виникати протягом 10 років після народження, і приблизно у 24% дітей, народжених від матерів, інфікованих *Toxoplasma gondii* [20], зростає кількість прозапальних моноцитів і природних Т-клітин-кілерів разом зі збільшенням активованих В-клітин. Діти з вродженим токсоплазмозом мають вищі рівні TNF- α та інтерлейкіну 1 (IL-1), ніж набуті та безсимптомні особи, а також нижчу продукцію інтерлейкіну 12 (IL-12), високі рівні якого впливають на стійкість до інфекції. Під час хронічного токсоплазмозу синтез TNF- α є критичною особливістю імунної відповіді, захищаючи господаря від смерті, що свідчить про те, що вроджено інфіковані особи мають гіперчутливу реакцію на інфікування токсоплазмозом, що призводить до хронічного захворювання [6].

Гельмінти

Гельмінти — це паразитичні хробаки, які інфікують близько 1,5 млрд людей у всьому світі [25]. Через розмір дорослих гельмінтів, діаметр яких коливається від 100–350 мікрон [12], вони не можуть подолати плацентарного бар'єра, де максимальний розмір проникнення становить 250 нанометрів. Хоча вроджена інфекція зазвичай не розвивається, гельмінтозна інфекція матері все ще викликає низьку вагу при народженні, мертвонародження і пов'язана зі зниженням когнітивних функцій у віці до одного року [6].

Загальний вплив гельмінтної інфекції матері на імунітет потомства включає підвищення рівня імуноглобуліну E (IgE), інтерлейкіну 8 (IL-8), інтерлейкіну 6 (IL-6), IL-10 і TNF- α [17]. Найпоширенішими гельмінтозами є кишкові гельмінти, що передаються через ґрунт, такі як аскариди та анкілостоми, лімфатичні філярійні черви, що передаються комарами, і трематодний шистосомоз, що передається через воду, усі з яких викликають інфекції матері та модулюють імунітет потомства [6].

Показано, що материнський лімфатичний філяріоз призводить до підвищеної сприйнятливості в ранньому дитинстві до банкрофтового філяріозу — явища, як вважають, зумовленого трансплацентарним переносом філяріальних антигенів, таких як циркулюючий філяріальний антиген. Внутрішньоутробний перенос філяріального антигену пов'язаний з підвищенням рівня IL-10 пуповинної крові та зниженням рівня IFN- γ , а також розвитком антиген-специфічних Т-клітинних відповідей, які відобра-

жають інфекцію в дорослих. Підвищене вироблення цитокінів зберігається в ранньому дитинстві і в окремих дослідженнях пов'язане з підвищеною сприйнятливістю до інфекції *Wuchereria bancrofti*, а це свідчить, що така імуномодуляція, запущена антенатально, має довготривалий ефект. Одним із клітинних механізмів, який може лежати в основі цієї тривалої модуляції, є збільшення розвитку регуляторних Т-клітин (Tregs). Дійсно, нещодавня робота виявила, що спостерігається помітне збільшення Tregs, що продукує IL-10, як антенатально, так і в ранньому дитинстві [6].

При аскаридозі в матері підвищений рівень IL-10 у плазмі крові дитини при народженні пов'язаний з вищою сприйнятливістю до подальшого інфікування аскаридозом. Підвищення рівня IgE через вплив низьких доз антигену гельмінта пов'язане зі збільшенням частоти алергії та алергічної астми в дітей. Крім того, пуповинна кров від матерів, інфікованих аскаридами, має вищу концентрацію IFN- γ та IL-4, що експресують CD4+ Т-клітини у відповідь на стимуляцію антигеном аскариди, що вказує на те, що така імуномодуляція відбувається внутрішньоутробно [6].

Подібно до материнського філяріозу, показано, що материнський шистосомоз сенсibiliзує неонатальні Т-клітини, індукуючи антиген-специфічне вироблення IL-5, IL-10 та IFN- γ . Найбільш вивченим наслідком шистосомозу матері є зниження ефективності вакцини, яке виявлено для вакцин проти гепатиту В, БЦЖ і проти кору. Підвищений рівень IL-10 у пуповинній крові є біомаркером зниження ефективності вакцини при шистосомозі матері [11].

Нещодавнє дослідження показує, що знижується ацетилювання H4 в локусах IL-4 у мишенят, народжених від інфікованих *Schistosoma* дорослих мишей [8]. А це означає, що принаймні у тваринних моделях існують довготривалі епігенетичні зміни, які можуть змінювати імунітет потомства. Також показано, що мишенята від хронічно інфікованих матерів мають порушену гуморальну імунну відповідь, включаючи більш низьку концентрацію та порушення проліферації В-клітин, пов'язаних із транскрипційними змінами в ключовому клітинному циклі та генах ідентичності В-клітин, таких як EBF1 та JUN/JUNB шляхів, що призводить до зниження індукованого вакциною гуморального імунітету [3].

У сукупності ці дані свідчать, що, подібно до материнського філяріозу, імуномодуляція потомства, спричинена материнським шистосомозом, може тривати довго в дитинстві, що підтверджується нещодавною роботою, у якій показано, що антитіла проти кору залишаються пригніченими у віці 2 років у дітей, народжених від матерів, інфікованих *S. mansoni* [18].

Незважаючи на те, що нещодавно схвалено лікування під час вагітності [5], близько 26% глистів виживають після курсу медикаментозного лікування. Це свідчить про те, що або така ефективність нижча, ніж вважалося раніше, або існують резистентні до ліків ізоляти. Крім того, антигельмінтне лікування при інфікуванні гельмінтами, що передаються через ґрунт, або при шистосомозі під час вагітності, здається, призводить до збільшення частоти дитячої екземи, одного з найбільш ранніх алергічних захворювань. Цікаво, що збільшення алергічних захворювань після антигельмінтного лікування матері також виявлено після лікування матері альбендазолом у матерів, інфікованих анкілостомами та аскаридами. Ці дані свідчать, що деякі зміни в імунитеті, викликані материнською інфекцією, можуть бути імунологічно корисними, і антигельмінтне лікування матері може не приносити явної користі для нащадків, тому політику лікування слід додатково досліджувати [6].

Паразитарне зараження під час вагітності може завдавати шкоди як матері, так і плоду. Наслідки паразитарної інфекції в матері включають анемію, яка може призводити до низької ваги при народженні [4] і підвищеного ризику мертвородження [6,7]. У нащадків паразитарні інфекції, як материнські, так і вроджені, викликають підвищення маркерів активації імунних клітин у пуповинній крові. Основними цитокінами та хемокінами, які змінюються при материнській та вродженій інфекції, є IL-1, IL-4, IL-12, TNF- α та IFN- γ [13].

У пуповинній крові спостерігається підвищення рівнів цитокінів IL-6 та IL-10, обидва з яких часто секретуються для відновлення гомеостазу після запалення [22]. Це вказує на те,

що діти, народжені від інфікованих паразитами матерів, мають змінений запальний стійкий імунитет при народженні.

Одним із критичних аспектів материнських інфекцій є передача материнських антитіл потомству. Показано, що материнські антитіла IgG можуть проникати через плаценту залежно від рецептора FcRn [9,19]. Під час паразитарної інфекції, крім IgG, відбувається посилене перенесення IgE. Виявлено, що материнський IgE під час алергії може передавати чутливість до алергії потомству шляхом активації тучних клітин [14]. А це свідчить про можливий механізм внутрішньоутробної сенсибілізації під час інфікування матері; де інфіковані гельмінтами матері передають IgG та IgE, що призводить до зниження сенсибілізації [21,23].

Показано, що під час плацентарної малярії передача антитіл знижується, а це вказує на те, що ці немовлята не мають такого ж рівня захисту від багатьох захворювань, яким можна запобігти за допомогою вакцин, як інші немовлята, особливо під час неонатального періоду [6]. Роль інших паразитарних інфекцій матері на антитіла, індуковані вакциною, потребує подальшого вивчення.

Висновки

Вивчення паразитарних інфекцій матері є сферою, яка швидко розвивається. Хоча рівень дитячої смертності знижується, райони з ендемічними паразитами все ще мають найвищий показник дитячої смертності. Оскільки антипаразитарна терапія не завжди піддається лікуванню, існує критична потреба зрозуміти наслідки материнської інфекції для розвитку імунитету потомства. У зв'язку з підвищеним ризиком зміни імунитету через материнське запалення та зменшення пасивної передачі антитіл материнські паразитарні інфекції та механізм їхньої несприятливої імуномодуляції повинні бути розкриті для поліпшення режиму вакцинації та зниження рівня дитячої захворюваності в ендемічних регіонах.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, Lavoie PM. (2020). Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 11: 575197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575197>.
2. Al Malki JS, Hussien NA, Al Malki F. (2021). Maternal toxoplasmosis and the risk of childhood autism: serological and molecular small-scale studies. *BMC pediatrics*. 21(1): 133. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02604-4>.
3. Cortés-Selva D, Gibbs L, Ready A, Ekiz HA, O'Connell R, Rajwa B, Fairfax KC. (2021). Maternal schistosomiasis impairs offspring Interleukin-4 production and B cell expansion. *PLoS pathogens*. 17(2): e1009260. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009260>.
4. Figueiredo ACMG, Gomes-Filho IS, Silva RB, Pereira PPS, Mata FAFD, Lyrio AO et al. (2018). Maternal Anemia and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 10(5): 601. <https://doi.org/10.3390/nu10050601>.
5. Friedman JF, Olveda RM, Mirochnick MH, Bustinduy AL, Elliott AM. (2018). Praziquantel for the treatment of schistosomiasis during human pregnancy. *Bulletin of the World Health Organization*. 96(1): 59–65. <https://doi.org/10.2471/BLT.17.198879>.
6. Gibbs LC, Fairfax KC. (2022). Altered Offspring Immunity in Maternal Parasitic Infections. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md. : 1950). 208(2): 221–226. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100708>.
7. Harrison MS, Thorsten VR, Dudley DJ, Parker CB, Koch MA, Hogue CJR et al. (2018). Stillbirth, Inflammatory Markers, and Obesity: Results from the Stillbirth Collaborative Research Network. *American journal of perinatology*. 35(11): 1071–1078. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639340>.
8. Klar K, Perchermeier S, Bhattacharjee S, Harb H, Adler T, Istvanffy R et al. (2017). Chronic schistosomiasis during pregnancy epigenetically reprograms T-cell differentiation in offspring of infected mothers. *European journal of immunology*. 47(5): 841–847. <https://doi.org/10.1002/eji.201646836>.
9. Lohman-Payne B, Gabriel B, Park S, Wamalwa D, Maleche-Obimbo E, Farquhar C et al. (2018). HIV-exposed uninfected infants: elevated cord blood Interleukin 8 (IL-8) is significantly associated with maternal HIV infection and systemic IL-8 in a Kenyan cohort. *Clinical and translational medicine*. 7(1): 26. <https://doi.org/10.1186/s40169-018-0206-5>.
10. Makajuola RO, Taylor-Robinson AW. (2020). Improving Accuracy of Malaria Diagnosis in Underserved Rural and Remote Endemic Areas of Sub-Saharan Africa: A Call to Develop Multiplexing Rapid Diagnostic Tests. *Scientifica*: 3901409. <https://doi.org/10.1155/2020/3901409>.
11. Malhotra I, LaBeaud AD, Morris N, McKibben M, Mungai P, Muchiri E et al. (2018). Cord Blood Antiparasite Interleukin 10 as a Risk Marker for Compromised Vaccine Immunogenicity in Early Childhood. *The Journal of infectious diseases*. 217(9): 1426–1434. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy047>.
12. Mathison BA, Pritt BS. (2018). A Systematic Overview of Zoonotic Helminth Infections in North America. *Laboratory medicine*. 49(4): e61–e93. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmy029>.
13. McClure EM, Silver RM, Kim J, Ahmed I, Kallapur M, Ghanchi N et al. (2022). Maternal infection and stillbirth: a review. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 35(23): 4442–4450. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1852206>.
14. Msallam R, Balla J, Rathore APS, Kared H, Malleret B, Saron WAA et al. (2020). Fetal mast cells mediate postnatal allergic responses dependent on maternal IgE. *Science (New York, N.Y.)*. 370(6519): 941–950. <https://doi.org/10.1126/science.aba0864>.
15. Mupfasoni D, Mikhailov A, Mbabazi P, King J, Gyorkos TW, Montresor A. (2018). Estimation of the number of women of reproductive age in need of preventive chemotherapy for soil-transmitted helminth infections. *PLoS neglected tropical diseases*. 12(2): e0006269. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006269>.
16. Ness TE, Agrawal V, Bedard K, Ouellette L, Erickson TA, Hotez P, Weatherhead JE. (2020). Maternal Hookworm Infection and Its Effects on Maternal Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 103(5): 1958–1968. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0503>.
17. Olateru-Olagbegi OA, Omoruyi EC, Dada RA, Edem VF, Arinola OG. (2018). Serum Levels of Inflammatory Cytokines in Helminth Infested Pregnant Women and Cord Blood of their Babies in Relation to Pregnancy Outcome. *Nigerian journal of physiological sciences : official publication of the Physiological Society of Nigeria*. 33(1): 51–56.
18. Ondigo BN, Muok EMO, Oguso JK, Njenga SM, Kanyi HM, Ndombi EM et al. (2018). Impact of Mothers' Schistosomiasis Status During Gestation on Children's IgG Antibody Responses to Routine Vaccines 2 Years Later and Anti-Schistosome and Anti-Malarial Responses by Neonates in Western Kenya. *Frontiers in Immunology*. 9: 1402. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01402>.
19. Pedersen JM, Mortensen EL, Meincke RH, Petersen GL, Budtz-Jørgensen E, Brunnsgaard H et al. (2019). Maternal infections during pregnancy and offspring midlife inflammation. *Maternal health, neonatology and perinatology*. 5: 4. <https://doi.org/10.1186/s40748-019-0099-3>.
20. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F et al. (2019). Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 8(1): 24. <https://doi.org/10.3390/pathogens8010024>.
21. Santos Pd, Lorena VM, Fernandes ÉdeS, Sales IR, Nascimento WR, Gomes YdeM et al. (2016). Gestation and breastfeeding in schistosomotic mothers differently modulate the immune response of adult offspring to postnatal *Schistosoma mansoni* infection. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 111(2): 83–92. <https://doi.org/10.1590/0074-02760150293>.
22. Sapan HB, Paturusi I, Jusuf I, Patelonggi I, Massi MN, Puspongoro AD et al. (2016). Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma. *International journal of burns and trauma*. 6(2): 37–43.
23. Saso A, Kampmann B. (2020). Maternal Immunization: Nature Meets Nurture. *Frontiers in microbiology*. 11: 1499. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01499>.
24. Tassi Yunga S, Fouda GG, Sama G, Ngu JB, Leke RGF, Taylor DW. (2018). Increased Susceptibility to Plasmodium falciparum in Infants is associated with Low, not High, Placental Malaria Parasitemia. *Scientific reports*. 8(1): 169. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18574-6>.
25. World Health Organization. (2017). Guideline: Preventive Chemotherapy to Control Soil-Transmitted Helminth Infections in At-Risk Population Groups. Geneva: World Health Organization. PMID: 29578660.
26. Yang Y, Liu L, Liu B, Li Q, Wang Z, Fan S et al. (2018). Functional Defects of Regulatory T Cell Through Interleukin 10 Mediated Mechanism in the Induction of Gestational Diabetes Mellitus. *DNA and cell biology*. 37(3): 278–285. <https://doi.org/10.1089/dna.2017.4005>.
27. Yockey LJ, Iwasaki A. (2018). Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. *Immunity*. 49(3): 397–412. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>.
28. Zakama AK, Ozarslan N, Gaw SL. (2020). Placental Malaria. *Current tropical medicine reports*. 7(4): 162–171. <https://doi.org/10.1007/s40475-020-00213-2>.

Відомості про авторів:

Нагорнюк Віталій Тимофійович — к.мед.н., асистент каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-4663-8133>.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2023 р.; прийнята до друку 20.10.2023 р.

