

METODIKA

KARTOTINIAI PERSILEIDIMAI

METODIKOS DALYS

- I. Metodikos aprašas
- II. Metodikos procedūrų aprašas
- III. Metodikos įdiegimo aprašas
- IV. Metodikos audito aprašas
- V. Informacija visuomenei

PARENGĖ

R. Baušytė

R. Einikytė

J. Klimašenko

G. Stupelytė

I. Šiaudinytė

D. Žilovič

RECENZENTAI

V. Abraitis

D. Laužikienė

M. Minkauskienė

D. Ramašauskaitė

2020 m.

Metodikai pritarė Lietuvos akušerių ginekologų draugija

TURINYS

I. Metodikos aprašas.....	4
Bendroji dalis	5
Literatūros sąrašas	19
II. Metodikos procedūrų aprašas	21
III. Metodikos įdiegimo aprašas	23
IV. Metodikos audito aprašas	26
V. Informacija visuomenei	30

METODIKA
KARTOTINIAI PERSILEIDIMAI

I. METODIKOS APRAŠAS

I. BENDROJI DALIS

Metodika nagrinėja pakartotinių persileidimų priežastis, porų tyrimo bei gydymo savitumus.

Metodikos rekomendacijos parengtos remiantis Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugijos 2017 m. pateiktomis pakartotinių persileidimų diagnostikos ir gydymo gairėmis bei kitų tarptautinių organizacijų rekomendacijomis.

SANTRUMPOS

AAC-P – atsparumas aktyvintam C proteinui.

AFS – antifosfolipidinis sindromas.

AKA – antikardiolipino antikūnai.

AMH – antimiulerinis hormonas.

ANA – antibranduoliniai antikūnai.

anti-D Ig – anti-D imunoglobulinas.

Anti-HY – audinių suderinamumo antikūnai.

ATPO – antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę.

E2 – estradiolis.

FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas.

G-KSF – granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius.

GKP – gera klinikinė praktika.

Ig – imunoglobulinas.

KMI – kūno masės indeksas.

LA – lupus antikoaguliantas.

LH – liutenizuojantis hormonas.

LIT – limfocitų imunizavimo terapija.

LT4 – laisvas tiroksinas.

MMMH – mažos molekulinės masės heparinai.

MRT – magnetinio rezonanso tomografija.

MTHFR – metilentetrahidrofolato reduktazė.

NK – natūralieji kileriai.

PASPI – Pirminė asmens sveikatos priežiūros įstaiga.

PGD – preimplantacinė genetinė diagnostika.

PGS – preimplantacinis genetinis skринingas.

PKS – policistinių kiaušidžių sindromas.

TTH – tirotrpinis hormonas.

TV – tarptautiniai vienetai.

VTE – venų trombembolija.

žCG – žmogaus chorioninis gonadotropinas.

ŽLA – žmogaus leukocitų antigenai.

APIBRĖŽIMAS

Savaiminis persileidimas

Savaiminis persileidimas – tai nėštumo nutrūkimas iki 21⁺⁶ savaičių. Jei nėštumo laikas yra nežinomas, savaiminiu persileidimu laikomas mažesnio nei 500 g vaisiaus praradimas.

Persileidimas, įvykęs iki 13⁺⁶ savaičių, vadinamas ankstyvuoju (jų būna 75 proc.), o nuo 14⁺⁰ savaičių – vėlyvuoju.

Pakartotiniai persileidimai

Pakartotiniai persileidimai – tai būklė, kai moteriai įvyksta du ir daugiau savaiminių persileidimų. Skiriami pirminiai ir antriniai pakartotiniai persileidimai:

1. Pirminiai pakartotiniai persileidimai – tai patologinė nėštumo būklė, kai moteriai jau yra nustatyta pakartotinių persileidimų diagnozė ir ji anamnezėje nėra turėjusi nė vieno nėštumo, kuris tęstųsi ilgiau nei 21⁺⁶ savaites;
2. Antriniai pakartotiniai persileidimai – tai patologinė nėštumo būklė, kai moteriai nustatyta pakartotinių persileidimų diagnozė ir ji anamnezėje yra turėjusi bent vieną nėštumą, kuris tęsėsi ilgiau nei 21⁺⁶ savaites.

EPIDEMIOLOGIJA

Pakartotinius persileidimus patiria 1–5 proc. moterų: du savaiminius persileidimus patiria 3 proc., o tris ir daugiau – apie 1 proc. moterų.

RIZIKOS VEIKSNIAI

1. Įrodyti rizikos veiksniai:

1.1. Moters amžius

Mažiausia savaiminių persileidimų rizika yra 20–35 metų amžiuje, o didžiausia – sulaukus 40 metų (1C).

1.2. Kūno masė

KMI didesnis nei 30 kg/m² yra pakartotinių persileidimų rizikos veiksnys. Rizika vidutiniškai padidėja apie 2,6 karto, lyginant su moterimis, kurių KMI yra normalus.

1.3. Alkoholio vartojimas

Moterys, kurios nėštumo laikotarpiu suvartoja nuo dviejų iki keturių alkoholio vienetų per savaitę, turi didesnę persileidimų tikimybę.

Vyrų alkoholio vartojimas taip pat didina poros persileidimų dažnį.

Planuojant nėštumą ir nėštumo laikotarpiu rekomenduojama visiška abstinencija.

2. Neįrodyti rizikos veiksniai:

2.1. Vyresnis vyro amžius.

2.2. Stresas.

2.3. Aplinkos veiksniai (tokie kaip: sunkieji metalai, pesticidai, mikroelementų stygius).

2.4. Lėtinis endometritas.

2.5. Endometriumo decidualizacija.

2.6. Rūkymas.

Sąsajų tarp rūkymo ir pakartotinių persileidimų dažnio kol kas nenustatyta.

Poros turėtų būti informuojamos, kad rūkymas gali sumažinti tikimybę gimti gyvam naujagimiui, todėl tabako vartojimas turi būti nutrauktas prieš nėštumo planavimą.

2.7. Kofeinas.

Nustatyta neigiama sąsaja su vėlyvaisiais persileidimais.

2.8. Fizinis aktyvumas.

2.9. Lytiniai santykiai.

2.10. Radiologinės procedūros.

Diagnostinių radiologinių procedūrų metu naudojamos žemos jonizuojamosios spinduliuotės dozės (t. y. mažiau 0,1 Gy), kurios nedidina pakartotinių persileidimų.

