Powtarzające się poronienia: opinia komisji

Komisja Praktyki Klinicznej Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej

Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Reprodukcyjnej, Waszyngton, D.C.

Omówiono aktualne strategie oceny i leczenia nawracających poronień. Niniejszy dokument zastępuje poprzedni, zatytułowany „Ocena i leczenie nawracających poronień: opinia komisji", opublikowany po raz ostatni w 2012 r. (Fertil Steril® 2026;■: ■ –■. © 2026 Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Reprodukcyjnej.)

Słowa kluczowe: nawracające poronienia, poronienie, płodność kobiet, płodność mężczyzn, genetyka

Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Reprodukcyjnej (ASRM) definiuje nawracające poronienia (RPL) definiuje się jako samoistną utratę dwóch lub więcej ciąż, z wyłączeniem potwierdzonych ciąż molowych lub pozamacicznych. Wystarczające jest potwierdzenie ciąży na podstawie stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (HCG) w moczu lub krwi. Potwierdzenie za pomocą USG lub badania tkankowego nie jest wymagane, ponieważ dostęp do wczesnych badań USG w ciąży i opieki jest zróżnicowany w różnych populacjach pacjentek. Ponadto ustalono, że biochemiczne utraty ciąży mają podobny wpływ na ryzyko nawrotu jak utraty kliniczne, co przemawia za włączeniem biochemicznych utrat ciąży do definicji RPL (1–3). Nawracające poronienia to schorzenie odrębne od niepłodności, wymagające własnej, specyficznej oceny i postępowania. W literaturze występują niespójne definicje poronienia (lub samoistnej aborcji), w których utraty ciąży definiuje się jako te występujące przed 20. lub 22. tygodniem. Na potrzeby niniejszego dokumentu będziemy stosować kryterium poniżej 22 tygodni, co jest zgodne z Międzynarodowym Słownikiem Niepłodności i Opieki nad Płodnością (4). Utrata ciąży po 22 tygodniach jest uznawana za poród martwego dziecka lub śmierć płodu i wykracza poza zakres niniejszego dokumentu, a jej omówienie znajduje się w specjalnych wytycznych konsensusowych Amerykańskiego Kolegium Położników i Ginekologów (ACOG) oraz Towarzystwa Medycyny Matczyno-Płodowej (5, 6).

Około 50%–60% poronień w pierwszym trymestrze wynika z aneuploidii embrionalnej (7). Sporadyczna aneuploidia jest silnie skorelowana z wiekiem matki. Aneuploidia odgrywa mniejszą rolę w przypadkach utraty ciąży w drugim i trzecim trymestrze oraz w przypadku martwych urodzeń, wpływając na 20% martwych płodów w 22. tygodniu ciąży, 6% martwych noworodków urodzonych o czasie oraz 0,1%–5% żywych noworodków urodzonych o czasie (8). W porównaniu z osobami, u których wystąpiło pojedyncze poronienie, pacjentki z RPL mają większe prawdopodobieństwo poronienia euploidalnego. Prawdopodobieństwo poronienia euploidalnego wzrasta wraz z liczbą poronień. Duże obserwacyjne badania kohortowe pokazują, że kobiety z RPL są narażone na podwyższone ryzyko wystąpienia w późniejszym życiu kilku poważnych schorzeń, w tym chorób sercowo-naczyniowych, udaru mózgu, cukrzycy, zaburzeń autoimmunologicznych oraz zaburzeń zdrowia psychicznego (9). Dlatego w przypadku nawracających poronień niezbędna jest kompleksowa ocena stanu zdrowia matki i ojca, zwłaszcza jeśli co najmniej jedno poronienie okaże się euploidalne, określane jako „niewyjaśnionymi". Definicja RPL nie wymaga, aby poronienia następowały po sobie, ze względu na brak jednoznacznych związków między poronieniami następującymi po sobie a znanymi czynnikami ryzyka RPL. Niemniej jednak zaleca się, aby lekarze kierowali się własną oceną sytuacji przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu częściowej lub pełnej diagnostyki w przypadku poronień nie następujących po sobie, ponieważ ograniczone dane wskazują, że w jednej kohorcie obserwacyjnej poronienia następujące po sobie wiążą się z gorszym rokowaniem dotyczącym urodzenia żywego dziecka niż poronienia nie następujące po sobie (10). Postępowanie w przypadku tej traumatycznej diagnozy skłania pacjentki i lekarzy do poszukiwania odpowiedzi oraz próbowania terapii o niesprawdzonej skuteczności. Jednak doradztwo dotyczące naturalnego przebiegu RPL stanowi kluczowy element i obowiązek lekarza, ponieważ u 50%–80% pacjentek kolejna próba zajścia w ciążę zakończy się sukcesem bez konieczności stosowania konkretnych interwencji (11, 12). Chociaż ASRM popiera wspólne podejmowanie decyzji w przypadku braku danych wysokiej jakości, opieka nad pacjentkami z tym wieloczynnikowym zaburzeniem powinna opierać się na podejściu opartym na dowodach naukowych w sprzyjającym środowisku, aby zminimalizować ryzyko szkód wynikających z niesprawdzonych metod leczenia.