Lesley Regan, Rajendra Rai, Sotirios Saravelos, Tin-Chiu Li
Recurrent Miscarriage

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Green-top Guideline No. 17
August 2023
No. 17. BJOG. 2023; 00: 1-31.
doi: 10.1111/1471-0528.17515

Correspondence

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 10-18
Union Street, London
SE1 1SZ, UK.
Email: clinicaleffectiveness@rcog.org.uk

This is the fourth edition of this guideline, which was published in 1998 and 2003 under the title *The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage*. The third edition was published in 2011 under the title *The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage*.

Key recommendations

- In this guideline, recurrent miscarriage has been defined as three or more first trimester miscarriages. However, clinicians are encouraged to use their clinical discretion to recommend extensive evaluation after two first trimester miscarriages, if there is a suspicion that the miscarriages are of pathological and not of sporadic nature.
- Women with recurrent miscarriage should be offered testing for acquired thrombophilia, particularly for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies, prior to pregnancy. **[Grade C]**
- Women with second trimester miscarriage may be offered testing for Factor V Leiden, prothrombin gene mutation and protein S deficiency, ideally within a research context. **[Grade C]**
- Inherited thrombophilias have a weak association with recurrent miscarriage. Routine testing for protein C, antithrombin deficiency and methylenetetrahydrofolate reductase mutation is not recommended. **[Grade C]**
- Cytogenetic analysis should be offered on pregnancy tissue of the third and subsequent miscarriage(s) and in any second trimester miscarriage. **[Grade D]**
- Parental peripheral blood karyotyping should be offered for couples in whom testing of pregnancy tissue reports an unbalanced structural chromosomal abnormality **[Grade D]** or there is unsuccessful or no pregnancy tissue available for testing. **[GPP]**
- Women with recurrent miscarriage should be offered assessment for congenital uterine anomalies, ideally with 3D ultrasound. **[Grade B]**
- Women with recurrent miscarriage should be offered thyroid function tests and assessment for thyroid peroxidase (TPO) antibodies. **[Grade C]**
- Women with recurrent miscarriage should not be routinely offered immunological screening (such as HLA, cytokine and natural killer cell tests), infection screening or sperm DNA testing outside a research context. **[Grade C]**
- Women with recurrent miscarriage should be advised to maintain a BMI between 19 and 25 kg/m², smoking cessation, limit alcohol consumption and limit caffeine to less than 200 mg/day. **[Grade D]**
- For women diagnosed with antiphospholipid syndrome, aspirin and heparin should be offered from a positive test until at least 34 weeks of gestation, following discussion of potential benefits versus risks. **[Grade B]** Aspirin and/or heparin should not be given to women with unexplained recurrent miscarriage. **[Grade B]**
- There are currently insufficient data to support the routine use of PGT-A for couples with unexplained recurrent miscarriage, while the treatment may carry a significant cost and potential risk. **[Grade C]**
- Resection of a uterine septum should be considered for women with recurrent first or second trimester miscarriage, ideally within an appropriate audit or research context. **[Grade C]**

- Thyroxine supplementation is not routinely recommended for euthyroid women with TPO who have a history of miscarriage. **[Grade A]**
- Progestogen supplementation should be considered in women with recurrent miscarriage who present with bleeding in early pregnancy (for example 400 mg micronised vaginal progesterone twice daily at the time of bleeding until 16 weeks of gestation). **[Grade B]**
- Women with unexplained recurrent miscarriage should be offered supportive care, ideally in the setting of a dedicated recurrent miscarriage clinic. **[Grade C]**

1. Purpose and scope

The purpose of this guideline is to provide guidance on the investigation and care of women and people with recurrent miscarriage.

Within this document we use the terms woman and women's health. However, it is important to acknowledge that it is not only women for whom it is necessary to access women's health and reproductive services in order to maintain their gynaecological health and reproductive wellbeing. Gynaecological and obstetric services and delivery of care must therefore be appropriate, inclusive and sensitive to the needs of those individuals whose gender identity does not align with the sex they were assigned at birth. The term couple is used to describe two individuals trying to conceive, recognising that in some instances these individuals may not be in a relationship. While every effort is made to ensure the RCOG uses inclusive language there are instances where we have been unable to adhere to this, for example where original research is being referenced the language within the publication is used for accuracy.

2. Introduction and background epidemiology

Miscarriage is defined as the spontaneous loss of pregnancy before the fetus reaches viability. The term therefore includes all pregnancy losses from the time of conception until 24 weeks of gestation. It should be noted that advances in neonatal care have resulted in more babies surviving birth before 24 weeks of gestation.

There are two types of miscarriage: sporadic and recurrent. Sporadic miscarriage (occurring most commonly in the first trimester) is often the result of random fetal chromosomal anomalies [1,2]. Its incidence increases with age and may affect between 10% and 50% of women aged 20 to 45 years respectively [3]. By contrast, recurrent miscarriage has traditionally been defined as three or more miscarriages affecting approximately only 1% of women [4,5]. A similar incidence of approximately 1% is also the case for women experiencing a second trimester miscarriage, where random fetal chromosomal anomalies are significantly lower [6].

Several features suggest that recurrent miscarriage is a distinct clinical entity rather than just three incidental sporadic miscarriages occurring by chance: I) a woman's risk of miscarriage is directly related to the outcomes of previous pregnancies, II) the average observed incidence of recurrent miscarriage is higher than what would be expected by chance alone, and III) unlike sporadic miscarriage, recurrent miscarriage tends to occur even if the fetus has no chromosomal anomalies [5].

Overall, the greatest determinant of the incidence of recurrent miscarriage is age [7], while the number of previous miscarriages affects the chance of a live birth across all age groups [8].

The incidence of recurrent miscarriage would more than double if two miscarriages were used for the definition, as the pooled risk has been shown to be 1.9% (1.8–2.1%) for two miscarriages and 0.7% (0.5–0.8%) for three miscarriages [9].

It is worth noting that at the time of writing these guidelines a Lancet Series of three articles dedicated to miscarriage was published, which challenged the traditional approach and distinction of care between sporadic and recurrent miscarriage. It criticised any pervasive attitude of acceptance towards sporadic miscarriage and called for worldwide reform that would improve the support and care of women and their partners after one miscarriage (not just after three) [9–12].

In the Series, the authors proposed a graded model of care, where after one miscarriage women would have their health needs evaluated and would be provided with information and guidance to support future pregnancies. If a second miscarriage were to occur, they would be offered an appointment at

a miscarriage clinic for initial investigations, extra support and early reassurance scans for subsequent pregnancies. Finally, after three miscarriages they would be offered a full series of evidence-based investigations and care, as described in guidelines such as these [9–12].

Although the care of women and couples after sporadic miscarriages is outside of the remit of this guideline, the model should be encouraged as it appears to bridge the gap between sporadic and recurrent miscarriage care, encouraging a systematic graded approach rather than a fragmented one. It also addresses the balance between the need for evidence-based and supportive care, while targeting healthcare resources effectively.

3. Definitions and terminology

The terminology and definitions used in reference to recurrent miscarriage vary considerably. The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) have used the term recurrent pregnancy loss [13] and have recommended clinical evaluation after two first trimester clinical pregnancy losses (i.e. those documented by ultrasonography or histopathological examination). However, they have recommended a threshold of three or more losses for epidemiological studies [14].

The European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) have described, in their 2017 guideline, a discrepancy in opinions among their guideline group members and concluded with a definition of two or more pregnancy losses [15].

In this guideline, recurrent miscarriage has been defined as three or more first trimester miscarriages, in keeping with the previous RCOG guidelines. However, clinicians are encouraged to use their clinical discretion to recommend extensive evaluation after two first trimester miscarriages, if there is a suspicion that the miscarriages are of pathological and not of sporadic nature (for example if a woman has had a pregnancy loss with a normal non-invasive prenatal test or karyotype). Owing to the fact that the incidence of certain diagnoses does not appear to differ between women with consecutive versus non-consecutive losses, the definition in the present guideline has not been restricted to women suffering with consecutive miscarriages only [16,17]. In addition, it is not restricted to miscarriages suffered with the same partner, as certain maternal pathologies would be unaffected by the partner.

4. Identification and assessment of evidence

The Cochrane Library and electronic databases (DARE, EMBASE, Trip, MEDLINE and PubMed) were searched looking for the following terms in the title or abstract ‘spontaneous abortion’, ‘miscarriage’, ‘pregnancy loss’, ‘consecutive miscarriage’, ‘risk factors’, ‘prenatal care’, and ‘pregnancy care’. The search was restricted to articles published until November 2021, while additional key references were added during the review process. The full search strategy is available to view online as supporting information (Appendix S1 and S2).

This guideline was developed using the methodology described in the RCOG handbook *Developing a Green-top Guideline: Guidance for developers*.

5. Risk factors for recurrent miscarriage

A list of risk factors where the chance of miscarriage has been quantified by studies is shown in Appendix 2. These are further described below.

5.1. Epidemiological factors

Advancing maternal age is associated with a decline in both the number and quality of the remaining oocytes, resulting in higher rates of aneuploidy in the fertilised embryos. A large prospective register linkage study estimated the age-related risk of miscarriage to be: 12–19 years, 13%; 20–24 years, 11%; 25–29 years, 12%; 30–34 years, 15%; 35–39 years, 25%; 40–44 years, 51%; and 45 or more years, 93% [3]. **[Evidence level 2++]**

Table 1

Risk table epidemiological factors.

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Advancing maternal age	Increased risk of miscarriage	2++	B
Advancing paternal age	Increased risk of miscarriage, although not as markedly as with maternal age	2++	B
Number of previous miscarriages	Increased risk of subsequent miscarriage	2++	B
Previous live birth	No association with subsequent miscarriage risk	2+	C
Black ethnic background	Increased risk of miscarriage	2+	D
Consanguineous relationship	No increased risk of recurrent miscarriage	2-	D
Smoking	Increased risk of miscarriage	2+	D
Excess alcohol consumption	Increased risk of miscarriage	2+	D
Excess caffeine consumption	Increased risk of miscarriage	2++	B
Women with BMI < 19 or BMI > 25 kg/m ²	Increased risk of recurrent miscarriage	2++	B
Environmental chemical exposure and dietary intake	There are limited studies examining this association and the effects of these need to be further investigated	2-	D

A meta-analysis has also reported increased miscarriage rates for men aged over 40 years, although far less pronounced when compared with the effect of increased maternal age [18]. **[Evidence level 2++]**

A systematic review has reported the miscarriage rates to be 11.3%, 17.0%, 28.0%, 39.6%, 47.2% and 63.9% for women with no, one, two or three, four, five and six previous miscarriages respectively [19]. **[Evidence level 2++]**

In two studies, primary versus secondary (those with a previous live birth) recurrent miscarriage did not result in a significantly different future prognosis [20,21]. **[Evidence level 2+]**

A large observational study found that compared with white Europeans, the odds of a sporadic miscarriage were increased in Black African and Black Caribbean women [22]. **[Evidence level 2+]**

Observational studies have not demonstrated an association between consanguinity and recurrent miscarriage [23,24]. **[Evidence level 2-]**

Smoking has been shown to increase the risk of sporadic miscarriage [25]. **[Evidence level 2+]**

An observational database study found an increased risk of spontaneous miscarriage in the first trimester for women consuming five or more alcoholic drinks/week (approximately 10 units/week) [26]. **[Evidence level 2+]**

Similarly, there is some evidence for an association between increased caffeine intake and sporadic miscarriage [27]. **[Evidence level 2++]**

Observational studies have reported that obesity increases the risk of sporadic miscarriage [28–30]. In the meta-analysis of Ng et al. (2021) women with a BMI below 19 and above 25 kg/m² were at higher odds of recurrent miscarriage [31]. **[Evidence level 1+]**

The association between environmental risk factors (such as air pollution and household chemicals) and pregnancy loss is based mainly on women with sporadic rather than recurrent miscarriage [32]. The results are limited by difficulties in controlling for confounding factors, reporting of data on exposure and the measurement of toxin dose. Nevertheless, awareness of a potential adverse association should be raised and future well conducted studies should be encouraged. **[Evidence level 2-]**

A number of small studies have assessed dietary variables such as selenium [33,34], vitamin D [35] and vitamin B₁₂ [36] specifically in the population with recurrent miscarriage, although no definitive or clinically altering conclusions can be drawn. **[Evidence level 2-]**

5.2. Thrombophilia

5.2.1. Acquired

Antiphospholipid syndrome (APS) is defined as the association between antiphospholipid (aPL) antibodies (lupus anticoagulant, anticardiolipin [aCL] antibodies and anti-beta-2-glycoprotein-I antibodies) and adverse pregnancy outcome or vascular thrombosis [37,38].

Table 2

Risk table acquired thrombophilia

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Antiphospholipid antibodies	Increased risk of recurrent miscarriage, particularly for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies	2++	B

Adverse pregnancy outcomes include:

- three or more consecutive miscarriages before 10 weeks of gestation;
- one or more morphologically normal fetal losses after the tenth week of gestation;
- one or more preterm births before 34+0 weeks of gestation because of placental disease.

In a meta-analysis including a total of 25 studies examining the association between the various aPL and recurrent miscarriage [39] **[Evidence level 2++]**:

- Lupus anticoagulant was found to have the strongest association with recurrent miscarriage (OR 7.79; 95% CI 2.30-26.45).

- IgG and IgM aCL antibodies were found to have the second strongest association with recurrent miscarriage, with odds ratios of 3.57 (95% CI 2.26-5.65) and 5.61 (95% CI 1.26-25.03) respectively.

- Anti-beta-2-glycoprotein-I antibodies showed a trend towards a positive association, but this did not reach statistical significance (OR 2.12, 95% CI 0.69-6.53) prompting the authors to recommend further studies to clarify the role of anti-beta-2-glycoprotein-I antibodies in recurrent miscarriage.

There are limited data on using clinical assays of other aPL (such as phosphatidic acid, phosphatidyl choline, phosphatidyl ethanolamine, phosphatidyl glycerol, phosphatidyl inositol and phosphatidyl serine) and preliminary studies do not suggest an additional value or sensitivity in diagnosis associated with their use [40]. In addition, the lack of laboratory standardisation of these clinical assays may lead to confusion and overdiagnosis of APS. **[Evidence level 3]**

5.2.2. Inherited

Inherited thrombophilias, including Factor V Leiden mutation, protein C and S deficiencies, anti-thrombin deficiency and prothrombin gene mutation, are established causes of systemic thrombosis. However, inherited thrombophilias have also been implicated as a possible cause in recurrent miscarriage and late pregnancy complications with the presumed mechanism being thrombosis of the uteroplacental circulation.

Table 3

Risk table inherited thrombophilia.

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Inherited thrombophilias	There is a weak association with recurrent miscarriage	2++	C

Meta-analyses of pooled data suggest that the magnitude of the association between inherited thrombophilias and fetal loss varies according to the type of thrombophilia, timing of fetal loss, maternal ethnicity and maternal age. It is generally recognised that there is a stronger and more consistent association between second trimester miscarriages and inherited thrombophilias [41,42]. **[Evidence level 2++]**

To date, the following associations have been shown through systematic reviews and meta-analyses **[Evidence level 2++]**:

- Factor V Leiden appears to be associated with first and particularly second trimester recurrent miscarriages [41,43].

- Prothrombin gene mutation is associated with recurrent miscarriage [41-43].

- Protein S deficiency has not demonstrated a consistent association with recurrent first trimester miscarriage, but has shown an association with second trimester [41,44,45].

- Protein C deficiency has not shown a consistent association with recurrent miscarriage [41,44].

- Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation (heterozygous and homozygous) has been found to have a significant association with recurrent miscarriage in one meta-analysis from China [46]. However other meta-analyses did not find an association and advise against testing for this mutation [41,47].

- Antithrombin deficiency is the rarer yet most thrombogenic mutation; however, the European prospective cohort study on thrombophilia (EPCOT) found only a possible association with sporadic miscarriage [44] while a subsequent meta-analysis did not [41].