Pagrindiniai pakartotinių persileidimų veiksniai: moters amžius ir pakartotinių persileidimų skaičius anamnezėje.

DIAGNOSTIKA

1. Medicininė ir šeiminė anamnezė

Dėmesys turi būti skiriamas ne tik pacientų medicininei, akušerinei, šeiminei anamnezei, bet ir informacijai apie abiejų partnerių gyvenimo būdą, galimus rizikos veiksnius.

2. Metabolinių ir endokrininių veiksnių įvertinimas

2.1. Skydliaukės hormonai

Rekomenduojami skydliaukės funkcijos tyrimai:

1. TTH;
2. ATPO;

3. Esant pataloginiams TTH ir ATPO kiekiams organizme, tikslinga tirti LT4 koncentraciją kraujyje.

TTH normos skirtingais nėštumo trečdaliais:

1. Pirmame nėštumo trečdalyje – 0,1–2,5 mU/l;
2. Antrame nėštumo trečdalyje – 0,2–3,0 mU/l.

Jeigu hipotirozė diagnozuojama iki nėštumo, TTH koncentracija turi būti tikslinama ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu (7–9 nėštumo savaitę).

Nustačius skydliaukės patologiją, pacientė siunčiama konsultuoti endokrinologui. Hormonų tyrimus (TTH ir LT4 koncentracijos) rekomenduojama vertinti maždaug kas keturias savaites iki 16–20 nėštumo savaitės (1B).

2.2. Tyrimai, kurių nerekomenduojama rutiniškai atlikti dėl mokslinių įrodymų stygiaus:

2.2.1. Kiaušidžių rezervo tyrimai

FSH, E2, AMH nustatymas kraujo serume 2–5 mėnesinių ciklo dieną ir ertminių folikulų skaičiaus bei tūrio nustatymas ultragarsiniais tyrimo metodais (1C).

2.2.2. Liuteininės mėnesinių ciklo fazės nepakankamumo vertinimo tyrimai

Vienkartinis progesterono kiekio kraujo serume nustatymas viduryje liuteininės fazės (<10 ng/ml) arba suminė koncentracija trijų progesterono tyrimų kraujyje vienos liuteininės fazės metu (<30 ng/ml) (1C).

2.2.3. Prolaktino koncentracijos kraujyje tyrimas

Rekomenduojama atlikti tik esant klinikiniais hiperprolaktinemijos simptomams (pvz., oligoamenorėjai) (2C).

2.2.4. Androgenų tyrimai (1C).

2.2.5. LH tyrimas (1C).

2.2.6. Vitamino D tyrimas (1C).

3. Trombofilijų diagnostika

Trombofilija – tai įgimtas arba įgytas kraujo krešumo sutrikimas, dėl kurio didėja VTE komplikacijų rizika.

3.1. Įgimta trombofilija

Paplitimas tarp moterų, kurioms pasireiškia pakartotiniai persileidimai, neiškus.

3.1.1. Krešėjimo faktoriaus V (Leideno) mutacija

Nustatytas ryšys tarp krešėjimo V faktoriaus genotipo ir pakartotinių persileidimų: Leideno mutacijos nešiotojai dažniau patiria persileidimus, lyginant su žmonėmis, kurie nėra Leideno mutacijos nešiotojai.

Teigiamas tyrimo rezultatas nėra susijęs su geresnėmis nėštumo baigtimis dėl ribotų gydymo galimybių, o dėl neigiamų veiksnių, susijusių su atliekamu tyrimu, (tyrimo kaštai ir nereikalingas gydymas, gavus klaidingai teigiamą atsakymą, antikoagulantų sąlygotos komplikacijos) šis tyrimas nerekomenduojamas.

3.1.2. Protrombino geno mutacija

Protrombiną koduojančio geno mutacija didina protrombino koncentraciją kraujo plazmoje ir tokiu būdu trombozių riziką. Kol kas reikšmingas ryšys tarp protrombino mutacijos ir kartotinių persileidimų yra diskutuotinas.

3.1.3. C baltymo, S baltymo ir antitrombino trūkumai

Šiuo metu ryšys tarp šių baltymų trūkumo ir pakartotinių nėštumo nutrūkimų nenustatytas.

Tyrimai dėl paveldimų trombofilijų moterims, kurioms diagnozuoti pakartotiniai persileidimai, nerekomenduojami. Išskyrus tuos atvejus, kai tyrimai atliekami moksliniais tikslais arba jei yra papildomų trombofilijos rizikos veiksnių (pvz., šeimos nariai, turintys paveldimą tromboliją, arba anamnezėje buvusi VTE).

3.2. Įgyta trombofilija

AFS – tai sisteminis autoimuninis susirgimas, kuriam būdinga veninė arba arterinė trombozė ir antifosfolipidinių antikūnų aptikimas plazmoje.

Skiriami trys kliniškai reikšmingi antifosfolipidiniai antikūnai: LA, AKA IgG ir IgM ir beta-2 glikoproteino-1 antikūnai IgG ir IgM (anti-β2GPI IgG ir IgM).

Moterims, patyrusioms du arba daugiau pakartotinių persileidimų, rekomenduojama atlikti antifosfolipidinių antikūnų: LA, AKA IgM ir IgG tyrimus (1C). Atsakymas teigiamas, jei padidėjusi koncentracija nustatoma bent du kartus su ne trumpesne nei 12 savaičių pertrauka ir ne vėliau kaip penkeriems metams po klinikinio atvejo. Tyrimą rekomenduojama atlikti po nėštumo praėjus ne mažiau kaip šešioms savaitėms.

Tyrimas dėl anti-β2GPI gali būti atliekamas.

3.3. Hiperhomocisteinemija

Homocisteino koncentracijos padidėjimas kraujo plazmoje gali būti nustatomas, esant sumažėjusiai vitaminų B6, B12 arba folatų koncentracijai kraujyje, MTHFR geno mutacijai, hipotiroidizmui, PKS bei vyresnio amžiaus pacientėms. Yra duomenų, kad hiperhomocisteinemija gali daryti įtaką pakartotinių persileidimų dažniui.

Sudėtinga vertinti atliktus tyrimus dėl skirtingo pacienčių gyvenimo būdo: rūkymo, alkoholio ir kofeino vartojimo, fizinio aktyvumo, vitaminų stygiaus ir vitaminų vartojimo (B6, B12, folatų). Dėl šių priežasčių tyrimų rezultatai išlieka prieštaringi.