W niniejszym dokumencie przedstawiamy algorytm krok po kroku służący do oceny RPL, wraz z zaleceniem wykonania badania chromosomowego poronionego płodu, a następnie dodatkowych badań zgodnie ze wskazaniami (patrz rys. 1, tabela 1 i tabela 2). Dodatkowa korzyść wynikająca z włączenia badań poronionego płodu do

Otrzymano 3 marca 2026 r.; zaakceptowano 3 marca 2026 r.

Korespondencja: Komitet Praktyki ASRM (e-mail:asrm@asrm.org).

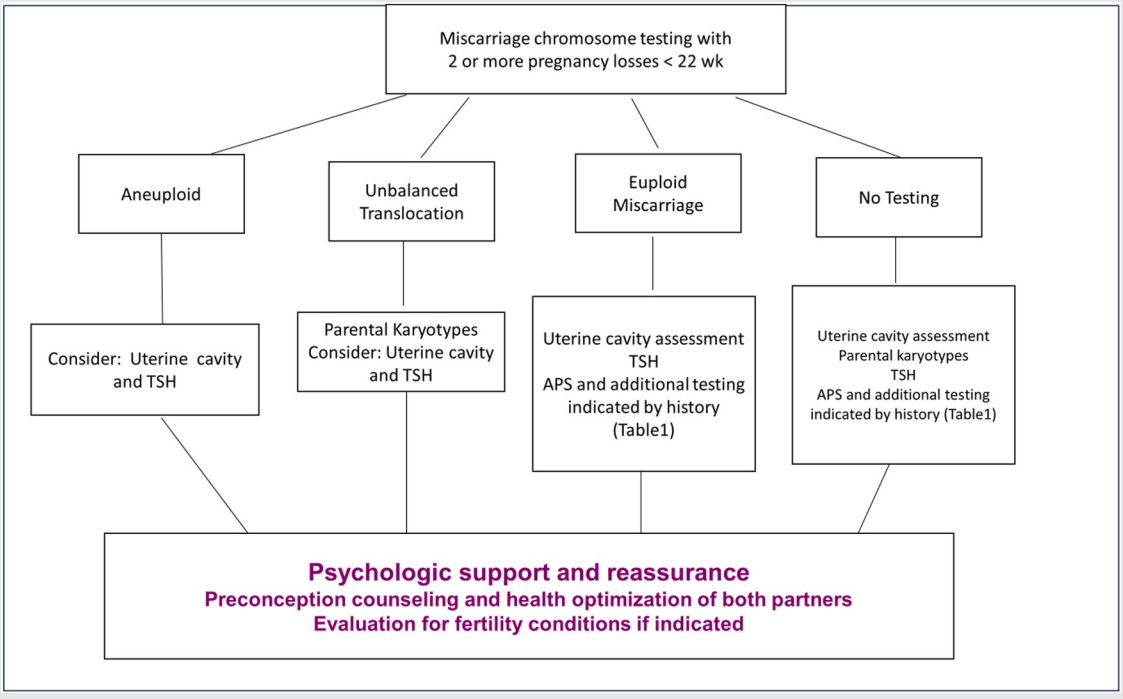
Prawa autorskie ©2026 Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Reprodukcyjnej, opublikowane przez Elsevier Inc.

https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2026.03.001

Fertil Steril® tom ■, nr ■, ■ 2026 0015-0282/$36,00

W licznych badaniach wykazano skuteczność postępowania diagnostycznego u pacjentek z nawracającymi poronieniami (13–15).

RYCINA 1



Podejście do nawracających poronień w oparciu o badania chromosomowe ostatniego poronienia. APS = zespół antyfosfolipidowy.