5.3. Genetic factors

5.3.1. Parental chromosomal rearrangements

Table 4

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Parental chromosome rearrangements	Increased risk of recurrent miscarriage	2+	C

The incidence of parental chromosomal rearrangements appears to be associated with recurrent miscarriage, with one large database study estimating that a translocation is present in 2.2% of parents after one miscarriage, 4.8% after two miscarriages, and 5.7% after three miscarriages [48]. Studies, however, have reported a low risk of parents with balanced translocations having a pregnancy with an unbalanced karyotype surviving into the second trimester (0.8%) or a disabled child born with an unbalanced chromosome abnormality (0.02%) [49,50]. **[Evidence level 2+]**

In a study by Franssen et al. [49], although overall the chances of parents with a balanced structural chromosome abnormality having a healthy child was found to be 83%, which was similar to the control couples (84%), the former had a higher chance of a subsequent miscarriage compared with the latter group (49% versus 30%; $P < 0.01$), something which has also been supported by other more recent studies [51]. The association between the type of parental chromosomal rearrangement and risk of subsequent miscarriage also appear dependent on the type of rearrangement, as miscarriage rates for parents with reciprocal translocations, inversions, Robertsonian translocations, and other types of chromosomal anomalies have been shown to be 54%, 49%, 34% and 27% respectively [49]. **[Evidence level 2+]**

5.3.2. Fetal chromosomal anomalies

Chromosome anomalies of the pregnancy are the commonest cause of both sporadic miscarriage and recurrent miscarriage. A review reported that approximately 50% of sporadic miscarriages are a result of fetal chromosome anomalies (pooled prevalence 49.7%; 95% CI 34.9-64.6%). Among those with anomalies, in descending order of frequency were: trisomy (51.9%); polyploidy (18.8%); monosomy (15.2%); structural anomalies (6.5%); and others (7.6%) [52]. **[Evidence level 2-]**

Table 5

Risk table genetic factors

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Chromosome anomaly of the pregnancy	Is the commonest cause of sporadic and recurrent miscarriage	2++	B
Miscarriage of euploid pregnancy	Is associated with an increased risk of subsequent miscarriage	2+	C

The incidence of aneuploidy in recurrent miscarriage was found to be approximately 40% (40.4%; 95% CI 25.2-55.7%), suggesting that non-genetic factors may play a more important role in recurrent miscarriage [53]. A study has shown that miscarriages following assisted reproductive treatment have rates of cytogenetic anomalies similar to sporadic miscarriages (56.8% versus 53.6%; OR 1.11, 95% CI 0.71-1.73) [52]. **[Evidence level 2++]**

It is worth noting that with newer molecular techniques a further 5-7% submicroscopic variants may also be detected [52,54]. This may be reflected by the fact that newer studies using microarray techniques have been reporting even higher number of cytogenetic anomalies in women with sporadic miscarriages of up to 59.4% (1106/2389) [55]. **[Evidence level 2++]**

When examining missed miscarriages with a normal karyotype, embryoscopic studies have also shown a further 18% of fetuses to have morphological defects [56], although it cannot be ascertained whether

this is a result of maternal factors or fetal genetic anomalies not evident on traditional karyotyping. **[Evidence level 2+]**

Studies have shown that the higher the number of euploid miscarriages, the higher the chance of a subsequent miscarriage [57], presumably owing to the higher chance of a persistent maternal pathology rather than a sporadic aneuploidy. Equally, a finding of an aneuploid embryo has been found to confer an improved prognosis in the subsequent pregnancy [58,59]. This is assuming that the women are age adjusted, as an older woman with an aneuploid loss may still have a worse prognosis compared with a younger woman with a euploid loss. It may also not be the case with parental chromosome anomalies, as the embryonic aneuploidy in these cases is secondary to parental pathology and not sporadic in nature. **[Evidence level 2+]**

5.4. Anatomical factors

5.4.1. Congenital uterine anomalies

Table 6

Risk table anatomical factors

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Congenital uterine anomalies	Increased risk of miscarriage with septate and bicornuate uteri	2++	B

Incidence

The incidence of congenital uterine anomalies (CUAs) appears to be higher than previously thought, owing to improved diagnostic imaging modalities [60]. A systematic review and meta-analysis has estimated the prevalence to be 5.5% (95% CI 3.5-8.5%) in unselected women, 8.0% (95% CI 5.3-12%) in infertile women, 13.3% (95% CI 8.9-20.0%) in women with recurrent miscarriage and 24.5% (95% CI 18.3-32.8) in women with infertility and miscarriage. The commonest anomalies across all populations appear to be the canalisation defects (i.e. the septate variety) followed by the unification defects (i.e. the bicornuate and unicornuate variety) [61]. **[Evidence level 2++]**

First trimester miscarriage

In terms of reproductive outcomes, a meta-analysis has shown that the risk of sporadic first trimester miscarriage was not significantly increased in women with arcuate (RR 1.22, 95% CI 0.87-1.72; six studies), didelphys (RR 1.13, 95% CI 0.45-2.86; four studies) and unicornuate uteri (RR 1.38, 95% CI 0.83-2.28; five studies) versus normal controls [62]. **[Evidence level 2++]**

However, women with septate (RR 2.65, 95% CI 1.39-5.06; six studies) and bicornuate uteri (RR 2.32, 95% CI 1.05-5.13; four studies) had a significantly increased risk of sporadic first trimester miscarriage versus normal controls [62]. **[Evidence level 2++]**

Second trimester miscarriage

The risk of sporadic second trimester miscarriage was not significantly increased in women with didelphys (RR 1.71, 95% CI 0.63-4.59; four studies) and unicornuate uteri (RR 2.27, 95% CI 0.64-7.96; four studies) versus normal controls [62]. **[Evidence level 2++]**

However, women with arcuate (RR 1.98, 95% CI 1.06-3.69; five studies), septate (RR 2.95, 95% CI 1.51-5.77; five studies) and bicornuate uteri (RR 2.90, 95% CI 1.56-5.41; four studies) had a significantly increased risk of sporadic second trimester miscarriage versus controls [62]. **[Evidence level 2++]**

When assessing a population with recurrent miscarriage, there were not enough studies in the literature to perform a meta-analysis in terms of subtypes of anomalies or first versus second trimester miscarriages; however, the overall rate of subsequent miscarriage (first or second trimester) remained significantly increased 1.13 (1.06-1.22) compared with women with unexplained recurrent miscarriage [62]. **[Evidence level 2++]**

It is worth noting that since this meta-analysis, a large prospective study by Prior et al. (2018), using gold standard 3D ultrasound solely to diagnose the arcuate uterus (in contrast to the varying diagnostic modalities included in the studies of the meta-analysis), reported similar clinical pregnancy and live birth rates between arcuate and normal uteri [63]. Moreover, all the latest classifications

on uterine anomalies (ESHRE/European Society for Gynaecological Endoscopy [ESGE], Congenital Uterine Malformation by Experts [CUME] and ASRM) consider the arcuate uterus to be a normal variant with no clinical implications, something which should be reassuring to both clinicians and patients [64–66].

5.4.2. Acquired uterine anomalies

There are limited prospective case-control data evaluating the association between acquired uterine anomalies and sporadic or recurrent miscarriage.

Table 7

Risk table anatomical factors

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Acquired uterine anomalies	Remains uncertain due to limitation of studies and methodological quality	3	D

Myomas

In a large meta-analysis of a general obstetric population, including 1394 women with myomas and 20 435 without, no increase in risk of miscarriage was found (11.5% versus 8.0%; RR 1.16, 95% CI 0.80–1.52) [67]. However, the distinction between submucosal, intramural and subserosal myomas, which are known to affect fertility in varying degrees, was limited [68]. The authors concluded that failure of prior studies to adjust for confounders may have led to the common clinical belief that leiomyomas are a risk factor for miscarriage. **[Evidence level 2++]**

An analysis from prospectively collected data in a recurrent miscarriage population found a similar incidence of myomas to that reported in the general population (8.2% versus 10.4%) [69,70]. However, in the recurrent miscarriage study, women with submucosal and intramural/subserosal myomas were found to have a higher proportion of second trimester miscarriages compared with women with unexplained recurrent miscarriage (21.7% and 17.6% versus 8.0% respectively; $P < 0.01$). Women with submucosal myomas undergoing resection had a significant reduction in second trimester miscarriage rates (21.7% to 0%; $P < 0.01$), although there was a lack of a case-control group to compare what the outcome would have been if women with submucosal myomas had not undergone resection. In the same study, women with intramural/subserosal myomas did not undergo surgery and experienced similar live birth rate compared with the unexplained recurrent miscarriage group in the subsequent pregnancy [70]. **[Evidence level 3]**

Endometrial polyps

There are no data to our knowledge specifically examining the effect of polyps on sporadic or recurrent miscarriage. Therefore, it seems reasonable to recommend management similar to that of the general population [71].

Intrauterine adhesions

There is a plausible link between intrauterine adhesions and miscarriage, although this currently remains unsubstantiated. These include: I) constriction of the uterine cavity caused by adhesions, II) lack of a sufficient amount of normal endometrial tissue to support implantation and development of the placenta, and III) defective vascularisation of the residual endometrial tissue consequent upon fibrosis of endometrium [72]. **[Evidence level 3]**

A systematic review and meta-analysis has demonstrated that the incidence of intrauterine adhesions increases with the number of previous miscarriages experienced (OR 1.99, 95% CI 1.32–3.00; seven studies) and the number of previous dilatation and curettage procedures (OR 2.05, 95% CI 1.35–3.12; seven studies) [73]. **[Evidence level 2++]**

This has major implications for women with recurrent miscarriage who are at risk of undergoing surgical management of miscarriage. In the meta-analysis by Hooker et al. [63] similar pregnancy outcomes were reported subsequent to conservative, medical and surgical treatment of miscarriage, although the number of studies evaluating the long-term reproductive outcome was limited and different time scales were used. Owing to a large variation in primary outcomes, methodology and populations, they were unable to perform meta-analyses on reproductive outcome after miscarriage. **[Evidence level 3]**

Small cohort studies have, however, suggested that women with intrauterine adhesions and endometrial thickness less than 5 mm have higher sporadic miscarriage rates versus women with endometrial thickness of more than 5 mm (50% versus 8.3%; $P < 0.001$) [74]. **[Evidence level 3]**

5.4.3. Cervical integrity

Table 8

Risk table cervical integrity

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Cervical insufficiency	Increased risk of second trimester miscarriage	2-	C

Causes of second trimester miscarriage appear to overlap with the causes of first trimester miscarriage on one end of the spectrum and causes of preterm birth on the other end of the spectrum. Cervical insufficiency, along with infection and congenital uterine anomalies appear to be main contributors of second trimester miscarriage [75]. Although investigations have been reported to reveal a diagnosis in only approximately 50% of cases in dedicated clinics [76], future developments, such as in the field of the maternal microbiome may shed more light in these so far unexplained cases [77]. **[Evidence level 2-]**

The true incidence of cervical insufficiency remains unknown, since the diagnosis is clinical. There is currently no satisfactory objective test that can identify women with cervical insufficiency in the non-pregnant state. The diagnosis is usually based on a history of second trimester miscarriage, where commonly there has been painless cervical dilatation, with often intact membranes until the expulsion of the sac and a live fetus [76]. By extrapolation from data on extreme preterm birth, a previous cervical cone biopsy [78] or an ultrasonographically short cervix [79] appear to significantly predispose to second trimester miscarriage. **[Evidence level 2-]**

5.5. Endocrine

Table 9

Risk table endocrine

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Well controlled diabetes and thyroid disease	No increased risk of recurrent miscarriage	2+	C
SCH	Increased risk of recurrent miscarriage	2-	C
Thyroid autoantibodies	Increased risk of recurrent miscarriage	2++	B
Polycystic ovary syndrome	Increased risk of recurrent miscarriage	2-	D
Prolactin imbalances	Increased risk of recurrent miscarriage	2-	D
Luteal phase defect	Insufficient/inconclusive evidence	2-	D

Systemic maternal endocrine disorders such as diabetes mellitus and thyroid disease have been associated with miscarriage. Women with diabetes who have high haemoglobin A1c levels in the first trimester are at risk of miscarriage and fetal malformation.⁸⁰ However, well-controlled diabetes mellitus is not a risk factor for recurrent miscarriage, nor is treated thyroid dysfunction [81,82]. The incidence of diabetes mellitus and thyroid dysfunction in women who suffer recurrent miscarriage appears similar to that reported in the general population [83,84]. **[Evidence level 2+]**

However, the incidence of subclinical hypothyroidism (SCH) (on this occasion defined as TSH more than 2.5 mIU/l) has been reported to be raised in a small observational study of women with recurrent miscarriage [85], while data from a meta-analysis on sporadic miscarriages also suggests an association [86]. **[Evidence level 2-]**

The case appears to be the same for subclinical thyroid dysfunction associated with thyroid autoimmunity. Two systematic reviews and meta-analyses reported that the presence of thyroid antibodies was associated with an increased risk of recurrent miscarriage [87,88]. **[Evidence level 2+++]**

Polycystic ovary syndrome (PCOS) has been linked to an increased risk of miscarriage but the exact mechanism remains unclear [89]. Polycystic ovarian morphology, elevated serum luteinising hormone levels or elevated serum testosterone levels do not appear to predict an increased risk of future pregnancy loss among ovulatory women with a history of recurrent miscarriage who conceive spontaneously [90]. The increased risk of miscarriage in women with PCOS has nevertheless been attributed to insulin

resistance, hyperinsulinaemia and hyperandrogenaemia. The prevalence of insulin resistance [91] and abnormal glucose tolerance test [92] appears to be increased in women with recurrent miscarriage compared with controls. An elevated free androgen index appears to be a prognostic factor for a subsequent miscarriage in women with recurrent miscarriage [89]. **[Evidence level 2+]**

Prolactin imbalances have been implicated in recurrent miscarriage. One study reported an increased level of prolactin in women with recurrent miscarriage versus controls [83], while another study reported marginally lower prolactin levels in women with recurrent miscarriage who experienced a live birth versus those who miscarried [93]. A small randomised controlled trial (RCT) of 48 women with recurrent miscarriage and hyperprolactinaemia were randomised into bromocriptine versus no bromocriptine, showing significant differences in live birth (85.7% versus 52.4% respectively, $P < 0.05$) [94]. Overall it appears that maintaining a normal level of prolactin may be beneficial in this context. **[Evidence level 2-]**

The diagnosis of a luteal phase defect varies significantly in the literature, making it difficult to assess. One study found a higher incidence of a luteal phase defect (midluteal progesterone less than 30 nmol/l) in women with recurrent miscarriage versus fertile controls (27% versus 11%) [84], whereas another study found no correlation between the presence of a luteal phase defect (midluteal progesterone less than 10 ng/ml) and the chance of subsequent miscarriage in 197 women with recurrent miscarriage [95]. Given the limited and inconsistent data from histological and serological examinations during the midluteal phase, molecular studies of the endometrium may prove to be more insightful. **[Evidence level 2-]**

5.6. Immune factors

5.6.1. Peripheral

Risk table immune factors

Table 10

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Peripheral immune factors	Insufficient/inconclusive evidence	2++	C

HLA

A systematic review and meta-analysis including 41 studies (of which selection bias was present in 40 studies and information bias in all studies) showed an increased risk of recurrent miscarriage in mothers carrying a HLA-DRB1*4 (OR 1.41, 95% CI 1.05-1.90), HLA-DRB1*15 (OR 1.57, 95% CI 1.15-2.14), or a HLA-E* 01:01 allele (OR 1.47, 95% CI 0.20-1.81), and a decreased risk with HLA-DRB1*13 (OR 0.63, 95% CI 0.45-0.89) or HLA-DRB1*14 (OR 0.54, 95% CI 0.31-0.94). However, although associations between specific HLA alleles and HLA sharing with recurrent miscarriage were identified, the authors suggested that no consistent conclusions can be drawn since the observed ORs were relatively small and there was a high risk of selection and information bias present in the studies available [96]. **[Evidence level 2++]**

Cytokines

An imbalance in Th1/Th2 cytokines has been implicated in adverse pregnancy outcomes including recurrent miscarriage [97]. However, research into the role of cytokines in recurrent miscarriage is hampered by a number of factors including fluctuating levels, discordance between blood and endometrial levels and laboratory variability in measurement [98]. **[Evidence level 2+]**