Moterims, kurioms diagnozuoti pakartotiniai persileidimai, homocisteino koncentracijos nustatymas paprastai nerekomenduojamas, tačiau gali būti atliekamas, jei yra aukščiau išvardytų rizikos veiksnių (1C).

MTHFR geno mutacija anksčiau buvo priskiriama paveldimoms trombofilijoms, tačiau atliktų tyrimų rezultatai prieštaringi, todėl šiuo metu ji nėra laikoma trombozės rizikos veiksniu.

4. Imunologiniai veiksniai

4.1. ŽLA nustatymas moterims, kurioms kartojasi persileidimai, nerekomenduojamas klinikinėje praktikoje (2C).

4.2. Anti-HY antikūnų nustatymas moterims, kurioms kartojasi persileidimai, klinikinėje praktikoje nerekomenduojamas (2C).

4.3. Manoma, kad ANA yra susiję su pakartotiniais persileidimais, todėl gali būti tiriami, norint išsiaiškinti jų priežastį (2C).

4.4. Nėra pakankamai duomenų, kad būtų rekomenduojama tirti NK koncentraciją periferiniame kraujyje arba gimdos gleivinės audinyje (endometriume) moterims, patyrusioms pakartotinius persileidimus (1C).

4.5. Citokinų koncentracijos tyrimai periferiniame kraujyje neturėtų būti skiriami moterims, patyrusioms pakartotinius persileidimus (1C).

5. Įgimtos ir įgytos gimdos anomalijos

5.1. Visoms moterims, kurioms nustatyta pakartotinių persileidimų diagnozė, prieš planuojamą pastojimą turėtų būti atliekami tyrimai, skirti gimdos anatomijai įvertinti (1C).

5.2. 3D ultragarsinis tyrimas yra labai tikslus neinvazinis diagnostikos metodas. Jis pasižymi dideliu jautrumu ir specifiskumu, norint nustatyti gimdos anomalijas (2C).

5.3. Histerosonografija yra tikslus diagnostikos metodas, norint diagnozuoti ir suklasifikuoti įgimtas gimdos anomalijas. Šis metodas gali būti naudojamas, vertinant gimdos morfologiją, kai nėra 3D ultragarso arba kai reikia iširti kiaušintakių pratekamumą (2C).

5.4. Jeigu pacientei nustatoma įgimta Miulerio latakų anomalija, reikėtų apsvarstyti tolesnį pacientės tyrimą, įtraukiant šlapimo organų sistemą (2C).

5.5. MRT – optimalus tyrimas, leidžiantis vienu metu įvertinti gimdos ertmę bei dugną ir nustatyti kitas patologijas. MRT nerekomenduojamas kaip pirmos eilės gimdos anomalijų diagnostinis tyrimas, tačiau gali būti naudojamas, kai nėra galimybės atlikti ultragarsinį 3D tyrimą (2C).

5.6. Kompleksinė histeroskopija ir laparoskopija gali būti tinkamas diagnostikos metodas, siekiant įvertinti moters mažojo dubens organų anatomiją bei nustatant įgimtas ir įgytas moters reprodukcinės sistemos anomalijas (vidinius ir išorinius anatominius savitumus). Visgi tai yra invazinės procedūros ir rekomenduojamos pagal klinikines indikacijas kiekvienu individualiu atveju.

6. Genetiniai tyrimai

Nerekomenduojama atlikti nėštumo audinių ir (arba) partnerių genetinį tyrimą visoms pakartotinius persileidimus patyrusioms poroms, nebent siekiama išsiaiškinti persileidimo priežastį, individualią riziką.

Partnerių kariotipų nustatymas yra mažai naudingas porose, kuriose auga sveikas vaikas.

7. Spermų tyrimas

Spermų DNR fragmentacijos įvertinimas ne visada rekomenduojamas.

Jis gali būti atliekamas tik vyrams, turintiems rizikos veiksnių, tokių kaip: rūkymas, alkoholio vartojimas, didelis fizinis krūvis, per didelis arba per mažas kūno svoris.

GYDYMAS

1. Skydliaukės sutrikimų gydymas

Moterys, kurioms kartoja ankstyvi persileidimai, o prieš pastojimą arba ankstyvuojant nėštumo laikotarpiu buvo nustatyta klinikinė, subklinikinė hipotirozė arba autoimuninis tiroiditas, turi būti gydomos gydytojo endokrinologo skirta atitinkama levotiroksino doze (1C).

2. Hiperprolaktinemijos gydymas

Skiriamas gydymas dopamino agonistais (bromokriptinas, kabergolinas). Pradinė vaistų dozė parenkama priklausomai nuo prolaktino koncentracijos kraujyje, o tęsiama iki nėštumo

diagnozavimo arba devintos nėštumo savaitės (pvz., rekomenduojama pradinė bromokriptinė dozė yra 2,5–5,0 mg per dieną) (1C).

3. Vitamino D skyrimas

Atsižvelgiant į tai, kad vitamino D stygius gali sukelti sunkias nėštumo ir vaisiaus komplikacijas, o jo stygius yra itin dažnas, rekomenduojama apsvarstyti profilaktinį vitamino D preparatų skyrimą moterims, patyrusioms pakartotinius persileidimus.

Saugi dozė iki yra 4000 TV per dieną nėštumo arba žindymo laikotarpiu.

4. Liuteininės mėnesinių ciklo fazės gydymas

Progesterono ir žCG preparatų skyrimas liuteininės fazės nepakankamumo gydymui vertinamas prieštarinai.

Šiuo metu nėra visuotinai priimtų liuteininės fazės nepakankamumo diagnostikos kriterijų, todėl gydymo taktika taip pat nėra aiškiai apibrėžta.

Visgi dėl duomenų stygiaus gydymas žCG preparatais dažniausiai nerekomenduojamas.

Kitas dažnai taikomas gydymo būdas – progesterono preparatų skyrimas. Progesteronas atlieka svarbų vaidmenį gimdos gleivinės (endometriumo) palaikymui, embriono implantacijai ir tolesniam vystymuisi, tačiau jo nauda liuteininės fazės nepakankamumui gydyti mokslškai nepagrįsta. Progesterono įtaka didesniam gyvų gimusių naujagimių skaičiui, mažesnei tikimybei, kad moteriai, patyrusiai du arba daugiau persileidimų, pasikartos persileidimas dabartinio nėštumo metu, išlieka diskutuotina. Taip pat nepastebėta, kad progesterono preparatų vartojimas sumažintų naujagimių mirties, negyvagimių, mažo svorio naujagimių ir vaisių su įgimtomis vystymosi anomalijomis gimimų dažnį.