Komisja Praktyki Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej. Nawracające poronienia. Fertil Steril 2026.

W związku z tym proponujemy algorytm krok po kroku, który zapewnia więcej wyjaśnień i znaczne oszczędności kosztów poprzez unikanie zbędnych badań w przypadkach, gdy przyczyny poronień są znane. Chociaż badanie chromosomowe w momencie pierwszego poronienia może być zaproponowane w celach wyjaśniających, nie wykazano, aby pojedyncze poronienie wczesne z prawidłowym kariotypem zwiększało ryzyko drugiej utraty ciąży (16); dlatego po pojedynczym poronieniu z prawidłowym kariotypem nie jest wskazane rutynowe badanie pod kątem innych przyczyn utraty ciąży.

OCENA GENETYCZNA PORONIEŃ

ASRM, Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE), ACOG oraz Królewskie Kolegium Położników i Ginekologów (RCOG) sugerują rozważenie analizy genetycznej tkanki pochodzącej z poronienia w ramach oceny RPL w celu ustalenia przyczyny i/lub zapewnienia korzyści psychologicznych pacjentkom (17–20). Biorąc pod uwagę nowe dane dotyczące opłacalności, zadowolenia pacjentek i korzyści emocjonalnych, ASRM zaleca obecnie oferowanie oceny genetycznej tkanki pochodzącej z poronienia wszystkim pacjentkom doświadczającym drugiego poronienia lub mającym w wywiadzie nawracające poronienia. Aneuploidia całych chromosomów jest najczęściej identyfikowaną przyczyną sporadycznych i nawracających poronień (12, 21). Częstość występowania aneuploidii jest silnie skorelowana z wiekiem matki i wykazano ją w około 50% przypadków poronień zbadanych u młodych kobiet (<35 lat) oraz w 75% przypadków poronień u kobiet powyżej 40. roku życia (22). Badania chromosomowe tkanki pochodzącej z poronienia są bardzo pożądane przez pacjentki (23), ponieważ badania te przynoszą korzyści psychologiczne, zmniejszając poczucie winy i obwiniania siebie. Ponadto wykazano, że badania chromosomowe przeprowadzone w momencie drugiego poronienia często dostarczają wyjaśnienia (15) i obniżają koszty w przypadku RPL (13, 24). Nieprawidłowości chromosomowe stanowią przyczynę większości poronień w pierwszym trymestrze ciąży, z których większość ma charakter sporadyczny i niepowtarzalny. Ustalenie przyczyny poronienia, zwłaszcza jeśli okaże się, że jest to sporadyczne zdarzenie aneuploidyczne, może pozwolić na uniknięcie kosztownych badań w kierunku RPL, ukierunkować poradnictwo oraz złagodzić niepokój i poczucie winy pary. Chociaż leczenie chirurgiczne poronienia najprawdopodobniej zapewnia optymalny materiał do badań, dostępne są zestawy do pobierania próbek w domu, które mogą być skuteczne po leczeniu farmakologicznym (25). Przez wiele lat standardową techniką oceny tkanki poronieniowej pod kątem aneuploidii było konwencjonalne kariotypowanie w metafazie z barwieniem G. Technika ta ma jednak istotne ograniczenia, w tym wysoki odsetek niepowodzeń w hodowli komórek (10%–40%), zanieczyszczenie komórkami matczynymi (przyczyniające się do wysokiego odsetka wyników fałszywie ujemnych), niemożność przetworzenia próbek już umieszczonych w formalinie oraz niemożność wykrycia mikrodelecji i mikroduplikacji <5 Mb (26–31).

Hybrydyzacja in situ z użyciem fluorescencji (FISH) ma swoje zalety, ale posiada również istotne wady (czasochłonność, czułość zależna od konstrukcji sondy, możliwość badania wyłącznie określonych chromosomów), które ograniczają jej skuteczne zastosowanie w diagnostyce powszechnych nieprawidłowości liczbowych chromosomów (18, 32).

TABELA 1

Badania u par/osób, u których stwierdzono nawracające poronienia.