A meta-analysis in 2008 concluded that the available data are not consistent with more than modest associations between cytokine polymorphisms and recurrent miscarriage. More recent meta-analyses have shown an association between some cytokine gene promoter polymorphisms and recurrent miscarriage but not for others [99]. Further research is required to assess the contribution that disordered cytokines make to recurrent miscarriage before routine cytokine tests can be introduced to clinical practice. **[Evidence level 2+]**

Peripheral natural killer (NK) cells

A meta-analysis of studies found that women with recurrent miscarriage versus controls had higher peripheral NK cell percentages (standardised mean difference [SMD] 1.36; 95% CI 0.04–2.69; $P=0.04$) and higher peripheral NK cell numbers (SMD 0.81; 95% CI 0.47–1.16; $P<0.00001$) [100]. **[Evidence level 2+]**

However, the significance of increased peripheral NK cells remains debatable [101], as they do not appear to reflect the levels in the endometrium [102], show an intracycle, hormonal and ethnic variability [103], and appear not to predict subsequent miscarriage in a population of women with recurrent miscarriage [104]. **[Evidence level 2+]**

5.6.2. Uterine

Risk table immune factors

Table 11

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Uterine NK cells	Insufficient/inconclusive evidence	2-	C

Several studies reported that uterine NK cell density in the endometrium around the time of implantation was increased [105–107]. A meta-analysis in 2014 showed no significant difference between women with recurrent miscarriage and controls (SMD 0.40; 95% CI 1.24–2.04; $P=0.63$) [100]; however, an inherent difficulty in performing systematic analysis was the lack of standardised laboratory protocol and agreed reference range. A multicentre working party later met and agreed on the standardisation of laboratory methods to measure and report uterine NK cell density [108], based on which Chen et al. established a control reference range from fertile women and found that women with recurrent miscarriage did have significant increase of uterine NK cell density in precisely timed endometrial specimens [109]. Nevertheless, the prognostic value of uterine NK cell measurement remains unconfirmed [106]. **[Evidence level 2-]**

5.7. Infective factors

A whole range of organisms have been implicated in first and second trimester miscarriage, including ureaplasma/mycoplasma, organisms causing bacterial vaginosis and chlamydia trachomatis [110]. For an infective agent to be implicated in the aetiology of recurrent miscarriage, it must be capable of persisting in the genital tract and avoiding detection or must cause insufficient symptoms to disturb the woman. Toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex (TORCH) and listeria infections do not fulfil these criteria and therefore routine TORCH screening should not be undertaken [111]. **[Evidence level 2+]**

Risk table infective factors

Table 12

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Genital tract infections	Insufficient/inconclusive evidence	2+	C

The presence of bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy has been reported as a risk factor for miscarriage and preterm birth [112]. A meta-analysis showed a statistically significant increase in second trimester miscarriages (OR 6.32, 95% CI 3.65–10.94) [113]. However, the evidence for an association with first trimester miscarriage is inconsistent [114,115]. There are also a lack of data regarding the recurrent miscarriage population. **[Evidence level 2+]**

Chronic endometritis has also been implicated in recurrent miscarriage, although the diagnostic criteria remain controversial [116]. Using morphometric analysis to measure plasma cell count, a study found that the incidence of chronic endometritis in women with recurrent miscarriage was 10.8%, twice higher than that of fertile women (5.0%) [117]. Future molecular studies on the microbiome of the uterine cavity will hopefully shed more light into the role of infections in recurrent miscarriage [118]. **[Evidence level 2+]**

5.8. Male factors

Some studies have found some sperm parameters (such as viability, normal morphology, total progressive motility, hypo-osmotic swelling, acrosomal status, and nuclear chromatin decondensation) to be lower in men experiencing recurrent miscarriage versus controls [119–121]. However, this has not been reproduced in other studies [122,123]. **[Evidence level 2+]**

Table 13

Risk table male factors

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Increased sperm DNA fragmentation	Increased risk of recurrent miscarriage	2++	C

The rates of anti-sperm antibodies have not been consistently shown to be increased in women and men with recurrent miscarriage, with some studies showing a higher incidence [124], while others have not [125]. **[Evidence level 2+]**

The data are more consistent with regard to the association between abnormal sperm DNA parameters such as sperm DNA fragmentation, nuclear chromatin decondensation, and sperm aneuploidy and miscarriage. A meta-analysis in couples undergoing assisted reproduction treatment showed a significant increase in miscarriage where high sperm DNA damage was identified compared with those with low DNA damage (RR 2.16; 95% CI 1.54–3.03, $P < 0.00001$) [126]. This was confirmed in a meta-analysis 2 years later [127]. This association has also been shown for the recurrent miscarriage population [128–131]. **[Evidence level 2++]**

To date, however, limited studies are available evaluating interventions that may affect sperm DNA fragmentation such as lifestyle modification (smoking cessation, weight loss/exercise, reduction in pollutant exposure), treatment of infections, control of diabetes, treatment of varicocele, antioxidant therapy, sperm selection and others [132].

6. What are the recommended investigations for recurrent first trimester and one or more second trimester miscarriages?

6.1. Thrombophilias

6.1.1. Acquired

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Women with recurrent miscarriage should be offered testing for acquired thrombophilia, particularly for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies, prior to pregnancy	2++	C	Given the association with recurrent miscarriage and the evidence of potential benefit from treatment

To diagnose APS it is recommended that the woman should have two positive tests at least 12 weeks apart (and at least 6 weeks post miscarriage) for either lupus anticoagulant or aCL antibodies of IgG and/or IgM class present in medium or high titre (i.e. more than 40 GPL or MPL, or more than 99th percentile). For anti-beta-2-glycoprotein-I antibody, for which the evidence is less conclusive, IgG and/or IgM class in high titre (i.e. more than 99th percentile) can be used, within the appropriate audit or research context [38]. **[Evidence level 2++]**

In detection of lupus anticoagulant, the dilute Russell's viper venom time (dRVVT) test together with a platelet neutralisation procedure is more sensitive and specific than either the activated partial thromboplastin time (aPTT) or the kaolin clotting time (KCT) tests [133]. **[Evidence level 2++]**

Anticardiolipin antibodies are detected using a standardised enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The detection of aPL is subject to considerable inter-laboratory variation [134]. This is because of temporal fluctuation of aPL titres in individuals, transient positivity secondary to infections, suboptimal sample collection and preparation, and lack of standardisation of laboratory tests for their detection. **[Evidence level 2++]**

6.1.2. Inherited

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Women with second trimester miscarriage may be offered testing for Factor V Leiden, prothrombin gene mutation and protein S deficiency, ideally within a research context. They should be made aware that there is currently limited evidence that treatment changes reproductive outcomes	2++	C	Although there is an association, there is limited evidence that treatment improves reproductive outcomes. However, some women with additional risk factors may benefit from treatment

Testing may be offered with second trimester miscarriage for Factor V Leiden, prothrombin gene mutation and protein S deficiency [135] and, in the case of the latter, at least 6 weeks postpartum and in the absence of hormonal medication [136]. **[Evidence level 2++]**

Systematic review and meta-analyses have not found a persistent association between recurrent and/or second trimester miscarriage and protein C deficiency, antithrombin deficiency and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation and therefore do not recommend testing [41,47,136]. **[Evidence level 2++]**

Prior to testing for thrombophilia, women and people should be counselled regarding the implications for themselves and family members of a positive or negative result. The results should be interpreted by clinicians with specific expertise in the area.

6.2. Genetic

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Cytogenetic analysis should be offered on pregnancy tissue of the third and subsequent miscarriage(s) and in any second trimester miscarriage	2-	D	This confers significant diagnostic, psychological and auditing/research advantages
In recurrent miscarriage, parental peripheral blood karyotyping should be performed for couples in whom testing of pregnancy tissue reports an unbalanced structural chromosomal abnormality. The finding of a subsequent abnormal parental karyotype should prompt referral to a clinical geneticist	3	D	Retrospective studies have shown that blanket testing for parental karyotyping reveals an abnormality in less than 2%, while genetic analysis of pregnancy tissue may point towards the diagnosis
When cytogenetic analysis is indicated but testing of the pregnancy tissue is unsuccessful or there is no pregnancy tissue available for testing, parental karyotyping should be offered	4	GPP	With a view to achieve a diagnosis even in the absence of pregnancy tissue analysis

Other than the prognostic advantages, when used in combination with routine investigations into recurrent miscarriage, cytogenetic analysis of the pregnancy tissue have shown to provide a diagnosis in over 90% of couples [137]. This increase in diagnoses could potentially lead to a number of advantages, such as:

- Identifying those with balanced chromosome rearrangements, who may benefit from genetic counselling and potential targeted therapies. **[Evidence level 2-]**
- Providing an answer. Not having a diagnosis has been associated with feelings of uncertainty, frustration and isolation in other fields of medicine [138]. Such adverse emotions may also be present in those who experience recurrent miscarriage. **[Evidence level 2-]**
- Reducing the chance of women and people pursuing non-evidenced based therapies (in cases where no diagnosis has been reached). **[Evidence level 4]**
- Allowing better stratification, selection and control of confounding variables for prospective research trials. **[Evidence level 4]**
- Providing further insight into the causes of miscarriage through assessing pregnancy tissue with advanced molecular studies. **[Evidence level 4]**

Techniques for analysis of pregnancy tissue

Several different techniques may apply to assess for genetic anomalies of the pregnancy, namely: conventional karyotyping via tissue culture, fluorescence in situ hybridisation (FISH), array comparative

genomic hybridisation (array CGH), single nucleotide polymorphism (SNP) array and next generation sequencing (NGS). These are described in *Appendix 3*. **[Evidence level 4]**

A retrospective audit of four UK centres over periods of 5-30 years, reported that balanced translocations were found in 1.9% (406 out of 20 432) of parents with recurrent miscarriage, but only four unbalanced translocations were found after referral for prenatal diagnosis because of balanced parental translocation ascertained for recurrent miscarriage [50]. **[Evidence level 3]**

Although screening women (and their male partners if applicable) for parental chromosome rearrangements does not appear to be cost-effective [50], peripheral blood karyotyping of both parents should be offered in cases where the pregnancy tissue report an unbalanced structural chromosomal abnormality. In the case where an abnormal parental karyotype is identified, genetic counselling offers the couple a prognosis for the risk of future pregnancies with an unbalanced chromosome complement and the opportunity for familial chromosome studies. **[Evidence level 4]**

Parental karyotyping may be offered when testing of the pregnancy tissue is unsuccessful or when there is no pregnancy tissue available for testing.

6.3. Anatomical

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Women with recurrent miscarriage should be offered assessment for congenital uterine anomalies, ideally with 3D ultrasound	2++	B	Based on evidence from meta-analyses and potential benefit from diagnosis and treatment

An RCOG Scientific Impact Paper has been published on Reproductive implications and management of congenital uterine anomalies [139]. The key findings and recommendations are summarised below.

Diagnosis

A systematic review and international consensus has reported that the most accurate methodologies for diagnosing congenital uterine anomalies in descending order of overall accuracy are: 3D ultrasound (97.6%, 95% CI 94.3–100), saline-infusion ultrasound (96.5%, 95% CI 93.4–99.5), hysterosalpingography (86.9%, 95% CI 79.8–94.0) and 2D ultrasound (86.6%, 95% CI 81.3–91.8) [140]. There were no studies reporting on the use of magnetic resonance imaging (MRI) as a screening tool, however comparative studies have shown MRI to be at least similar in accuracy compared with 3D ultrasound when expert examiners are used (i.e. a radiologist with an interest/expertise in gynaecological imaging) [141]. **[Evidence level 2++]**

Based on these findings, acceptability and relative low cost, 3D ultrasound is recommended as the first line for the diagnosis of congenital anomalies, reserving MRI and endoscopic evaluation for complex anomalies when a diagnosis cannot be reached with 3D ultrasound [140]. **[Evidence level 2++]**

Classifications

Several classifications have been published in order to diagnose and categorise these anomalies, including the American Fertility Society (now ASRM) classification (1988) [142], the Vagina Cervix Uterus Adnexa and Associated Malformation (VCUAM) classification [143], the embryological classification of Acien and Acien (2011) [144], the ESHRE and the ESGE classification (2013) [64], and most recently the ASRM classification (2021) [66]. **[Evidence level 2++]**

Controversy regarding the septate uterus

The different classifications have been a point of contention in the literature, particularly with regards to the diagnosis of the septate uterus, the anomaly most amenable to surgical treatment. As a result, different criteria have been made for the diagnosis of the septate uterus, including a percentage of fundal cavity indentation of more than 50% [145], a depth of fundal cavity indentation of more than 15 mm with an indentation angle of less than 90° (ASRM definition of 2016) [146], a depth of fundal cavity indentation of more than 10 mm (CUME classification) [65], and most recently a depth of fundal cavity indentation of more than 10 mm with a septum angle of less than 90° (ASRM 2021 classification) [66]. **[Evidence level 2+]**

When comparing different criteria for the diagnosis of the septate uterus it is clear that the incidence changes according to criteria used [147], with the highest incidences in descending order being from the ESHRE-ESGE to the CUME and ASRM classifications [65]. Although there are concerns of potential over-diagnosis and treatment of septate uteri by using the ESHRE-ESGE classification, there are still a lack of prospective data to determine the use of which classification would lead to the most favourable reproductive outcomes (i.e. increase in live birth rate). Therefore, which criteria should be used for the diagnosis of a septate uterus remains a matter of ongoing debate. **[Evidence level 2++]**

There is less of a debate regarding the diagnosis of other anomalies, which are more pronounced and for which there is a less variability between different classifications. Although there is a lack of studies demonstrating a clear link between acquired uterine anomalies and recurrent miscarriage, these can be opportunistically diagnosed during the assessment for congenital uterine anomalies and treated accordingly on an individual basis (e.g. if there is associated symptomatology). The inclusion of saline infusion with the 3D ultrasound assessment may be particularly useful for the diagnosis of intrauterine adhesions if these are suspected based on the clinical history (e.g. prior surgical management of miscarriage with subsequent oligomenorrhoea) [148]. **[Evidence level 4]**

6.4. Endocrine

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Women with recurrent miscarriage should be offered thyroid function tests and assessment for thyroid peroxidase (TPO) antibodies	1-	C	Treatment of abnormal thyroid function may confer a benefit

Meta-analyses have reported a significant association between TPO antibodies, thyroid dysfunction and recurrent miscarriage [87,88]. **[Evidence level 1-]**

Although the presence of TPO antibodies in euthyroid women may not warrant treatment, knowing the antibody status allows for the stratification of women and people who will require thyroid function monitoring during pregnancy [149]. It is interesting to note that for women with previous miscarriages, the American Thyroid Association has given different recommendations for treatment according to the TSH levels and presence or not of autoimmunity [150,151], while RCOG Scientific Impact Paper No. 70 on *Subclinical hypothyroidism and antithyroid autoantibodies in women with subfertility or recurrent pregnancy loss* has not [149]. The RCOG Scientific Impact Paper has also noted that performing routine preconception TPO antibody testing (alongside thyroid function tests) for women with recurrent miscarriage versus regular thyroid function tests starting in early pregnancy, are both acceptable strategies until clinical and cost-effectiveness analyses are available [149]. **[Evidence level 2++]**

Other endocrine assessments are not routinely indicated unless there is a clinical suspicion of pathology e.g. diabetes and hyperprolactinaemia.

6.5. Immune

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Women with recurrent miscarriage should not be routinely offered immunological screening (such as HLA, cytokine and NK cell tests), outside of a research context	2-	C	There is a lack of consistent association between various immunological tests and recurrent miscarriage

6.6. Infective

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Women with recurrent miscarriage should not be routinely offered infection screening outside of the research context	2-	C	There is a lack of consistent association between infection testing, associated treatment, and recurrent miscarriage

The PREMEVA multicentre double-blind RCT of 84 530 pregnant women screened for bacterial vaginosis. Systematic screening and subsequent treatment for bacterial vaginosis in women with low-risk pregnancies showed no evidence of risk reduction of late miscarriage or spontaneous very preterm birth [152]. **[Evidence level 2-]**

Prospective observational studies have suggested a higher subsequent miscarriage rate in women with recurrent miscarriage and untreated chronic endometritis versus no endometritis or treated endometritis [153,154], however well-designed prospective RCTs are lacking. **[Evidence level 2-]**

6.7. Male factors

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Couples with recurrent miscarriage should not be routinely offered sperm DNA testing outside of the research context	4	D	Although there appears to be an association between sperm DNA fragmentation and miscarriage, there are yet to be any prospective trials demonstrating improved outcomes with intervention.