Liuteininės fazės nepakankamui gydyti progesterono preparatų skyrimas grindžiamas klinicine praktika. Reikalingi didelės imties randomizuoti tyrimai, kurie padėtų aiškiai apibrėžti progesterono preparatų skyrimo naudą pacientėms turinčioms liuteininės fazės nepakankamumą.

Taip pat nustatyta, kad, esant patvirtintam nėštumui, progesterono skyrimas nepadidina gyvų gimusių naujagimių skaičiaus ir tuo metu jau nerekomenduotinas. Manoma, kad veiksmingumą galima pasiekti, skiriant progesteroną tik liuteininės fazės metu, tačiau tyrimų šiam gydymo metodui patvirtinti nepakanka.

Progesteronas atlieka svarbų vaidmenį embriono implantacijos procese, todėl jo skyrimo atveju, turėtų būti naudojamas nuo pat liuteininės mėnesinių ciklo fazės pradžios, o ne tik diagnozavus nėštumą.

Progesterono preparatai gali būti skiriami keliais būdais. Tarpusavyje lyginant peroraliniu, vaginaliniu ir injekcijomis skiriamus progesterono preparatus, nenustatyta skirtumo tarp jų veiksmingumo.

Remiantis kelių tyrimų duomenis, vaginalinis progesteronas gali didinti gyvų gimusių naujagimių skaičių moterims, kurios persileidimų priežastys neaiškios. Visgi reikalinga daugiau įrodymų, patvirtinančių vaginalinio progesterono veiksmingumą, skiriant jį nuo liuteininės mėnesinių ciklo fazės pradžios (2C).

Galima alternatyva vaginaliniam progesteronui yra didrogesteronas. Kai kurių tyrimų duomenimis, šis medikamentas veiksmingiau nei vaginalinis progesteronas palaiko liuteininę mėnesinių ciklo fazę, taip pat gali mažinti savaiminių persileidimų riziką ir pagerinti embriono implantaciją.

Vertinant progesterono preparatų sąsajas su didesne vaisių apsigimimų, negyvagimių gimimo ir naujagimių mirties rizika, duomenys išlieka prieštaringi.

Progesterono preparatai gali būti skiriami, atsižvelgiant į individualias kliniškes indikacijas, tačiau visuotinai priimtinių rekomendacijų dėl jų skyrimo formos, būdo ir dažnio kol kas nėra.

5. Trombofilijų gydymas

5.1. Moterų, kurioms diagnozuoti pakartotiniai persileidimai ir įgimta trombofilija, gydymas

Nustatyta, kad nėra reikšmingo antikoagulantų poveikio pakartotinių persileidimų prevencijai, todėl moterims, turinčioms paveldimą trombofiliją ir pakartotinius persileidimus profilaktinis gydymas neturėtų būti skiriamas, išskyrus atvejus, kai gydymas skiriamas siekiant išvengti VTE (2C).

5.2. Moterų, kurioms diagnozuoti pakartotiniai persileidimai ir AFS, gydymas

Moterims, kurioms diagnozuotas AFS ir kurios turėjo tris ir daugiau persileidimų, rekomenduojama skirti aspiriną (75–100 mg per parą, pradedant 1–2 mėn. prieš planuojamą pastojimą ir tęsiant iki 36 nėštumo savaitės) ir profilaktinę MMMH dozę pagal kūno masę (daltepariną, enoksapariną, nadropariną, bemipariną), pradedant nuo vaisiaus širdies plakimo diagnozavimo iki pirmos savaitės po gimdymo (2C).

5.3. Hiperchomocistinemijos gydymas

Patvirtinus patologiją, skiriamas gydymas:

5.3.1. Folio rūgštis 500 mkg vieną kartą per dieną bent 2 mėn. Galima kartu skirti ir vitamino B6 750 mg vieną kartą per dieną iki 3 mėn.

5.3.2. Yra duomenų, kad MMMH (dalteparinas, enoksaparinas, nadroparinas, bemiparinas) skyrimas profilaktinėmis dozėmis kasdien iki 12 nėštumo savaitės gali pagerinti su nėštumu susijusias baigtis.

6. Imunoterapija

Imunoterapija – tėvo ląstelių imunizacija, svetimų donorų leukocitai, trofoblasto membranos ir intraveninio imunoglobulino arba kitokios imunoterapijos priemonės, moterims, kurioms diagnozuoti pasikartojantys persileidimai, neturi būti rekomenduojama.

7. Chirurginis gydymas

7.1. Įgimtos gimdos anomalijos

7.1.1. Moterims, patyrusioms pakartotinius persileidimus ir turinčioms dvigubą gimdą su normaliu gimdos kakleliu, operacinė metroplastika nerekomenduojama (1).

7.1.2. Nėra pakankamai įrodymų, kad moterims, patyrusioms pakartotinius persileidimus ir turinčioms dvigubą gimdą su dvigubu gimdos kakleliu, reikia atlikti metroplastiką (2C).

7.1.3. Esant vienaragei gimdai ir pakartotiniams persileidimams, rekonstrukcinis chirurginis gydymas nerekomenduojamas (2C).

7.2. Įgyti gimdos pokyčiai

7.2.1. Stinga įrodymų, kad moterims, patyrusioms pakartotinius persileidimus, indikuotinas histeroskopinis endometriumo polipų pašalinimas (2C).

7.2.2. Pacientėms, kurioms nenustatyta jokios pakartotinių persileidimų priežasties, bet diagnozuotas >1cm endometriumo polipas, gali būti rekomenduojama histeroskopija.

7.2.3. Nėra pakankamai duomenų, kad submukozinių miomų šalinimas, atliekant histeroskopiją, yra indikuotinas pacientėms, patyrusioms pakartotinius persileidimus (2C).

7.2.4. Histeroskopinė miomektomija gali sąlygoti pooperacinių komplikacijų, darančių įtaką būsimiems nėštumams, išsivystymą. Tokios komplikacijos gali būti gimdos ertmės sąaugų formavimasis, didesnė gimdos plyšimo rizika nėštumo laikotarpiu.