Ocena	Wskazania	Badanie
Zalecane		
Ocena chromosomowa tkanki pochodzącej z poronienia	Wszyscy pacjenci	Badanie chromosomów metodą mikromacierzy
Ocena jamy macicy	Wszyscy pacjenci	HSG, badanie ultrasonograficzne z użyciem roztworu soli fizjologicznej lub histeroskopia Zalecane w określonych okolicznościach
Kariotypy rodziców	Poronienie z niezrównoważoną translokacją lub brak badań dotyczących poronienia	Kariotyp krwi u mężczyzny i kobiety
Przeciwciała antyfosfolipidowe	Kryteria kliniczne zespołu antyfosfolipidowego (APS) - 3 lub więcej kolejnych poronień - osobista historia zakrzepicy	Przeciwciała IgG i IgM przeciwko kardiolipinie Przeciwciała IgG i IgM przeciwko beta-2-glikoproteinie Antykoagulant toczniowy
Tarczyca	Czynniki ryzyka lub objawy, poronienie euploidalne lub brak badań dotyczących poronienia	TSH
Przewlekłe zapalenie błony śluzowej macicy przyczynie lub	Nawracające poronienia o niewyjaśnionej równoczesna bezpłodność	Biopsja endometrium z barwieniem na obecność CD138
Badanie fragmentacji DNA plemników	Powtarzające się poronienia o niewyjaśnionej przyczynie lub współistniejąca bezpłodność	Fragmentacja DNA plemników Ocena urologiczna w zakresie rozrodu
Cukrzyca	Czynniki ryzyka lub objawy (PCOS, otyłość, wiek >40 lat)	HgbA1c
Prolaktyna	Objawy hiperprolaktynemii (brak owulacji, mlekotok)	Poziom prolaktyny na czczo
Nie zalecane		
Dziedziczna trombofilia	Nie zalecane	Czynnik V Leiden, gen protrombiny, MTHFR, białko C, białko S, antytrombina 3, homocysteina
Badania autoimmunologiczne poza APS	Nie zalecane	Przeciwciała przeciwko tarczycy Badania komórek NK
Badania receptywności endometrium	Nie zalecane Nie zalecane	
Badania mikrobiomu (w tym mykoplazmy i ureaplazmy)		

Uwaga: APS = zespół antyfosfolipidowy; DNA = kwas dezoksyrybonukleinowy; HSG = histerosalpingografia; IgG = immunoglobulina G; IgM = immunoglobulina M; MTHFR = reduktaza metylenotetrahydrofolianowa; NK = komórki NK; PCOS = zespół policystycznych jajników; TSH = hormon tyreotropowy.

Komisja Praktyki Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej. Nawracające poronienia. Fertil Steril 2026.

Kariotypowanie molekularne za pomocą porównawczej hybrydyzacji genomowej na mikromacierzy (aCGH), sekwencjonowania nowej generacji (NGS) oraz mikromacierzy opartych na polimorfizmach pojedynczych nukleotydów (SNP) ma wyraźną przewagę nad konwencjonalną cytogenetyką. Techniki te nie wymagają hodowli komórkowej, charakteryzują się krótkim czasem realizacji oraz umożliwiają wykorzystanie archiwalnej tkanki pochodzącej z poronienia lub tkanki pobranej w warunkach domowych (30, 33, 34). Ponadto techniki te pozwalają na wykrycie mikroduplikacji i mikrodelecji, które w przeciwnym razie zostałyby pominięte podczas konwencjonalnego kariotypowania.

Zanieczyszczenie tkanki pochodzącej z poronienia komórkami matczynymi jest częstym problemem w analizie poronień i ogranicza interpretację wyników 46,XX. Wskaźnik zanieczyszczenia komórkami matczynymi w dużym stopniu zależy od placówki i można go zminimalizować poprzez staranne pobieranie próbek tkanki i ich oczyszczanie (35, 36). Analiza odcisków molekularnych może być przeprowadzona jako uzupełnienie większości metodologii w celu porównania kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) matki i tkanki poronionej przy użyciu markerów o wysokim stopniu polimorfizmu, takich jak SNP.

Każda technologia wykrywająca nieprawidłowości całych chromosomów pozwoli zidentyfikować najczęstsze aneuploidie w przypadku poronienia w pierwszym trymestrze ciąży. Jednak każda platforma ma swoje zalety i ograniczenia. Konwencjonalne kariotypowanie w metafazie pozwala wykryć mozaikowość i zrównoważone rearanżacje chromosomowe. Mikromacierze oparte na SNP dostarczają informacji

o disomii jednoparentalnej i pokrewieństwie, są tańsze, pozwalają wykluczyć zanieczyszczenie komórkami matki oraz umożliwiają identyfikację rodzica, od którego pochodzi aneuploidia. Chociaż metoda aCGH nie pozwala wykryć zrównoważonych translokacji, SNP nie pozwala wykryć zrównoważonej tetraploidii. Sekwencjonowanie nowej generacji pozwala wykryć aneuploidię segmentową i mozaikowość. Najnowsze dowody potwierdziły dokładność i skuteczność badań NGS w ocenie tkanki pochodzącej z poronienia (37). Żadna pojedyncza technika nie pozwala wykryć wszystkich możliwych nieprawidłowości genetycznych, a najbardziej kompleksowe wyniki można uzyskać poprzez połączenie różnych technik.