Although there appears to be an association between sperm DNA fragmentation and miscarriage, there is a lack of prospective trials examining relevant interventions in couples with recurrent miscarriage. However, taking a detailed history from the male partner to elicit risk factors for poor sperm quality and screening for DNA fragmentation within the appropriate research context may help elucidate whether and how this information may be useful for patient counselling and for guiding clinical management [155,156]. **[Evidence level 4]**

7. What are the treatment options for recurrent first and second trimester miscarriages?

7.1. Lifestyle modifications

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Women with recurrent miscarriage should be advised to maintain a BMI between 19 kg/m ² and 25 kg/m ² , smoking cessation, limit alcohol consumption and limit caffeine to less than 200 mg/day	2-	D	Observational studies show that change in lifestyle is associated with improved outcomes

A meta-analysis of prospectively collected data in a recurrent miscarriage has shown an association between BMI and subsequent miscarriage [31,157]. Studies on sporadic miscarriage have shown associations with smoking [25,158], alcohol [26,159] and caffeine [27,160,161]. These findings can be extrapolated on to populations of women and people with recurrent miscarriage. **[Evidence level 2-]**

There are no studies assessing the dietary intake of certain foods, antioxidants, vitamins, supplements and others in the recurrent miscarriage population. Overall in view of the limited data focusing specifically on couples with recurrent miscarriage, it seems reasonable to advise a diet similar to that recommended for any couple attempting to conceive [162]. **[Evidence level 2-]**

7.2. Thrombophilias

7.2.1. Acquired

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Aspirin and heparin (unfractionated heparin [UFH] or LMWH) should be offered to women with APS (e.g. 75 mg aspirin orally and 40 mg subcutaneously enoxaparin from a positive pregnancy test until at least 34 weeks of gestation). Clinicians and women should be aware that treatment with heparin, particularly UFH, is not without some risk	1+	B	Meta-analyses have demonstrated that treatment of APS with aspirin and heparin confers a significant benefit
Aspirin and/or heparin should not be given to women with unexplained recurrent miscarriage	1+	B	Meta-analyses have shown it does not improve outcomes and may be associated with adverse effects

A high quality meta-analysis of RCTs assessed pregnancy outcomes for women with recurrent miscarriage and APS who were treated with aspirin, steroids, intravenous globulin and heparin. It showed that the only treatment or treatment combination that lead to a significant increase in the live birth rate was aspirin with unfractionated heparin (UFH) infusion [163]. This treatment combination significantly reduced the miscarriage rate by 54% (aspirin plus UFH versus aspirin alone RR 0.46, 95% CI 0.29–0.71). Two further meta-analyses showed similar reduction in recurrent miscarriage for the aspirin and UFH group (OR 0.26, 95% CI 0.14–0.48) [164]. The meta-analysis did not show a significant reduction in miscarriage rates in aspirin plus low molecular weight heparin (LMWH) group, but commented that further investigation is required. A 2015 Bayesian network meta-analysis also confirmed the above findings [165]. **[Evidence level 1+]**

Two prospective studies and one RCT, however, reported no difference in efficacy and safety between UFH or LMWH when combined with aspirin in the treatment of women with recurrent miscarriage associated with aPL [166,167]. In addition, a 2020 meta-analysis reported improvements in live birth with both UFH and LMWH in combination with aspirin [168]. **[Evidence level 1+]**

There are no adverse fetal outcomes reported in the meta-analysis of RCTs of low dose aspirin for the prevention of pre-eclampsia in pregnancy [169]. Heparin does not cross the placenta and hence there is no potential to cause fetal haemorrhage or teratogenicity [170]. UFH can, however, be associated with maternal complications including bleeding, hypersensitivity reactions, and heparin-induced thrombocytopenia and when used long term, osteopenia and vertebral fractures. Two prospective studies have shown, however, that the loss in bone mineral density at the lumbar spine associated with low-dose long-term heparin therapy is similar to that which occurs normally during pregnancy [171,172]. **[Evidence level 1+]**

LMWH is as safe as UFH with potential advantages during pregnancy, since they cause less heparin-induced thrombocytopenia, can be administered once daily, and are associated with a lower risk of heparin-induced osteoporosis [173]. **[Evidence level 1+]**

Pregnancies associated with APS treated with aspirin and heparin remain at high risk of complications during all three trimesters [174,175]. **[Evidence level 1+]**

It should be noted that a meta-analysis has shown that aspirin and/or LMWH does not increase the live birth rate in women with unexplained recurrent miscarriage, may be associated with adverse effects and should therefore not be used [176]. **[Evidence level 1+]**

7.2.2. Inherited thrombophilias

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
There is a lack of evidence to support routine treatment for women with Factor V Leiden, protein S deficiency and prothrombin gene mutation to reduce the incidence of recurrent miscarriage or second trimester loss	2-	C	Subgroup meta-analysis of RCTs do not show a consistent benefit of treatment in women with inherited thrombophilia, however the subgroups were underpowered for firm conclusions
A decision to treat women with recurrent miscarriage or second trimester loss can be individualised and should involve a discussion with the woman, taking into consideration additional risk factors, such as maternal risk of thrombosis (as described in RCOG Green-top Guideline No. 37a) or evidence of previous placental thrombosis	3	D	Treatment can be considered given the association of thrombophilia with thrombotic events

Thromboprophylaxis should be considered for women with inherited thrombophilias based on their risk of thrombosis [177]. Further prospective data are required to determine whether, or not, this would alter the risk of miscarriage and for which types, including heterozygous versus homozygous states. **[Evidence level 4]**

Meta-analyses of women with recurrent miscarriage combining women with and without thrombophilia have not shown any improvement in reproductive outcomes when using aspirin and/or heparin versus placebo [176]. Unfortunately, although the investigators planned to compare the thrombophilia versus no thrombophilia groups, they concluded that because of the lack of data, such an

analysis was not possible. This means that the group of women with thrombophilias would have been underpowered in these analyses. **[Evidence level 2-]**

One prospective randomised trial demonstrated the efficacy of LMWH for the treatment of women with a history of a single late miscarriage after 10 weeks of gestation who have the Factor V Leiden or prothrombin gene mutation or have protein S deficiency. The live birth rate in women treated with enoxaparin was 86% compared with 29% in women taking low dose aspirin alone (OR 15.5, 95% CI 7–34) [178]. In a later RCT, subgroup analysis of women with recurrent miscarriage with and without thrombophilia did not demonstrate a significant difference in live birth rate when comparing enoxaparin alone, enoxaparin/aspirin combined, and aspirin alone [179]. **[Evidence level 2-]**

Owing to the lack of data, thromboprophylaxis could be considered for women with Factor V Leiden, protein S deficiency and prothrombin G20210GA mutation, when there are risk factors for thrombosis (as per Green-top Guideline No. 37a *Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium*) and/or a history of second trimester miscarriage, particularly with evidence of placental thrombotic lesions [180,181]. Data of diagnosis and intervention should be collected for auditing or research purposes. **[Evidence level 3]**

7.3. Genetic factors

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Options for couples with chromosomal rearrangements include attempting a further natural conception, PGT-SR or gamete donation	2-	C	Live birth rates are similar following natural conception and PGD, and therefore PGD should not be routinely offered in this situation
There are currently insufficient data to support the routine use of PGT-A for couples with unexplained recurrent miscarriage, while the treatment may carry a significant cost and potential risk	2-	C	Observational studies have not demonstrated improved outcomes to date, both in terms of live birth rate and time to pregnancy interval. RCTs are urgently required

Reproductive options in couples with chromosomal rearrangements includes proceeding to a further natural pregnancy, undergoing assisted reproductive treatment with preimplantation genetic testing for structural rearrangements (PGT-SR), formerly known as pre-implantation genetic diagnosis (PGD), or gamete donation.

Assisted reproduction (IVF/ICSI) combined with PGT-SR is gaining increased interest, with the aims of selecting embryos not affected by parental chromosomal rearrangement and proceeding with embryo transfer. A case-control trial involving 89 couples who underwent genetic counselling (of which 52 elected to attempt natural conception and 37 chose to undergo IVF/ICSI and PGD) demonstrated similar cumulative live birth rates (67.6% and 65.4%, respectively) between the two groups. The time to pregnancy was similar in both groups, however they reported a reduction in miscarriage rates with PGD and of course a significant financial burden of US\$7956 per patient [182]. **[Evidence level 2-]**

A systematic review of non-RCTs reported similar live birth rates, time to conception rates and even miscarriage rates between natural conception and PGT-SR groups [183]. **[Evidence level 2-]**

Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A), formerly known as preimplantation genetic screening (PGS), in conjunction with IVF/ICSI has also been advocated as a treatment option for women with recurrent unexplained miscarriage. Similar to the case of PGT-SR for parental chromosomal rearrangements, the rationale is that the identification and transfer of what are thought to be genetically normal embryos will lead to an increased likelihood of live birth.

A systematic review of non-RCTs found the live birth rates to be similar between expectant management groups and PGT-A groups, with a trend for lower miscarriage rates in the latter. However, it is worth noting that all studies performed embryo biopsy on day 3 of development [184]. **[Evidence level 2-]**

An intention to treat retrospective analysis involving 112 couples choosing PGT-A and 188 couples choosing expectant management found the pregnancy rate, miscarriage rate and live birth rate to be similar between the two groups. The median time to pregnancy was 6.5 months in the PGT-A group and 3.0 months in the expectant management group. Although the study is limited by its retrospective non-

randomised nature, the embryo biopsies were performed on day 5 of development, which better reflects routine practice today [185]. **[Evidence level 2-]**

Overall, at present, couples should be informed of the risk and significant cost of undergoing PGT-SR and PGT-A, as well as the lack of evidence regarding any improvement in reproductive outcomes; for the latest updates couples can visit the HFEA website (www.hfea.gov.uk).

7.4. Anatomical factors

7.4.1. Congenital uterine anomalies

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Resection of a uterine septum should be considered for women with recurrent first or second trimester miscarriage, ideally within an appropriate audit or research context	2+	C	While there is a lack of RCTs dedicated to women with recurrent miscarriage, meta-analyses of observational studies have indicated that this treatment confers a significant benefit

There are no published RCTs assessing the effectiveness and possible complications of hysteroscopic septum resection dedicated to women and people with recurrent miscarriage. There is, however, one RCT examining the effect of septum resection in women with a history of subfertility, pregnancy loss or preterm birth. It is worth noting that the initial ethical approval only included women with recurrent pregnancy loss (defined in the study as two or more miscarriages) but during the course of the trial, the eligibility criteria were extended to include women with a history of subfertility, one pregnancy loss or preterm birth. The trial found that hysteroscopic septum resection did not improve the reproductive outcomes of women with a septate uterus [186].

Although this is the first RCT of its kind in the world, which deserves significant praise, a number of limitations have been highlighted. These include the broad inclusion criteria and the low number of subjects recruited (n=80), despite the long duration of the trial (almost 8 years) and multiple participating sites (10 centres) [187]. This may reflect the difficulty in recruiting patients to such a trial, as the only other RCT attempting to address this topic was stopped prematurely because of poor recruitment after recruiting only six patients (ISRCTN2896) [188].

When looking at systematic reviews and meta-analyses of observational studies, the latest publication in 2023, including 27 studies and 1506 patients, showed that hysteroscopic septum resection was associated with an increased live birth rate (RR 1.77, 95% CI 1.26-2.49), reduced miscarriage rate (RR 0.36, 95% CI 0.20-0.66) and reduced preterm birth rate (RR 0.15, 95% CI 0.04-0.53) [189]. **[Evidence level 2+]**

It is clear that further prospective RCTs are required to clarify the role of hysteroscopic resection in women with recurrent miscarriage. This is complicated not only by the potentially difficulty of recruiting patients, but also by the fact that the degree of fundal indentation that actually constitutes a septum remains to be determined. Therefore, for the time being, centres performing uterine septum resections are encouraged to do so within an appropriate audit or research context.

7.4.2. Acquired uterine anomalies

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
There is a lack of evidence to guide the management of acquired uterine anomalies associated with recurrent miscarriage; counselling and the choice of expectant versus surgical options ought to be individualised	3	D	There is a lack of studies examining relevant interventions

There is limited evidence regarding both the association and treatment of acquired uterine anomalies in women and people with recurrent miscarriage. Data from one retrospective analysis in a recurrent miscarriage population with no control group suggests a potential benefit from the resection of submucosal myomas [70]. **[Evidence level 3]**

However, extrapolated data from the Cochrane review of women undergoing hysteroscopic myomectomy prior to assisted reproduction did not find a significant reduction in miscarriage rates

compared with expectant management (OR 1.54, 95% CI 0.47-5.00; P=0.47, 94 women; very low-quality evidence) [190]. **[Evidence level 3]**

It is therefore clear that more prospective studies are urgently required.

7.4.3. Cervical integrity

The treatment of suspected cervical insufficiency is covered in the NICE guideline [NG25] *Preterm labour and birth* [191].

7.5. Endocrine factors

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Thyroxine supplementation is not routinely recommended for euthyroid women with TPO who have a history of miscarriage	1-	A	The 'TABLET' study, in which euthyroid women with TPO and a history of miscarriage were randomised to thyroxine or placebo, found no difference in live birth outcome. There were insufficient data to perform a subgroup analysis for women with recurrent miscarriage but the ongoing 'T4-Life' study (RCT) will examine this group
Thyroxine supplementation may be considered for women with moderate SCH (TSH more than 4 mIU/l) but is not routinely recommended for women with mild SCH (TSH more than 2.5 mIU/l) irrespective of TPO status	2+	B	Based on the review of cohort studies and conclusion reached by the RCOG Scientific Impact Paper
Regular TSH measurement from 7-9 weeks of gestation is recommended in cases with TPO and/or SCH	4	D	Based on the review of cohort studies and conclusion reached by the RCOG Scientific Impact Paper No. 70
Progestogen supplementation should be considered in women with recurrent miscarriage who present with bleeding in early pregnancy (for example 400 mg micronised vaginal progesterone twice daily at the time of bleeding until 16 weeks of gestation)	1-	B	The PRISM trial reported no significant differences in live births in women presenting with bleeding in early pregnancy and receiving progesterone supplementation; however, in the subgroup analysis of women with recurrent miscarriage, a significant improvement in live birth rate was observed
Routine supplementation should be used with caution in asymptomatic women with unexplained recurrent miscarriage	1-	B	Meta-analyses have reported a possible benefit from progestogen supplementation. However, there is a lack of consistently demonstrable benefit when used routinely in women with unexplained recurrent miscarriage, and there remains uncertainty about the optimal specific drug, route, timing and dose. The PROMISE trial, the largest multicentre RCT to date, which was adequately powered and with a very low risk of bias, showed that routine progesterone supplementation did not improve the outcome

The TABLET study, which was a double-blind, placebo-controlled trial comparing live birth rates among euthyroid women with TPO antibodies and a history of miscarriage, treated with levothyroxine versus placebo, found no difference between the two groups, including subgroup analysis of women with recurrent miscarriage. However, there were insufficient data to perform a subgroup analysis of women with recurrent miscarriage, TPO antibodies and SCH [192]. However, the T4-LIFE study will hopefully shed some light on this exact question [193]. **[Evidence level 1-]**

In the context of SCH, for women at high risk (including women with previous miscarriages), the American Thyroid Association give a strong recommendation for thyroxine use with a TSH more than 4 mIU/l and autoimmunity, a weak recommendation for thyroxine with a TSH more than 2.5 mIU/l and autoimmunity and a weak recommendation for thyroxine in cases of TSH more than 4 mIU/l without autoimmunity [150,151]. This is consistent with findings of a meta-analysis [76]. **[Evidence level 2++]**

However, in terms of studies in the recurrent miscarriage population, the cohort study of Bernardi et al. (2013) in women with two or more miscarriages, found no statistically significant difference in

the subsequent live birth rate when comparing women with SCH versus euthyroid women, or treated and untreated women with SCH [85]. Another observational trial has shown miscarriage rates to be similar in hypothyroid women receiving thyroxine and euthyroid women with TPO antibodies receiving thyroxine [194]. **[Evidence level 2-]**

On assessing the data available to date, RCOG Scientific Impact Paper No. 70 *Subclinical hypothyroidism and antithyroid autoantibodies in women with subfertility or recurrent pregnancy loss* concluded that there is low quality evidence for treatment of women with moderate SCH (TSH more than 4.0 mIU/l), but insufficient evidence to support treatment in mild SCH (TSH more than 2.5 mIU/l). They also recommended TSH measurement at 7-9 weeks of gestation and subsequent regular thyroid functions tests until 34 weeks of gestation. In cases of TPO euthyroid antibody status, they advise TSH measurement at 7-9 weeks of gestation and in each subsequent trimester because of the risk of progression to hypothyroidism [149].