7.2.5. Nėra pakankamai įrodymų, kad chirurginis miomų gydymas sumažintų persileidimo dažnį moterims, patyrusioms pakartotinius persileidimus (2C).

7.2.6. Nėra pakankamai įrodymų, kad chirurginis gimdos ertmės sąaugų šalinimas pagerintų nėštumo baigtis moterims, patyrusioms pakartotinius persileidimus (2C).

7.3. Gimdos kaklelio nepakankamumas

Moterims, kurios antrąjį nėštumo trečdalį patyrė vieną arba daugiau persileidimų ir buvo įtartas gimdos kaklelio nepakankamumas, turi būti pasiūlyta gimdos kaklelio ultragarso kontrolė dabartinio nėštumo laikotarpiu (1C).

Gimdos kaklelio ultragarso kontrolės dažnį ir gydymo taktiką, esant gimdos kaklelio nepakankamumui, žiūrėti 2019 m. atnaujintoje akušerinėje metodikoje „Priešlaikinis gimdymas“.

8. Rekomendacijos, kai yra nustatyta genetinė patologija

8.1. Preimplantacinis genetinis skriningas

Preimplantacinis genetinis tyrimas dėl chromosomų anomalijų – tai procedūra, kurios metu atliekama embrionų, sukurtų po pagalbinio apvaisinimo procedūrų mėgintuvėlyje, biopsija ir gautos medžiagos tyrimas dėl chromosomų anomalijų, kai pora neturi patvirtintos genetinės patologijos. Lietuvoje šis metodas yra draudžiamas įstatymų nustatyta tvarka.

8.2. Preimplantacinė genetinė diagnostika, kai yra nustatyta genetinė patologija

PGD dėl vieno geno mutacijos (PGT-M) arba chromosomų struktūrinių pokyčių (PGT-SR) yra alternatyva invazinei prenatalinei diagnostikai, leidžianti išvengti nėštumo nutraukimo pagal medicininės indikacijas poroms, turinčioms įvairių chromosomų patologijų. Ji Lietuvoje atliekama įstatymais nustatyta tvarka (2016 m. gruodžio mėn. 20 d. įsakymas V-1452 „Dėl pagalbinio apvaisinimo paslaugų teikimo ir jų apmokėjimo privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis tvarkos aprašo patvirtinimo“).

Vien tik pakartotinių persileidimų diagnozė nėra PGD indikacija.

9. Vyro vaisingumo veiksnių korekcija

Pagrindinė DNR pažaidų priežastis yra oksidacinis stresas. Šio streso riziką didina rūkymas, nutukimas, per didelis fizinis aktyvumas, todėl gydytojais turėtų rekomenduoti sveiką gyvenimo būdą: nutraukti rūkymą, siekti normalaus KMI, riboti alkoholio vartojimą ir didinti fizinį aktyvumą.

Vyrų vartojami antioksidantai nepagerina šansų susilaukti gyvo naujagimio.

10. Neaiškios kilmės pakartotinių persileidimų gydymas

10.1. Progesteronai

Progesteronas atlieka svarbų vaidmenį embriono implantacijos procese, todėl jo skyrimo atveju turėtų būti naudojamas nuo pat liuteininės mėnesinių ciklo fazės pradžios, o ne tik diagnozavus nėštumą (atlikus nėštumo testą arba kraujo tyrimą). Visgi progesterono įtaka didesniai gyvų gimusių naujagimių skaičiui, skiriant jį moterims, patyrusioms neaiškios kilmės persileidimus, išlieka diskutuotina.

Progesterono preparatai gali būti skiriami keliais būdais. Tarpusavyje lyginant peroraliniu, vaginaliniu ir injekcijomis skiriamus progesterono preparatus, nenustatyta skirtumo tarp jų efektyvumo.

Remiantis kelių tyrimų duomenimis, vaginalinis progesteronas gali padidinti gyvų gimusių naujagimių skaičių moterims, kurių persileidimų priežastys neaiškios. Reikia daugiau įrodymų, patvirtinančių vaginalinio progesterono veiksmingumą, skiriant jį nuo liuteininės mėnesinių ciklo fazės pradžios (2B).

Galima alternatyva vaginaliniam progesteronui yra didrogesteronas. Kai kurių tyrimų duomenimis, šis medikamentas veiksmingiau nei vaginalinis progesteronas palaiko liuteininę mėnesinių ciklo fazę, taip pat gali mažinti savaiminių persileidimų riziką ir pagerinti embriono implantaciją. Nors yra duomenų apie didrogesterono įtaką didesnei vaisiaus apsigimimų rizikai, duomenys išlieka prieštaringi.

Remiantis vidutinės kokybės įrodymais, progesterono preparatai gali sumažinti persileidimų dažnį, todėl gali būti skiriami, atsižvelgiant į individualias kliniškes indikacijas, tačiau visuotinai priimtinių rekomendacijų dėl jų skyrimo formos, būdo ir dažnio šiuo metu nėra.

10.2. Prednizolonas

Gliukokortikoidai turi teigiamą poveikį autoimuninėms uždegiminėms ligoms, todėl manoma, kad gali turėti įtakos gydant moteris, kurioms būna kartotiniai persileidimai, įtariant imuninės sistemos patologiją. Tyrimai rodo, kad prednizolonas turi teigiamą poveikį moterims, esant padidėjusiems imuniniams žymenims, tačiau dėl sunkių šalutinių šio medikamento vartojimo poveikių šiuo metu rekomenduojama prednizolono savaiminio persileidimo gydymo tikslu neskirti.