Podsumowanie

- *ASRM zaleca, w miarę możliwości, przeprowadzenie analizy chromosomowej tkanki pochodzącej z poronienia jako pierwszego etapu oceny pary z RPL. Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Reprodukcyjnej (ASRM) przyłącza się do ESHRE i ACOG w zalecaniu stosowania technologii opartej na mikromacierzach do analizy tkanki pochodzącej z poronienia ze względu na jej liczne zalety techniczne w porównaniu z tradycyjną analizą cytogenetyczną. W przypadku pacjentek, które nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu, należy omówić z nimi możliwości pobrania tkanki w domu w celu przeprowadzenia badań w przypadku poronienia.*

OCENA JAMY MACICZNEJ

Biorąc pod uwagę ryzyko zatrzymania tkanki ciążowej, zrostów wewnątrzmacicznych oraz zwiększoną częstość występowania nieprawidłowości anatomicznych u pacjentek z RPL (38–40), wszystkim kobietom z RPL należy zaproponować ocenę anatomii macicy (17–19,41).

Wrodzone wady macicy

Wyższa częstość występowania wrodzonych anomalii macicy wśród kobiet z RPL jest dobrze udokumentowana. Wrodzone anomalie macicy wykrywa się częściej u tych kobiet w porównaniu z ogółem populacji [współczynnik ryzyka [RR] (95% przedział ufności [CI]): 13,3% (8,9–20) w porównaniu z 5,5% (3,5–8,5)], a częstość występowania nie wydaje się znacząco różnić w przypadku dwóch w porównaniu z trzema poronieniami (18, 38, 39). W metaanalizie prawdopodobieństwo poronienia było wyższe [RR (95% CI): 1,68 (1,31–2,15)] wśród kobiet z wrodzonymi anomaliami macicy w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto macica przegrodowa i dwurożna wiązały się ze zwiększonym prawdopodobieństwem poronienia w pierwszym i drugim trymestrze; w przypadku macicy przegrodowej [RR (95% CI): 2,65 (1,39–5,09) oraz
2,95 (1,51–5,77), a w przypadku macicy dworogowej – 2,32 (1,05–5,13)] oraz
2,90 (1,56–5,41) (40).

Obecnie dostępnych jest wiele nieinwazyjnych lub minimalnie inwazyjnych procedur diagnostycznych umożliwiających dokładną ocenę anatomii i patologii macicy, w tym histerosalpingografia (HSG), ultrasonografia dwu- i trójwymiarowa, ultrasonografia kontrastowa macicy i jajowodów (HyCoSy), sonohisterografia (SHG), histeroskopia, rezonans magnetyczny (MRI) oraz laparoskopia. Każda z tych technik diagnostycznych ma swoje zalety i wady, a w złożonych przypadkach diagnostycznych można je w razie potrzeby stosować łącznie. Ogólnie rzecz biorąc, techniki umożliwiające dokładną ocenę konturu macicy (zewnętrznego i wewnętrznego) dostarczają więcej informacji przy wykrywaniu i dokładnej klasyfikacji wrodzonych anomalii macicy
(42). Czułość i swoistość SHG w diagnozowaniu wad rozwojowych macicy są wyższe niż w przypadku zarówno HSG, jak i histeroskopii diagnostycznej (43). Ponadto połączenie tej metody z ultrasonografią trójwymiarową pozwala na wizualizację wewnętrznego i zewnętrznego konturu macicy, co dodatkowo zwiększa jej czułość i swoistość.