It should be mentioned that occult endocrinological anomalies (clinical hypothyroidism, thyrotoxicosis, diabetes, hyperprolactinaemia) should be treated in women with recurrent miscarriage as they would be treated preconceptionally for any woman or person. **[Evidence level 4]**

A systematic review and meta-analysis of ten RCTs of women with unexplained recurrent miscarriage receiving progesterone versus placebo or no treatment showed a lower risk of miscarriage (RR 0.72, 95% CI 0.53–0.97) and higher live birth rate (RR 1.07, 95% CI 1.02–1.15) respectively. No statistically significant differences were found in the other secondary outcomes, including preterm birth (RR 1.09, 95% CI 0.71–1.66), neonatal mortality (RR 1.80, 95% CI 0.44-7.34), and fetal genital anomalies (RR 1.68, 95% CI 0.22-12.62) [195]. **[Evidence level 1+]**

A meta-analysis of the Cochrane collaboration in 2018 reported a reduction in the number of miscarriages for women given progestogen supplementation compared with placebo/controls (RR 0.69, 95% CI 0.51-0.92, 11 trials, 2359 women, moderate-quality evidence), with subgroup analysis showing a significantly more pronounced effect in women with three or more versus two or more prior miscarriages [196]. However, this analysis was updated the following year after the 2017 RCT by Ismail et al. became the subject of an investigation by the Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine and was eventually retracted because of concerns raised regarding the accuracy and reliability of the study data [197]. The updated meta-analysis concluded that there may still be a reduction in the number of miscarriages for women given progestogen supplementation compared with placebo/controls (RR 0.73, 95% CI 0.54–1.00, ten trials, 1684 women, moderate-quality evidence), while it is worth noting that on this occasion the 95% CI approached 1.00. A subgroup analysis on this occasion did not show significant differences between women with three or more versus two or more prior miscarriages [198]. **[Evidence level 1+]**

Caution should be exercised when interpreting the results of these meta-analyses due to differences in the RCTs included in the analyses [199,200]. For example, in the trial by Kumar et al. women were recruited at a mean gestational age of approximately 6.5 weeks and randomised after the confirmation of a live pregnancy with fetal heart activity to receive either oral dydrogesterone or placebo. Consequently, in their healthy control group a miscarriage rate of only 3.5% was observed, reflecting a potential selection bias [200]. In the PROMISE trial, 400 mg micronised vaginal progesterone twice daily was commenced as soon as there was a positive pregnancy test until 12 weeks of gestation [201]. Significant differences were observed in the former trial but not in the latter trial. **[Evidence level 1+]**

An RCT focusing on women with threatened miscarriage, the PRISM trial, compared the use of 400 mg micronised vaginal progesterone twice daily versus placebo at the time of bleeding until 16 weeks of gestation. The authors reported no significant differences in live births at more than 34 weeks (relative rate, 1.03, 95% CI 1.00-1.07; P=0.08). However, on subgroup analysis of women with recurrent miscarriage, a significant improvement in live birth rate was observed (71.5% versus 57.4%; relative rate, 1.28, 95% CI 1.08–1.51; P=0.007) [202]. **[Evidence level 1-]**

A review and critical evaluation of the PROMISE and PRISM trials concluded that women with a history of miscarriage who present with bleeding in early pregnancy may benefit from the use of progesterone [19]. **[Evidence level 1-]**

However, it is not yet clear which formulations, routes and timings of administration of progesterone may confer the most positive outcomes, and whether these factors may have an effect on the outcome of asymptomatic women and people with unexplained recurrent miscarriage. Future trials should aim to

address these questions and control for aneuploid pregnancy losses were possible, as these miscarriages cannot be avoided with progesterone supplementation.

7.6. Immune factors

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Immunotherapy (e.g. paternal cell immunisation, third-party donor leucocytes, trophoblast membranes and intravenous immunoglobulin [IVIg]) is not recommended for women with recurrent miscarriage	1++	B	Meta-analyses have shown no significant benefit of treatment

A Cochrane systematic review and meta-analysis has shown that the use of various forms of immunotherapy, including paternal cell immunisation, third-party donor leucocytes, trophoblast membranes and IVIg, in women with unexplained recurrent miscarriage provides no significant beneficial effect over placebo in preventing further miscarriage [203]. Moreover, immunotherapy is expensive and has potentially serious adverse effects including transfusion reaction, anaphylactic shock and hepatitis. The use of immunotherapy should no longer be offered to women with unexplained recurrent miscarriage. **[Evidence level 1++]**

There are no published data on the use of anti-tumour necrosis factor (TNF) agents to improve pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. Further, anti-TNF agents could potentially cause serious morbidity including lymphoma, granulomatous disease such as tuberculosis, demyelinating disease, congestive heart failure and syndromes similar to systemic lupus erythematosus [204].

Immune treatments should not be offered routinely to women with recurrent miscarriage outside formal research studies.

7.7. Male factors

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
There is no evidence to recommend treatments for male factors	3	D	There is a lack of studies examining relevant interventions

To date, there is a paucity of studies available evaluating interventions that may improve the outcome of couples with recurrent miscarriage, in particular through reducing sperm DNA fragmentation, which has been implicated in miscarriage. Such interventions could include lifestyle modifications (i.e. smoking cessation, weight loss/exercise, reduction in pollutant exposure), treatment of infections, control of diabetes, treatment of varicocele, antioxidant therapy, sperm selection and others [132]. **[Evidence level 3]**

7.8. Unexplained recurrent miscarriage

7.8.1. Endometrial scratch

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Endometrial scratch is not recommended in women with recurrent miscarriage	2++	C	There are no studies available for women with recurrent miscarriage but no benefit in miscarriage reduction has been shown within the infertility context

Endometrial scratch or injury has been researched extensively in the context of IVF/ICSI with a suggestion that it may improve the clinical pregnancy rates, although to date RCTs and meta-analyses in this patient group have failed to show a reduction in miscarriage rates [205,206]. **[Evidence level 2++]**

A Cochrane review assessing women undergoing endometrial scratch/injury prior to intrauterine insemination or sexual intercourse found no evidence of a difference in miscarriage rate per clinical pregnancy (RR 0.73, 95% CI 0.38-1.39; six RCTs, 174 participants; I² statistic = 0%) [207]. **[Evidence level 2++]**

There is no evidence regarding women with recurrent miscarriage and therefore by extrapolation of the data above endometrial scratch should not be recommended for women and people with unexplained recurrent miscarriage.

7.8.2. Psychological support

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Women with unexplained recurrent miscarriage should be offered supportive care, ideally in the setting of a dedicated recurrent miscarriage clinic	2+	C	Several observational studies have suggested a beneficial effect in pregnancy outcomes

A significant proportion of cases of recurrent miscarriage remain unexplained, despite detailed investigation. These women and their partners can be reassured that the prognosis for a successful future pregnancy with supportive care alone is in the region of 75% [20,21]. However, the prognosis worsens with increasing maternal age and the number of previous miscarriages. The value of psychological support in improving pregnancy outcome has not been tested in the form of an RCT. However, data from several non-randomised studies have suggested that attendance at a dedicated early pregnancy clinic has a beneficial effect [20,21,208,209], although it has been recognised that a significant proportion of women with unexplained recurrent miscarriage may be healthy women with repeated sporadic miscarriages and no persisting pathology [2,7]. **[Evidence level 2+]**

Further research is required to develop appropriate screening and management approaches for women and couples with mental health illness, as an association of miscarriage with anxiety, depression, post-traumatic stress disorder, and suicide has been shown [11].

8. Management of subsequent miscarriages

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Provisions should be made for women and people to receive appropriate supportive care in terms of communication with healthcare professionals, ultrasound examinations and access to services in case of subsequent miscarriage(s)	3	D	It will enable appropriate psychological support, prompt diagnosis and may facilitate the investigation of the miscarriage, which may help with counselling and future management

A proportion of women will experience further miscarriage(s) following referral. Provisions should be made to allow them to contact or access services [210], particularly if there have been plans in place regarding the management of possible future miscarriage, such as collection of pregnancy tissue for cytogenetic analyses. This can be organised for spontaneously miscarried pregnancies or those undergoing manual vacuum aspiration or surgical management of miscarriage. **[Evidence level 4]**

A questionnaire study in women with recurrent miscarriage reported that women preferred the following supportive care options for their next pregnancy:

- A plan with one doctor who shows understanding, takes them seriously, has knowledge of their obstetric history, listens to them, gives information about recurrent miscarriage, shows empathy, informs on progress and enquires about emotional needs.
- An ultrasound examination during symptoms, directly after a positive pregnancy test and every 2 weeks.
- If a miscarriage occurred, most women would prefer to talk to a medical or psychological professional afterwards.
- The majority of women expressed a low preference for admission to a hospital ward at the same gestational age as previous miscarriages and a low preference for bereavement therapy.

Ethnicity, parity and pregnancy at the time of the survey were associated with different preferences, but female age, education level and time passed since the last miscarriage were not [211].

9. Recommendations for future research

- Establishing the causes for increased incidence of miscarriage in women of a Black ethnic background and development of appropriate management strategies.

- Value of genetic testing of the pregnancy tissue after two versus three miscarriages.
- Prognostic value of genital tract microbiome and associated antibiotic therapy on clinical outcomes.
- Association and treatment of anti-beta-2-glycoprotein-1 antibodies in recurrent miscarriage.
- Impact of inherited thrombophilia and its treatment on clinical outcomes.
- Impact of resection versus expectant management of uterine septum on clinical outcomes.
- Impact of acquired uterine anomalies and their treatment on clinical outcome.
- Impact of TPO antibodies and treatment with levothyroxine on clinical outcomes.
- Impact of different formulations, routes and timings of administration of progesterone on clinical outcomes.
- Comparison of different techniques for collecting pregnancy tissue.
- Comparison of different techniques for analysing pregnancy tissue.
- Prognostic value of sperm DNA fragmentation and impact of treatment interventions on clinical outcome.
- Impact of PGT-SR in couples with chromosomal rearrangements on clinical outcome.
- Impact of PGT-A in couples with chromosomal rearrangements on clinical outcome.
- Development of screening and management approaches for women with mental health illness after recurrent miscarriage.

10. Auditable topics

- Percentage of women and people completing the recommended investigations (100%).
- Percentage of women and people with successful cytogenetic analysis of pregnancy tissue when attempted (more than 90%).
- Percentage of women and people with pregnancy outcome recorded (100%).

11. Useful links and support groups

- Miscarriage Association: <https://www.miscarriageassociation.org.uk/>
- Tommy's: <https://www.tommys.org/>

Conflict of interests

LR reports royalties from a book publication. SS has declared no conflicts of interest. RR has declared no conflicts of interest. TCL has declared no conflicts of interest. Full disclosures of interest for the developers, Guidelines Committee and peer reviewers are available to view online as supporting information.

Funding information

All those involved in the development of the Green-top Guidelines, including the Guidelines Committee, Guidelines Committee co-chairs, guideline developers, peer reviewers and other reviewers, are unpaid volunteers and receive no direct funding for their work in producing the guideline. The exception to this are the RCOG staff involved who are salaried employees of the College and Guidelines Committee members who receive reimbursement for expenses for attending Guidelines Committee meetings. Please see more information on travel expense rules on the RCOG website.

Supporting information

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Regan L, Rai R, Saravelos S, Li T-C, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recurrent Miscarriage: Green-top Guideline No. 17. BJOG. 2023; 00: 1-31. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17515>

Explanation of guidelines and evidence levels

Clinical guidelines are: ‘systematically developed statements which assist clinicians and patients in making decisions about appropriate treatment for specific conditions’. Each guideline is systematically developed using a standardised methodology. Exact details of this process can be found in Clinical Governance Advice No.1 Development of RCOG Green-top Guidelines (available on the RCOG website at <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>). These recommendations are not intended to dictate an exclusive course of management or treatment. They must be evaluated with reference to individual patient needs, resources and limitations unique to the institution and variations in local populations. It is hoped that this process of local ownership will help to incorporate these guidelines into routine practice. Attention is drawn to areas of clinical uncertainty where further research may be indicated.

The evidence used in this guideline was graded using the scheme below and the recommendations formulated in a similar fashion with a standardised grading scheme.

Classification of evidence levels

1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

Grades of Recommendation

A	At least one meta-analysis, systematic reviews or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

Good Practice Points

✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
---	---

Appendix 2

Association between various factors and the risk of miscarriage

Factor	Description	Estimate measure	Point estimate + CI (where available)	Evidence level
Epidemiological				
Maternal age ^a	12–19 years ^{[3],a}	OR	1.22 (1.19–1.25)	2++
	20–24 years ^{[3],a}	OR	1	2++
	25–29 years ^{[3],a}	OR	1.08 (1.06–1.09)	2++
	30–34 years ^{[3],a}	OR	1.40 (1.38–1.43)	2++
	35–40 years ^{[3],a}	OR	2.52 (2.46–2.57)	2++
	≥40–44 years ^{[3],a}	OR	7.08 (6.80–7.37)	2++
	≥45 years ^{[3],a}	OR	30.38 (25.66–35.97)	2++
Paternal age ^a	25–29 years ^{[18],a}	OR	1	2++
	30–34 years ^{[18],a}	OR	1.04 (0.90–1.21)	2++
	35–39 years ^{[18],a}	OR	1.15 (0.92–1.43)	2++
	40–44 years ^{[18],a}	OR	1.23 (1.06–1.43)	2++
	≥45 years ^{[18],a}	OR	1.43 (1.13–1.81)	2++
Number of previous miscarriages	None ^{[3],a}	OR	1	2++
	1 ^{[19],a}	OR	1.61 (1.57–1.64)	2++
	2 or 3 ^{[19],b}	OR	3.05 (2.95–3.16)	2++
	4 ^{[19],b}	OR	5.15 (4.72–5.62)	2++
	5 ^{[19],b}	OR	7.02 (6.11–8.08)	2++
	6 ^{[19],b}	OR	13.84 (11.00–17.41)	2++
Race	White European ^{[22],a}	aOR	1	2+
	Black African ^{[22],a}	aOR	1.20 (1.12–1.29)	2+
	Black Caribbean ^{[22],a}	aOR	1.31 (1.21–1.41)	2+
Lifestyle	Smoking ^{[25],a}	OR	1.20 (1.04–1.39)	2+
	Caffeine low intake (50–149 mg/day) ^{[27],a}	RR	1.02 (0.85–1.24)	2++
	Caffeine moderate intake (150–349 mg/day) ^{[27],a}	RR	1.16 (0.94–1.41)	2++
	Caffeine high intake (350–699 mg/day) ^{[27],a}	RR	1.40 (1.16–1.68)	2++
	BMI < 19 kg/m ² ^{[31],b}	OR	1.2 (1.12–1.28)	2++
BMI > 25 kg/m ² ^{[31],b}	OR	1.21 (1.06–1.38)	2++	
	Alcohol ^{[26],a}	aHR	3.7 (2.0–6.8)	2+
Thrombophilia				
Acquired	Lupus anticoagulant ^b	OR	7.79 (2.30–26.4)	2++
	IgM cardiolipin ^b	OR	5.61 (1.26–25.03)	2++
	IgG cardiolipin ^b	OR	3.57 (2.26–5.65)	2++
	Anti-beta-2-glycoprotein-I ^b	OR	*2.12 (0.69–6.53)	2++
Inherited	Factor V Leiden ^b	OR	1 st trimester: 2.01 (1.13–3.58) 2 nd trimester: 7.83 (2.83–21.67)	2++
	Prothrombin gene mutation ^b	OR	1.81 (1.26–2.60)	2++
	Protein S deficiency ^b	OR	*14.72 (0.99–218.1)	2++
Genetic				
	Parental chromosome rearrangements ^{[49],b}	OR	2.22 (1.60–3.08)	2+
	Previous euploid miscarriage ^{[57],b}	OR	2.62 (1.29–5.32)	2+
Anomalies				
Congenital	All anomalies ^{[62],b}	RR	1.13 (1.06–1.22)	2++
	Arcuate ^{[62],a}	RR	* 1 st trimester: 1.22 (0.87–1.72) 2 nd trimester: 1.98 (1.06–3.69)	2++
	Septate ^{[62],a}	RR	1 st trimester: 2.65 (1.39–5.06) 2 nd trimester: 2.95 (1.51–5.77)	2++
	Bicornuate ^{[62],a}	RR	1 st trimester: 2.32 (1.05–5.13) 2 nd trimester: 2.90 (1.56–5.41)	2++