10.3. Kiti nerekomenduojami gydymo metodai:

10.3.1. Antikoagulantai.

10.3.2. Intraveninė lipidų terapija.

10.3.3. G-KSF.

10.3.4. Gimdos gleivinės biopsija.

10.3.5. Limfocitų imunizavimo terapija, intraveninis imunoglobulinas.

2. LITERATŪROS ŠARAŠAS

1. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
2. 2019 m. atnaujinta akušerinė metodika „Priešlaikinis gimdymas“. Prieiga per internetą: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Akušerinė%20metodika_Priešlaikinis%20gimdymas_SAM_2019%20-07-22.pdf.
3. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118: 197-198.
4. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol* 2018; 132:e197.
5. Andersen AM, Andersen PK, Olsen J, Gronbaek M, Strandberg-Larsen K. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol* 2012;41: 405-413.
6. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *Bjog* 2010;117: 885-888.
7. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, American College of Chest P. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: e691S-736S.
8. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, American College of Chest P. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: e691S-736S.
9. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011;29: 507-513.
10. Brent RL. Protection of the gametes embryo/fetus from prenatal radiation exposure. *Health Phys* 2015;108: 242- 274.
11. Choi BC, Polgar K, Xiao L, Hill JA. Progesterone inhibits in-vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000; 15 Suppl 1:46.
12. 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.
13. Effectiveness of aspirin compare with heparin plus aspirin in recurrent pregnancy loss treatment: A Quasi experimental study. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(1):73-6.
14. El Hachem H, Crepau V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet P-E. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2017;9:331-345. doi:10.2147/IJWH.S100817.
15. El Hachem H, Crepau V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2017;9:331-345. Published 2017 May 17. doi:10.2147/IJWH.S100817.
16. 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: Cd002859.
17. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2017.
18. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1103-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048. Epub 2012 Jul 24.
19. Franssen MT, Musters AM, van der Veen F, Repping S, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M, Korevaar JC. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17: 467-475.
20. Green-top Guideline No. 17. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Published April 2011, Updated February 2017. www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf (Accessed on May 10, 2019).
21. Hady El Hachem, Vincent Crepau, Pascale May-Panloup, Philippe Descamps, Guillaume Legendre, Pierre-Emmanuel Bouet. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2017;9:331-345.
22. Illovayskaya. P8. Recurrent early pregnancy loss as unusual and rare sign of pathological hyperprolactinemia. <http://isge2018.isgesociety.com/wp-content/app/abs/pdf/abs7556.pdf>.
23. Jaslow CR. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41:57-86.
24. Koren G, Gilboa D, Katz R. Fetal Safety of Dydrogesterone Exposure in the First Trimester of Pregnancy. *Clin Drug Investig*. 2019 Oct 3. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31583604>.
25. 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: 1644-1646.
26. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J, Gent M. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36: 279-287.
27. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:992-1002.
28. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2016 m. gruodžio 20 d. įsakymas Nr. V-1452 „Dėl Pagalbinio apvaisinimo paslaugų teikimo ir jų apmokėjimo Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis tvarkos aprašo patvirtinimo“.
29. Lo W, Rai R, Hameed A, Brailsford SR, Al-Ghamdi AA, Regan L. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *J Family Community Med* 2012;19: 167-171.
30. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49: 281-288.
31. Management of Recurrent Early Pregnancy Loss. Washington, DC: The American College of Obstetricians and Gynecologists; 2001. The American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG Practice Bulletin No. 24).
32. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):135-151. doi:10.1016/j.ogc.2014.10.003.
33. Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014: 393-399.
34. 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: 1668-1674.
35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103-1111.

36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e27.
37. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. Sotirios H. Saravelos, Karen A. Cocksedge, Tin-Chiu Li *Hum Reprod Update*. 2008 Sep;14(5): 415–429.
38. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215–1223.
39. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, 2017.
40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Scientific Advisory Committee, Guideline No. 17. The Investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. 2011. [Accessed January 10, 2017].
41. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green-top Guideline No. 22, March 2011.
42. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:569–581.
43. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleussner E, Laskin CA, Rodger MA. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016;127: 1650-1655.
44. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. RCOG Green-top Guideline No. 17.
45. van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822: 1951-1959.
46. Zhang T, Ye X, Zhu T, Xiao X, Liu Y, Wei X, Liu Y, Wu C, Guan R, Li X et al. Antithrombotic Treatment for Recurrent Miscarriage: Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94: e1732.
47. Zhang T, Ye X, Zhu T, Xiao X, Liu Y, Wei X, Liu Y, Wu C, Guan R, Li X et al. Antithrombotic Treatment for Recurrent Miscarriage: Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94: e1732.
48. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;115: 1256-1262.
49. 2019 m. atnaujinta akušerinė metodika „Antenatalinė priežiūra“. Prieiga per internetą: <https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Akus%CC%8Ccerine%CC%87%20metodika_Antenataline%CC%87%20priez%CC%8Ciu%CC%84ra_SAM_2019%2007%2013.pdf>

METODIKA

KARTOTINIAI PERSILEIDIMAI

II. METODIKOS PROCEDŪRŲ APRAŠAS

Metodikos procedūru aprašas šiai metodikai netaikomas.

METODIKA
KARTOTINIAI PERSILEIDIMAI

III. METODIKOS ĮDIEGIMO APRAŠAS

1. Būtinų resursų (žmogiškųjų resursų, medicininės įrangos ir kt.) aprašymas

1.1. Žmogiškieji resursai:

1.1.1. nėščiąją, patyrusią vieną ar daugiau iš eilės vėlyvus ($\geq 14^{+0}$ sav.) persileidimus ir turinčią dar bent vieną didelės rizikos veiksnį turi prižiūrėti gydytojas akušeris ginekologas. Kitais atvejais – PASPI akušeris, šeimos gydytojas arba akušeris ginekologas. Nėštumo priežiūros rekomendacijas žiūrėti 2019 m. atnaujintoje akušerinėje metodikoje „Antenatalinė priežiūra“;

1.1.2. nėščiajai, patyrusiai du ar daugiau savaiminių persileidimų, turi būti užtikrinamas savalaikis gydytojo endokrinologo, hematologo, genetiko ir kitų medicinos specialistų pagal indikacijas prieinamumas;

1.1.3. moteriai, patyrusiai du ar daugiau savaiminių persileidimų ir planuojančiai nėštumą turi būti užtikrinamas specialistų pagal indikacijas savalaikės konsultacijos.

1.2. Nėščioji, patyrusi du ar daugiau savaiminių persileidimų, gimdyti gali antrinio B lygio paslaugas teikiančiose įstaigose, jeigu konsultavę specialistai nenurodė, kad būtina tretinio lygio specializuota pagalba.

2. Kartotinių persileidimų dokumentavimas

2.1. Informacija apie anamnezėje patirtus persileidimus įrašoma atitinkamose medicininių dokumentų skiltyse.

2.2. Pagal nėščiosios medicininius dokumentus vertinami nėštumo rizikos veiksniai, savaiminių persileidimų prevencija ir kontrolė, suteiktos konsultacijos.

2.3. Pagal kartotinius persileidimus patyrusios ir nėštumą planuojančios moters medicininius dokumentus vertinama savaiminių persileidimų prevencija ir kontrolė, suteiktos konsultacijos.

3. Personalo mokymas

Personalo mokymas rekomenduojamas akušeriams ginekologams, akušeriams, bendrosios praktikos gydytojams, slaugytojams, susijusių specialybių gydytojams – endokrinologams, genetikams, hematologams ir kitiems pagal individualų poreikį reikalingiems medicinos

specialistams savarankiškai įsisavinti teorinę informaciją (žr. *Metodikos aprašą*), po to ją aptarti bendro susirinkimo (gydymo įstaigoje, skyriuose ar padaliniuose) metu.

METODIKA
KARTOTINIAI PERSILEIDIMAI

IV. METODIKOS AUDITO APRAŠAS

1. Išsamus įdiegtos metodikos efekto įstaigoje audito aprašas

Žemiau apraše pateikta informacija ir auditavimo instrumentai yra rekomendacinio pobūdžio. Sveikatos priežiūros įstaiga pati nustato metodikos auditavimo dažnį, audito kriterijus ir priemones.

1.1. Audito dažnis

Vieną kartą per 12 mėn. ambulatorines paslaugas teikiančiose gydymo įstaigose atliekamas įdiegtos metodikos efekto auditas. Prireikus, auditas gali būti vykdomas ir dažniau.

1.2. Audito uždaviniai

1.2.1. Kartotinių persileidimų diagnozės nustatymo vertinimas.

1.2.2. Moterų, patyrusių kartotinius persileidimus ir planuojančių pastoti, stebėsenos ir gydymo vertinimas, siekiant pastoti.

1.3. Audito priemonės

Ambulatorines paslaugas teikiančiose gydymo įstaigose: ambulatorinė kortelė.

1.4. Audito metu vertinami kriterijai

1.4.1. Kartotinių persileidimų diagnozės nustatymo vertinimas:

1.4.1.1. pacienčių, kurioms buvo teisingai nustatyta kartotinių persileidimų diagnozė, skaičius (absoliutus skaičius; proc.);

1.4.1.2. pacienčių, kurioms buvo neteisingai nustatyta kartotinių persileidimų diagnozė, skaičius (absoliutus skaičius; proc.);

1.4.2. Tyrimų skyrimo tikslingumo vertinimas:

1.4.2.1. visų atvejų, kada rutiniškai rekomenduojami tyrimai buvo skirti, skaičius (absoliutus skaičius; proc.);

1.4.2.2. visų atvejų, kada rutiniškai rekomenduojami tyrimai nebuvo skirti, skaičius (absoliutus skaičius; proc.);

1.4.2.3. atvejų, kada kitas tyrimas buvo skirtas tikslingai, skaičius (absoliutus skaičius; proc.);

1.4.2.4. atvejų, kada kitas tyrimas buvo skirtas netikslingai, skaičius (absoliutus skaičius; proc.);

1.4.2.5. atvejų, kada kitas tyrimas buvo neskirtas, nors turėjo būti atliktas, skaičius (absoliutus skaičius; proc.).

TYRIMAI	
Rutiniškai rekomenduojami tyrimai	<ol style="list-style-type: none"> 1. Skydliaukės funkcijos tyrimai (TTH, ATPO su (be) LT4 nustatymo). 2. Gimdos anatomijos vertinimas (visoms moterims, kurioms yra nustatyta kartotinių persileidimų diagnozė, prieš planuojamą pastojimą; būdas pasirenkamas individualiai pagal indikacijas).
Tyrimai, kurių nerekomenduojama rutiniškai skirti	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kiaušidžių rezervo tyrimai (FSH, E2, AMH koncentracijų kraujyje tyrimai). 2. Liuteininės mėnesinių ciklo fazės nepakankamumo vertinimo tyrimai (progesterono koncentracijos kraujyje nustatymas). 3. Prolaktino koncentracijos kraujyje tyrimas (atlikti tik esant klinikiniam hiperprolaktinemijos simptomams). 4. Androgenų koncentracijos tyrimai. 5. LH koncentracijos kraujyje tyrimas. 6. Vitamino D koncentracijos kraujyje tyrimas. 7. Krešėjimo faktoriaus V (Leideno) mutacijos, protrombino geno mutacijos, baltymo C ir S bei antitrombino koncentracijos kraujyje tyrimai (atlikti moksliniais tikslais arba jei yra papildomų trombofilijos rizikos veiksnių). 8. Beta-2 glikoproteino-1 antikūnų (anti-β2GP1) koncentracijos kraujyje tyrimas. 9. Homocisteino koncentracijos kraujyje tyrimas (atlikti tik esant rizikos veiksniams). 10. Imunologinių veiksnių tyrimai. 11. Nėštumo audinių ir (ar) partnerių genetinis ištyrimas. 12. Spermos DNR fragmentacijos tyrimas.

2. Pokalbis su administracija, anonimiškai pateikiant audito rezultatus, sprendžiant problemas.

3. Išsamus auditorių funkcijų aprašymas

PASPI išrinktas auditorius (ar audito grupė) patikrina moterų, patyrusių du ir daugiau savaiminių persileidimų, medicininius dokumentus ir kiekvienam atvejui užpildo žemiau pateiktus 1-2 priedus.

Užpildžius formas, apskaičiuojama kartotinių persileidimų tinkamos diagnozės nustatymo ir tyrimų skyrimo tikslingumo dinamika, lyginant su ankstesniais rezultatais bei atliekamas duomenų vertinimas.

1 Priedas. Kartotinių persileidimų diagnozės nustatymo vertinimo audito duomenys.

Atvejai, kai diagnozė nustatyta teisingai (absoliutus skaičius; proc.)	
Atvejai, kai diagnozė nustatyta neteisingai (absoliutus skaičius; proc.)	