Continuation of Appendix 2

Factor	Description	Estimate measure	Point estimate + CI (where available)	Evidence level
	Didelphis ^{[62].a}	RR	* 1st trimester: 1.13 (0.45–2.86) * 2nd trimester: 1.71 (0.63–4.59)	2++
	Unicornate ^{[62].a}	RR	* 1st trimester: 1.38 (0.83–2.28) * 2nd trimester: 2.27 (0.64–7.96)	2++
Acquired	Fibroids ^{[67].a}	RR	* 1.16 (0.80–1.52)	3
Endocrine	Thyroid autoantibodies ^{[88].b}	OR	1.86 (1.18–2.94)	2++
Male	Sperm DNA fragmentation ^{[127].a}	RR	2.28 (1.55–3.35)	2++

Notes: ^aData from general population. ^bData from recurrent miscarriage population. *Not reaching statistical significance. Reference groups have an OR of 1.

Appendix 3

Techniques for genetic analysis of pregnancy tissue**Conventional karyotyping**

Conventional karyotyping is limited by culture failure, with pooled rates of approximately 20% (756/3859) and maternal cell contamination rates of approximately 22% (269/1222) according to one study [53,212].

Recommendations to avoid these issues have included:

I) to obtain and dispatch to the cytogenetic lab the pregnancy tissue as soon possible following the diagnosis of a miscarriage (to avoid culture failure);

II) to gently wash the tissue with normal saline (to reduce maternal blood contamination); and

III) to store the remaining part of the specimen at -80°C if traditional karyotyping is performed (to allow for the option of fluorescence in situ hybridisation [FISH] or molecular genetic testing in the case of culture failure) [53].

Fluorescence in situ hybridisation (FISH)

FISH uses fluorescent probes that bind to specific parts of a chromosome and is therefore limited to the specific probes utilised (e.g. 13, 16, 18, 21, 22, X, and Y) [213]. Using this technique, up to 97% of culture failures have been shown to yield results [214], with chromosomal anomalies eventually detected in up to 53% of them [215].

Array comparative genomic hybridization (CGH)

Array CGH is a form of chromosomal microarray analysis based on the use of differentially labelled test and reference genomic DNA samples that are simultaneously hybridised to DNA targets arrayed on a glass slide or other solid platform [216]. It avoids the limitations of conventional karyotyping and FISH, such as culture failure and limited chromosome examination, and essentially scans the entire genome providing additional information such as DNA copy number variants. In the standard clinical setting most recent studies report virtually no failure rate in diagnosis [217].

Single nucleotide polymorphism (SNP)

SNP array is a form of chromosomal microarray analysis similar to array CGH. It can additionally detect the parental source of chromosomes and anomalies and can therefore be used to rule out maternal cell contamination [212].

Next generation sequencing (NGS)

NGS achieves single nucleotide resolution through a high-throughput platform. Its advantage is that it can scrutinise the entire genome through a tiny quantity of tissue. Its disadvantage is that it is currently expensive and requires data processing steps and bioinformatics because of its large data output [53].

REFERENCES

1. Greenwold N, Jauniaux E. Collection of villous tissue under ultrasound guidance to improve the cytogenetic study of early pregnancy failure. *Hum Reprod.* 2002; 17(2): 452–456.
2. Saravelos SH, Li TC. Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it? *Hum Reprod.* 2012; 27(7): 1882–1886.
3. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000; 320(7251): 1708–1712.
4. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 1990; 336(8716): 673–635.
5. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006; 368(9535): 601–611.
6. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(1): 240–246.
7. Saravelos SH, Regan L. Unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014; 41(1): 157–166.
8. Kolte AM, Westergaard D, Lidgaard O, Brunak S, Nielsen HS. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study. *Hum Reprod.* 2021; 36(4): 1065–1073.
9. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021; 397(10285): 1658–1667.
10. Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, Al-Memar M, Brewin J, Abrahams VM, et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet.* 2021; 397(10285): 1675–1682.
11. Coomarasamy A, Gallos ID, Papadopoulou A, Dhillon-Smith RK, Al-Memar M, Brewin J, et al. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet.* 2021; 397(10285): 1668–1674.
12. Lancet Editorial. Miscarriage: worldwide reform of care is needed. *Lancet.* 2021; 397(10285): 1597.
13. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020; 113(3): 533–535.
14. ASRM. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98(5): 1103–1111.
15. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S; ESHRE Guideline Group on RPL. *Hum Reprod Open.* 2018; 2018(2): hoy004.
16. van den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC, Dawood F, Vissenberg R, Middeldorp S, et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2013; 99(1): 188–192.
17. van den Boogaard E, Kaandorp SP, Franssen MT, Mol BW, Leschot NJ, Wouters CH, et al. Consecutive or non-consecutive recurrent miscarriage: is there any difference in carrier status? *Hum Reprod.* 2010; 25(6): 1411–1414.
18. du Fossé NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley ELO. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020; 26(5): 650–669.
19. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(2): 167–176.
20. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 1999; 14(11): 2868–2871.
21. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 1997; 12(2): 387–389.
22. Oliver-Williams CT, Steer PJ. Racial variation in the number of spontaneous abortions before a first successful pregnancy, and effects on subsequent pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 129(3): 207–212.
23. Gowri V, Udayakumar AM, Biso W, Al Farsi Y, Rao K. Recurrent early pregnancy loss and consanguinity in Omani couples. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90(10): 1167–1169.
24. Saad FA, Jauniaux E. Recurrent early pregnancy loss and consanguinity. *Reprod Biomed Online.* 2002; 5(2): 167–170.
25. Nielsen A, Hannibal CG, Lindekilde BE, Tolstrup J, Frederiksen K, Munk C, et al. Maternal smoking predicts the risk of spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006; 85(9): 1057–1065.
26. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol.* 2002; 37(1): 87–92.
27. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, van Dam RM. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr.* 2016; 19(7): 1233–1244.
28. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod.* 2004; 19(7): 1644–1646.
29. Metwally M, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril.* 2008; 90(3): 714–726.
30. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2010; 94(1): 290–295.
31. Ng KYB, Cherian G, Kermack AJ, Bailey S, Macklon N, Sunkara SK, et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 7081.
32. Gaskins AJ, Hart JE, Chavarro JE, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Laden F, et al. Air pollution exposure and risk of spontaneous abortion in the Nurses' Health Study II. *Hum Reprod.* 2019; 34(9): 1809–1817.
33. Al-Kunani AS, Knight R, Haswell SJ, Thompson JW, Lindow SW. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage. *BJOG.* 2001; 108(10): 1094–1097.
34. Thomas VV, Knight R, Haswell SJ, Lindow SW, van der Spuy ZM. Maternal hair selenium levels as a possible long-term nutritional indicator of recurrent pregnancy loss. *BMC Womens Health.* 2013; 13: 40.
35. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod.* 2014; 29(2): 208–219.

36. Creus M, Deulofeu R, Penarrubia J, Carmona F, Balasch J. Plasma homocysteine and vitamin B12 serum levels, red blood cell folate concentrations, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: a case-control study in Spain. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51(3): 693–699.
37. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(7): 1309–1311.
38. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, 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.
39. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006; 33(11): 2214–2221.
40. Tebo AE, Jaskowski TD, Hill HR, Branch DW. Clinical relevance of multiple antibody specificity testing in anti-phospholipid syndrome and recurrent pregnancy loss. *Clin Exp Immunol*. 2008; 154(3): 332–338.
41. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361(9361): 901–908.
42. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res*. 2015; 135(2): 339–346.
43. Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J, Varga E, Scott JA. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review. *Genet Med*. 2012; 14(1): 39–50.
44. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 1996; 348(9032): 913–916.
45. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002; 101(1): 6–14.
46. Chen H, Yang X, Lu M. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293(2): 283–290.
47. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med*. 2013; 15(2): 153–156.
48. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod*. 1990; 5(5): 519–528.
49. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *BMJ*. 2006; 332(7544): 759–763.
50. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *BJOG*. 2010; 117(7): 885–888.
51. Flynn H, Yan J, Saravelos SH, Li TC. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40(1): 109–116.
52. Zhu X, Li J, Zhu Y, Wang W, Wu X, Yang Y, et al. Application of chromosomal microarray analysis in products of miscarriage. *Mol Cytogenet*. 2018; 11: 44.
53. Zhang T, Sun Y, Chen Z, Li T. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. *BJOG*. 2018; 125(4): 414–420.
54. van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822(12): 1951–1959.
55. Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, Maisenbacher MK, Hall MP, Demko Z, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(2 Pt 1): 202–209.
56. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod*. 2003; 18(8): 1724–1732.
57. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril*. 2000; 73(2): 300–304.
58. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashlach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2001; 75(4): 678–682.
59. Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. Genetic Factors as a Cause of Miscarriage. *Curr Med Chem*. 2010; 17(29): 3431–3437.
60. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 2008; 14(5): 415–429.
61. Chan YF, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011; 17(6): 761–771.
62. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online*. 2014; 29(6): 665–683.
63. Prior M, Richardson A, Asif S, Polanski L, Parris-Larkin M, Chandler J, et al. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51(1): 110–117.
64. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio SA, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013; 28(8): 2032–2044.
65. Ludwin A, Martins WP, Nastri CO, Ludwin I, Coelho Neto MA, Leitao VM, et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): better criteria for distinguishing between normal/arcuate and septate uterus? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51(1): 101–109.
66. Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, Lindheim SR, Petrozza JC, Rackow BW, et al. ASRM mullerian anomalies classification 2021. *Fertil Steril*. 2021; 116(5): 1238–1252.
67. Sundermann AC, Velez Edwards DR, Bray MJ, Jones SH, Latham SM, Hartmann KE. Leiomyomas in Pregnancy and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(5): 1065–1072.

68. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009; 91(4): 1215–1223.
69. Hartmann KE, Velez Edwards DR, Savitz DA, Jonsson-Funk ML, Wu P, Sundermann AC, et al. Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. *Am J Epidemiol.* 2017; 186(10): 1140–1148.
70. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2011; 26(12): 3274–3279.
71. de Azevedo JM, de Azevedo LM, Freitas F, Wender MC. Endometrial polyps: when to resect? *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293(3): 639–643.
72. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome — one century later. *Fertil Steril.* 2008; 89(4): 759–779, Asherman syndrome — one century later.
73. Hooker AB, Lemmers M, Thurok AL, Heymans MW, Opmeer BC, Brolmann HA, et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(2):262–278.
74. Baradwan S, Shafi D, Baradwan A, Bashir MS, Al-Jaroudi D. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcome in patients with Asherman's syndrome post-hysteroscopic adhesiolysis. *Int J Womens Health.* 2018; 10: 77–82.
75. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16–27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016; 95(12): 1383–1390.
76. McNamee KM, Dawood F, Farquharson RG. Mid-trimester pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014; 41(1): 87–102.
77. Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU, Jacobsson B. Maternal microbiome – A pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(2): 94–99.
78. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 354: i3633.
79. Gilner J, Biggio J. Management of Short Cervix during Pregnancy: A Review. *Am J Perinatol.* 2016; 33(3): 245–252.
80. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia.* 1990; 33(2): 100–104.
81. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med.* 1988; 319(25): 1617–1623.
82. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002; 12(1): 63–68.
83. Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 1999; 14(1): 18–20.
84. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG.* 2000; 107(12): 1471–1479.
85. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2013; 100(5): 1326–1331.
86. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2017; 12(4): e0175708.
87. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011; 17(5): 605–619.
88. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011; 342: d2616.
89. Cocksedg KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17(1): 151–160.
90. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage – a reappraisal. *Hum Reprod.* 2000; 15(3): 612–615, Polycystic ovaries and recurrent miscarriage — a reappraisal.
91. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2002; 78(3): 487–490.
92. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertil Steril.* 2008; 90(3): 727–730.
93. Li W, Ma N, Laird SM, Ledger WL, Li TC. The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology.* 2013; 33(3): 285–288.
94. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril.* 1998; 70(2): 246–252.
95. Ogasawara M, Kajijura S, Katano K, Aoyama T, Aoki K. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertil Steril.* 1997; 68(5): 806–809.
96. Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM, van Lith JM, Claas FH, Bloemenkamp KW. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Hum Immunol.* 2015; 76(5): 362–373.
97. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today.* 1993; 14(7): 353–356.

98. Wang NF, Kolte AM, Larsen EC, Nielsen HS, Christiansen OB. Immunologic Abnormalities, Treatments, and Recurrent Pregnancy Loss: What Is Real and What Is Not? *Clin Obstet Gynecol.* 2016; 59(3): 509–523.
99. Su D, Zhang Y, Wang Q, Wang J, Jiao B, Wang G, et al. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with recurrent miscarriage: a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 76(2): 172–180.
100. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(3): 429–438.
101. Vomstein K, Feil K, Strobel L, Aulitzky A, Hofer-Tollinger S, Kuon RJ, et al. Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Guidelines Versus Current State of the Art. *J Clin Med.* 2021; 10(4): 869.
102. Laird SM, Mariee N, Wei L, Li TC. Measurements of CD56+ cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ. *Hum Reprod.* 2011; 26(6): 1331–1337.
103. Wang Q, Li TC, Wu YP, Cocksedge KA, Fu YS, Kong QY, et al. Reappraisal of peripheral NK cells in women with recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17(6): 814–819.
104. Katano K, Suzuki S, Ozaki Y, Suzumori N, Kitaori T, Sugiura-Ogasawara M. Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: a large cohort study. *Fertil Steril.* 2013; 100(6): 1629–1634.
105. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod.* 1999; 14(11): 2727–2730.
106. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2007; 22(8): 2208–2213.
107. Quenby S, Bates M, Doig T, Brewster J, Lewis-Jones DI, Johnson PM, et al. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 1999; 14(9): 2386–2391.
108. Lash GE, Bulmer JN, Li TC, Innes BA, Mariee N, Patel G, et al. Standardisation of uterine natural killer (uNK) cell measurements in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. *J Reprod Immunol.* 2016; 116: 50–59.
109. Chen X, Mariee N, Jiang L, Liu Y, Wang CC, Li TC, et al. Measurement of uterine natural killer cell percentage in the periimplantation endometrium from fertile women and women with recurrent reproductive failure: establishment of a reference range. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(6): 680:e1–6.
110. Check JH. A practical approach to the prevention of miscarriage. Part 4 – role of infection. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2010; 37(4): 252–255.
111. Regan L, Jivraj S, editors. *Infection and pregnancy loss.* London: RCOG Press; 2001.
112. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ.* 1994; 308(6924): 295–298.
113. Leitch H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007; 21(3): 375–390.
114. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ.* 1999; 319(7204): 220–223.
115. van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013; 28(7): 1809–1815.
116. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Garipey G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016; 105(1): 106–110.
117. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018; 109(5): 832–829.
118. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(6): 602:e1–e16.
119. Ruixue W, Hongli Z, Zhihong Z, Rulin D, Dongfeng G, Ruizhi L. The impact of semen quality, occupational exposure to environmental factors and lifestyle on recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet.* 2013; 30(11): 1513–1538.
120. Saxena P, Misro MM, Chaki SP, Chopra K, Roy S, Nandan D. Is abnormal sperm function an indicator among couples with recurrent pregnancy loss? *Fertil Steril.* 2008; 90(5): 1854–1858.
121. Imam SN, Shamsi MB, Kumar K, Deka D, Dada R. Idiopathic recurrent pregnancy loss: role of paternal factors; a pilot study. *J Reprod Infertil.* 2011; 12(4): 267–276.
122. Bhattacharya SM. Association of various sperm parameters with unexplained repeated early pregnancy loss – which is most important? *Int Urol Nephrol.* 2008; 40(2): 391–395.
123. Hill JA, Abbott AF, Politch JA. Sperm morphology and recurrent abortion. *Fertil Steril.* 1994; 61(4): 776–778.
124. Motak-Pochrzest H, Malinowski A. The occurrence of immunological disturbances in patients with recurrent miscarriage (RM) of unknown etiology. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013; 34(7): 701–707.
125. Al-Hussein K, Al-Mukhalafi Z, Bertilsson PA, Jaroudi K, Shoukri M, Hollander J. Value of flow cytometric assay for the detection of antisperm antibodies in women with a history of recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 47(1): 31–37.
126. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2012; 27(10): 2908–2917.
127. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014; 102(4): 998–1005 e8.
128. Zidi-Jrah I, Hajlaoui A, Mougou-Zerelli S, Kammoun M, Meniaoui I, Sallem A, et al. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2016; 105(1): 58–64.
129. Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR, Cook PJ, Lamb DJ, Lipshultz LI. Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015; 103(4): 906–909 e1.