2 Priedas. Tyrimų, skirtų nustatyti kartotinių persileidimų diagnozę, atlikimo vertinimo audito duomenys.

Tyrimai (konsultacijos)	Visi atvejai, kai tyrimas skirtas (absoliutus skaičius; proc.)	Visi atvejai, kai tyrimas neskirtas (absoliutus skaičius; proc.)	Atvejai, kai tyrimas skirtas tikslingai (absoliutus skaičius; proc.)	Atvejai, kai tyrimas neskirtas tikslingai (absoliutus skaičius; proc.)	Atvejai, kai tyrimas neskirtas, nors turėjo būti atliktas (absoliutus skaičius; proc.)
Skydliaukės funkcijos tyrimai					
Gimdos anatomijos įvertinimas					
Kiaušidžių rezervo tyrimai (FSH, E2, AMH)					
Liuteininės mėnesinių ciklo fazės nepakankamumo (progesterono) vertinimo tyrimai					
Prolaktino tyrimas					
Androgenų tyrimai					
LH tyrimas					
Vitamino D tyrimas					
Krešėjimo faktoriaus V (Leideno) mutacijos, protrombino geno mutacijos baltymo C ir S bei antitrombino koncentracijos kraujyje tyrimai					
Beta-2 glikoproteino-1 antikūnų (anti-β2GPI) tyrimas					
Homocisteino tyrimas					
Imunologinių veiksnių tyrimai					
Neštumo audinių ir (ar) partnerių genetinis ištyrimas					
Spermos DNR fragmentacijos tyrimas					
Gyd. endokrinologo konsultacija					
Gyd. hematologo konsultacija					
Gyd. genetiko konsultacija					

METODIKA
KARTOTINIAI PERSILEIDIMAI

V. INFORMACIJA VISUOMENEI

Apibrėžimai

Savaiminis persileidimas – tai nėštumo nutrūkimas iki 21⁺⁶ sav. Jei nėštumo laikas yra nežinomas, savaiminiu persileidimu laikomas mažesnio nei 500 g vaisiaus praradimas. Persileidimas, įvykęs iki 13⁺⁶ sav., vadinamas ankstyvuuju (jų būna 75 proc.), o nuo 14⁺⁰ sav. – vėlyvuuju.

Kartotiniai persileidimai – tai būklė, kai moteriai įvyksta du ir daugiau savaiminių persileidimų. Tikslus pasireiškimo dažnis nėra iki galo žinomas, tačiau manoma, kad pasireiškia iki 5 proc. moterų.

Rizikos veiksniai

Nustatyti kartotinių persileidimų rizikos veiksniai yra vyresnis moters amžius, viršsvoris, nutukimas ir alkoholio vartojimas. Nepatvirtinta, tačiau manoma, kad taip pat įtakos gali turėti ir vyresnis vyro amžius, per maža moters kūno masė, stresas, aplinkos tarša (sunkieji metalai, pesticidai, mikroelementų stoka), lėtinis gimdos gleivinės uždegimas, rūkymas, kofeino vartojimas, sumažėjęs arba pernelyg didelis fizinis aktyvumas.

Visgi, **pagrindiniai kartotinių persileidimų rizikos veiksniai yra moters amžius ir kartotinių persileidimų skaičius praeityje.**

Ištyrimas

Pirmiausia, moteris, patyrusi kartotinius persileidimus, turėtų kreiptis į gydytoją akušerį – ginekologą, kuris kruopščiai surinkęs informaciją apie pacientės, jos partnerio ir abiejų jų šeimų narių sveikatos būklę, ligas ir kitus sveikatos sutrikimus, galinčias sietis su kartotinių persileidimų pasireiškimu, buvusius nėštumus ir gimdymus sudarys detalų individualų ištyrimo planą.

Standartiškai visada atliekamas moters dubens organų ultragarsinis tyrimas. Priklausomai nuo jo radinių gali būti paskirti ir papildomi tyrimai, tokie kaip 3D ultragarsinis tyrimas, histerosonografija, magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas ar operacija, siekiant tiksliai išsiaiškinti sutrikimą.

Tolimesnių tyrimų metu gali būti imamas periferinis kraujas įvertinti skydliaukės hormonų - tirotropinio hormono (TTH), antikūnių prieš skydliaukės peroksidazę (ATPO) ir laisvo tiroksino (LT4) koncentraciją organizme.

Kitas susirgimas, kuris yra sietinas su kartotinių persileidimų pasireiškimu, yra trombofilija - įgimtas ar įgytas kraujo krešumo sutrikimas, dėl kurio didėja venų tromboembolinių (VTE) komplikacijų rizika. Trombofilija gali būti įgyta ir įgimta. Tyrimai dėl įgytos trombofilijos rekomenduojami visoms moterims, patyrusioms du ar daugiau persileidimų. Tuo tarpu paveldimos trombofilijos tyrimai moterims, patyrusioms kartotinius persileidimus, rekomenduojami tada, kai yra papildomų paveldimos trombofilijos rizikos veiksnių (pvz.: šeimos nariai, turintys paveldimą trombofiliją, ar anamnezėje buvusi venų tromboembolija). Visų šių tyrimų metu analizuojami specifiniai trombofilijos žymenys periferiniame kraujyje. Prolaktino koncentracijos nustatymą kraujyje rekomenduojama atlikti tik esant klinikiniam hiperprolaktinemijos simptomams (pvz.: oligo-amenorėjai).

Vitaminų B6, B12, folatų koncentracijų tyrimus kraujyje rekomenduojama atlikti tik, esant klinikiniams šių elementų trūkumo požymiams.

Genetiniai tyrimai nėra rutiniškai rekomenduojami visoms kartotinius persileidimus patyrusioms poroms.

Spermų tyrimas vyrui rutiniškai nėra rekomenduojamas. Jis gali būti atliekamas vyrams, turintiems rizikos veiksnių, tokių kaip: rūkymas, alkoholio vartojimas, didelis fizinis krūvis, per didelis ar per mažas kūno svoris.

Dėl mokslinių įrodymų stokos, rutininis kiaušidžių rezervo, liuteininės fazės vertinimas, LH, androgenų, homocisteino, imuninių žymenų koncentracijų nustatymui nėra atliekami.

Tyrimų planas gali būti išplėstas arba kisti tyrimų eigoje, priklausomai nuo nusiskundimų ir kitoms ligoms būdingų simptomų bei požymių pasireišimo.

Taip pat pasitaiko ir tokių atvejų, kad kartotinių persileidimų pasireišimas lieka neaiškios kilmės.

Gydymas

Gydytojai specialistai, įvertinę atliktus tyrimus ir surinktą informaciją, gali paskirti atitinkamą medikamentinį gydymą (pvz., skydliaukės patologijos atveju gali skirti levotiroksino vartojimą), operacinį gydymą arba sudaryti stebėsenos planą.

Visais atvejais, būtina atsisakyti žalingų įpročių, vengti kenksmingų aplinkos veiksnių poveikio, vengti arba visai eliminuoti kitus galimus rizikos veiksnius, pasiekti ir (arba) išlaikyti normalų kūno masės indeksą (KMI) bei rinktis sveiką gyvenimo būdą.