130. Barih GM, Jacoby E, Binkley P, Chang TC, Schenken RS, Robinson RD. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation assessment in normozoospermic male partners of couples with unexplained recurrent pregnancy loss: a prospective study. *Fertil Steril.* 2016; 105(2): 329–336 e1.
131. Carlini T, Paoli D, Pelloni M, Faja F, Dal Lago A, Lombardo F, et al. Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online.* 2017; 34(1): 58–65.
132. Agarwal A, Cho CL, Esteves SC. Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016; 28(3): 164–171.
133. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod.* 1995; 10(8): 2001–2005.
134. Robert JM, Macara LM, Chalmers EA, Smith GC. Inter-assay variation in antiphospholipid antibody testing. *BJOG.* 2002; 109(3): 348–349.
135. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2021; 36(5): 1213–1229.
136. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2016; 59(3): 487–497.
137. Popescu F, Jaslow CR, Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. *Hum Reprod.* 2018; 33(4): 579–587.
138. Pond E, Dimond R. Reproductive decision making: interviews with mothers of children with undiagnosed developmental delay. *J Community Genet.* 2018; 9(3): 315–325.
139. Akhtar MA, Saravelos SH, Li TC. Jayaprakasan K; Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies: Scientific Impact Paper No. 62 November 2019. *BJOG.* 2020; 127(5): e1–e13.
140. Grimbizis GF, Di Spiezo SA, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reprod.* 2016; 31(1): 2–7.
141. Graupera B, Pascual MA, Hereter L, Browne JL, Ubeda B, Rodriguez I, et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Mullerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46(5): 616–622.
142. AFS. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril.* 1988; 49(6): 944–955.
143. Oppelt P, Renner SP, Brucker S, Strissel PL, Strick R, Oppelt PG, et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations. *Fertil Steril.* 2005; 84(5): 1493–1497.
144. Acien P, Acien MI. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. *Hum Reprod Update.* 2011; 17(5): 693–705.
145. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezo SA, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol Surg.* 2013; 10(3): 199–212.
146. ASRM. Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril.* 2016; 106(3): 530–540.
147. Ouyang Y, Yi Y, Gong F, Lin G, Li X. ESHRE-ESGE versus ASRM classification in the diagnosis of septate uterus: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 298(4): 845–850.
148. Amin TN, Saridogan E, Jurkovic D. Ultrasound and intrauterine adhesions: a novel structured approach to diagnosis and management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46(2): 131–139.
149. Dhillon-Smith RK, Boelaert K, Jevic YB, Maheshwari A, Coomarasamy A; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Subclinical Hypothyroidism and Antithyroid Autoantibodies in Women with Subfertility or Recurrent Pregnancy Loss: Scientific Impact Paper No. 70 June 2022. *BJOG.* 2022 Nov; 129(12): e75–88.
150. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017; 27(3): 315–389.
151. Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, O’Keeffe DT. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? *J Endocr Soc.* 2018; 2(6): 533–546.
152. Subtil D, Brabant G, Tilloy E, Devos P, Canis F, Fruchart A, et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 392(10160): 2171–2179.
153. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015; 104(4): 927–931.
154. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraco U, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2014; 21(5): 640–647.
155. Esteves SC, Zini A, Coward RM, Evenson DP, Gosalvez J, Lewis SEM, et al. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia.* 2021; 53(2): e13874.
156. Haddock L, Gordon S, Lewis SEM, Larsen P, Shehata A, Shehata H. Sperm DNA fragmentation is a novel biomarker for early pregnancy loss. *Reprod Biomed Online.* 2021; 42(1): 175–184.
157. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2010; 94(1): 290–295.
158. Mishra GD, Dobson AJ, Schofield MJ. Cigarette smoking, menstrual symptoms and miscarriage among young women. *Aust N Z J Public Health.* 2000; 24(4): 413–420.
159. Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet.* 1980; 2(8187): 173–176.
160. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(3): 279:e1–8.

161. Tolstrup JS, Kjaer SK, Munk C, Madsen LB, Ottesen B, Bergholt T, et al. Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? *Hum Reprod*. 2003; 18(12): 2704–2710.
162. Saravelos SH, Regan L. The importance of preconception counseling and early pregnancy monitoring. *Semin Reprod Med*. 2011; 29(6): 557–568.
163. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 (2): CD002859, 2012.
164. 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(6): 1256–1262.
165. Zhang T, Ye X, Zhu T, Xiao X, Liu Y, Wei X, et al. Antithrombotic Treatment for Recurrent Miscarriage: Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(45): e1732.
166. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril*. 2005; 83(3): 684–690.
167. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004; 26(8): 729–734.
168. Liu X, Qiu Y, Yu ED, Xiang S, Meng R, Niu KF, et al. Comparison of therapeutic interventions for recurrent pregnancy loss in association with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2020; 83(4): e13219.
169. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 2: CD004659.
170. Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, Levine MN, Burrows R. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost*. 1989; 61(2): 197–203.
171. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Dore C, Regan L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod*. 1999; 14(11): 2876–2880.
172. Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod*. 2004; 19(5): 1211–124.
173. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005; 106(2): 401–407.
174. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106(2): 102–107.
175. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*. 1992; 80(4): 614–620.
176. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD004734.
177. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London; RCOG: 2015.
178. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004; 103(10): 3695–3699.
179. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost*. 2011; 105(2): 295–301.
180. Rai RS, Regan L, Chitolie A, Donald JG, Cohen H. Placental thrombosis and second trimester miscarriage in association with activated protein C resistance. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996; 103(8): 842–844.
181. Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177(2): 402–405.
182. Ikuma S, Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Nagayoshi M, Tanaka A, Takeda S. Preimplantation Genetic Diagnosis and Natural Conception: A Comparison of Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss Associated with Translocation. *PLoS one*. 2015; 10(6): e0129958.
183. Iqbal M, Tan J, Taskin O, Alfaraaj S, AbdelHafez FF, Abdellah AH, et al. Does preimplantation genetic diagnosis improve reproductive outcome in couples with recurrent pregnancy loss owing to structural chromosomal rearrangement? A systematic review *Reprod Biomed Online*. 2018; 36(6): 677–685.
184. Musters AM, Repping S, Korevaar JC, Mastenbroek S, Limpens J, van der Veen F, et al. Pregnancy outcome after preimplantation genetic screening or natural conception in couples with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review of the best available evidence. *Fertil Steril*. 2011; 95(6): 2153–2157 e3.
185. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, Hickok LR, Lathi RB. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2016; 31(8): 1668–1674.
186. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW, et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2021; 36(5): 1260–1267.
187. Adewole AA, Kalu E, Okohue JE, Alabi CO, Ola B. Septum resection versus expectant management: paucity of good quality data. *Hum Reprod*. 2021; 36(9): 2626–2627.
188. Rikken JFW, van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Reply: Septum resection versus expectant management: paucity of good quality data. *Hum Reprod*. 2021; 36(9): 2627–2628.
189. Jiang Y, Wang L, Wang B, Shen H, Wu J, He J, et al. Reproductive outcomes of natural pregnancy after hysteroscopic septum resection in patients with a septate uterus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023; 5(1): 100762.

190. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 12: CD009461.
191. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labour and birth. NICE Guideline [NG25]. 2015; Updated 2022.
192. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med.* 2019; 380(14): 1316–1325.
193. Vissenberg R, van Dijk MM, Fliers E, van der Post JAM, van Wely M, Bloemenkamp KWM, et al. Effect of levothyroxine on live birth rate in euthyroid women with recurrent miscarriage and TPO antibodies (T4-LIFE study). *Contemp Clin Trials.* 2015; 44: 134–138.
194. Lata K, Dutta P, Sridhar S, Rohilla M, Srinivasan A, Prashad GR, et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocr Connect.* 2013; 2(2): 118–124.
195. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT Jr, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril.* 2017; 107(2): 430–438 e3.
196. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 10: CD003511.
197. Statement of Retraction: Peri-conceptional progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(6): 1073: 1073.
198. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 11: CD003511.
199. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2141–2148.
200. 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.
201. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicenter trial and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016; 20(41) :1–92.
202. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med.* 2019; 380(19): 1815–1824.
203. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014(10): CD000112.
204. MedicinesComplete. British National Formulary (BNF) [<https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>]. Accessed 06 Apr 2023.
205. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, Raine-Fenning N, Ferriani RA, Bhattacharya S, Martins W. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 3: CD009517.
206. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, Stadelmann C, Hennes A, Napier E, et al. A Randomized Trial of Endometrial Scratching before In Vitro Fertilization. *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 325–334.
207. Lensen SF, Manders M, Nastri CO, Gibreel A, Martins WP, Templer GE, Farquhar C. Endometrial injury for pregnancy following sexual intercourse or intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 6: CD011424.
208. Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A. Recurrent miscarriage – outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1991; 31(4): 320–322. Recurrent Miscarriage – Outcome After Supportive Care in Early Pregnancy.
209. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 148(2): 140–146.
210. Koert E, Malling GMH, Sylvest R, Krog MC, Kolte AM, Schmidt L, et al. Recurrent pregnancy loss: couples' perspectives on their need for treatment, support and follow up. *Hum Reprod.* 2019; 34(2): 291–296.
211. Musters AM, Koot YE, van den Boogaard NM, Kaaijk E, Macklon NS, van der Veen F, et al. Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences. *Hum Reprod.* 2013; 28(2): 398–405.
212. Lathi RB, Gustin SL, Keller J, Maisenbacher MK, Sigurjonsson S, Tao R, et al. Reliability of 46, XX results on miscarriage specimens: a review of 1,222 first-trimester miscarriage specimens. *Fertil Steril.* 2014; 101(1): 178–182.
213. Shearer BM, Thorland EC, Carlson AW, Jalal SM, Ketterling RP. Reflex fluorescent in situ hybridization testing for unsuccessful product of conception cultures: a retrospective analysis of 5555 samples attempted by conventional cytogenetics and fluorescent in situ hybridization. *Genet Med.* 2011; 13(6): 545–552.
214. Lescoat D, Jouan H, Loeuillet-Olivo L, Le Calve M. Fluorescent in situ hybridization (FISH) on paraffin-embedded placental tissues as an adjunct for understanding the etiology of early spontaneous abortion. *Prenat Diagn.* 2005; 25(4): 314–317.
215. Nikitina TV, Lebedev IN. [Cytogenetics of recurrent pregnancy loss]. *Genetika.* 2014; 50(5): 501–514.
216. Bejjani BA, Shaffer LG. Application of array-based comparative genomic hybridization to clinical diagnostics. *J Mol Diagn.* 2006; 8(5): 528–533.
217. Bug S, Solfrank B, Schmitz F, Pricelius J, Stecher M, Craig A, et al. Diagnostic utility of novel combined arrays for genome-wide simultaneous detection of aneuploidy and uniparental isodisomy in losses of pregnancy. *Mol Cytogenet.* 2014; 7: 43.

This guideline was produced on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists by: **Dame L Regan FRCOG, London; Mr R Rai MRCOG, London; Mr S Saravelos MRCOG, London; and Professor TC Li FRCOG, Hong Kong SAR China.**

The following organisations and individuals submitted comments at peer review:

A Aggarwal FRCOG, Leeds; A Ali MRCOG MRCPI, Epsom; D D'Costa MRCOG, Prescott; MJ Ekanayake FRCOG, Chelmsford; Fair Treatment for the Women of Wales; M Fawzy FRCOG, Barnsley; R Ganapathy MD FRCOG, Epsom; S Gordon FRCS(Urol), Sutton; A Gorry MRCOG, London; H Jan MRCOG, Epsom; RU Khan FRCOG, London; A Mighell MRCOG, Bradford; RF Neilson FRCP, FRCPath, Forth Valley Royal Hospital, Larbert; S Quenby FRCOG, Warwick; Royal College of Nursing; JA Ross FRCOG, London; HAH Shehata FRCOG FRCPI, Epsom; RK Viswanatha FRCOG, Croydon; W Vlaanderen, Nijmegen, The Netherlands; and R Wilding RN, CRADLE Charity.

Committee lead reviewers were: Miss NP Potdar FRCOG, Leicester¹; Dr R Davies MRCOG, Stoke²; and Dr M Annappa FRCOG, Lincolnshire².

¹from June 2020; ²until May 2021.

The chairs of the Guidelines Committee were: Mr A McKelvey MRCOG, Norwich¹; Miss NP Potdar FRCOG, Leicester¹; Dr MA Ledingham MRCOG, Glasgow²; and Dr B Magowan FRCOG, Melrose².

¹co-chairs from June 2021; ²until May 2021.

The final version is the responsibility of the Guidelines Committee of the RCOG.

Disclaimer

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists produces guidelines as an educational aid to good clinical practice. They present recognised methods and techniques of clinical practice, based on published evidence, for consideration by obstetricians and gynaecologists and other relevant health professionals. The ultimate judgement regarding a particular clinical procedure or treatment plan must be made by the doctor or other attendant in the light of clinical data presented by the patient and the diagnostic and treatment options available.

This means that RCOG Guidelines are unlike protocols or guidelines issued by employers, as they are not intended to be prescriptive directions defining a single course of management. Departure from the local prescriptive protocols or guidelines should be fully documented in the patient's case notes at the time the relevant decision is taken.

The guideline will be considered for update 3 years after publication, with an intermediate assessment of the need to update 2 years after publication.

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіренням круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, англійською та російською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)»; «Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті одразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Оформлення списку літератури. Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Літературні джерела наводяться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за англійським алфавітом. Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Кириличні джерела (на українській та російській мовах) наводяться латиницею у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва журналу. 10(2);3:49–53].

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Стаття закінчується відомостями про всіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса, робочий телефон, адресу електронної пошти та ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія



WORLD THROMBOSIS DAY
13 OCTOBER

#Ukraine_support WTD 2024

Шановний колего!

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

**Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!
Разом ми сила!**

EYES OPEN TO THROMBOSIS

wtd-ukraine.org

VI МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
18–19 листопада 2024 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань

- World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE



Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

V міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,
який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

antibiotic-congress.com