W konsensusie z Salonik, opracowanym przez ESHRE i Europejskie Towarzystwo Endoskopii Ginekologicznej (ESGE), dotyczącym diagnostyki anomalii narządów płciowych u kobiet, przedstawiono ogólną dokładność diagnostyczną dostępnych technik diagnostycznych i stwierdzono, że ultrasonografia trójwymiarowa charakteryzowała się najwyższą dokładnością (97,6%), a kolejne miejsca zajęły SHG (96,5%), ultrasonografię dwuwymiarową (86,6%) oraz HSG (86,9%). Ponadto rezonans magnetyczny (MRI) pozwolił na prawidłową klasyfikację 85,8% anomalii, umożliwiając dokładne rozpoznanie wrodzonych wad rozwojowych macicy w znacznie ponad 90% przypadków (41). Zaletą MRI jest to, że często pozwala ono na równoczesną diagnostykę nieprawidłowości dróg moczowych (często współistniejących z anomaliami przewodów Möllerera); jednak jego wysoki koszt wyklucza stosowanie go jako metody diagnostycznej pierwszego rzutu. Nowa klasyfikacja anomalii przewodów Möllerera opracowana przez ASRM stanowi doskonałe narzędzie wspomagające identyfikację, diagnostykę i leczenie tych anomalii (42).

Leczenie wrodzonych wad rozwojowych macicy. Metroplastyka histeroskopowa jest najczęściej stosowanym zabiegiem resekcji przegrody i jest uznawana za bezpieczną i skuteczną dzięki minimalnie inwazyjnej metodzie. Chociaż istnieją powiązania między wrodzonymi i nabytymi nieprawidłowościami a niekorzystnymi wynikami ciąży, dane potwierdzające wyraźny pozytywny wpływ postępowania chirurgicznego pozostają ograniczone. Na przykład nieleczone anomalie przewodów Müllera wiązały się z niższymi wskaźnikami implantacji i wyższym ryzykiem poronienia w dużej serii cykli z wykorzystaniem komórek jajowych dawczyń. Leczenie tych anomalii wydawało się przynosić pewne korzyści, ale nie doprowadziło do normalizacji ryzyka poronienia (44). Ponadto w retrospektywnej kohorcie obejmującej 257 kobiet z różnymi problemami reprodukcyjnymi nie wykazano różnicy w odsetku urodzeń żywych ani w częstości poronień po resekcji przegrody, a mniejsze badanie z udziałem 32 pacjentek z nawracającymi wczesnymi poronieniami w Stanach Zjednoczonych również nie wykazało poprawy w zakresie urodzeń żywych ani częstości poronień. Metaanaliza 10 badań obserwacyjnych obejmujących wszystkie pacjentki wykazała zmniejszenie liczby poronień i nieprawidłowych ułożeń płodu, ale nie wykazała różnicy w odsetku urodzeń żywych po histeroskopowej metroplastyce (45–51). Chociaż badanie to nie zostało zaprojektowane specjalnie w celu oceny roli resekcji przegrody w powtarzających się poronieniach wczesnych (RPL), wieloośrodkowe, międzynarodowe randomizowane badanie kontrolowane (RCT), porównujące resekcję przegrody z brakiem resekcji u kobiet z historią obniżonej płodności, jednym wcześniejszym poronieniem we wczesnym okresie ciąży lub historią porodu przedwczesnego oraz udokumentowaną obecnością przegrody macicznej, nie wykazało poprawy wskaźnika urodzeń żywych (LBR) w przypadku resekcji przegrody (31%) w porównaniu z postępowaniem wyczekującym (35%) (RR 0,88, 95% CI 0,47–1,65) (52).
Jednak to RCT miało istotne ograniczenia, w tym
małą liczebność próby, niejednorodną populację badanych, brak ustandaryzowanego podejścia chirurgicznego (elektrochirurgicznego i/lub mechanicznego) oraz krótki okres obserwacji pod kątem wyniku w postaci porodu żywego (45–48). Zgodnie z wytycznymi ASRM dotyczącymi przegrody macicy zaleca się zaproponowanie histeroskopowego nacięcia przegrody pacjentkom z przegrodą i nawracającym poronieniem (RPL) w ramach modelu wspólnego podejmowania decyzji (53). Natomiast nie ma jednoznacznych dowodów przemawiających za chirurgiczną korektą macicy łukowatej, dworogowej i jednorogowej (54).

Nabyte zmiany patologiczne w jamie macicy

Rola nabytej patologii wewnątrzmacicznej (tj. polipów endometrium, mięśniaków podśluzówkowych, zrostów wewnątrzmacicznych [IUA]) w RPL nie jest jasna. Częstość występowania polipów endometrium, mięśniaków i zrostów wewnątrzmacicznych (IUA) w przypadku RPL jest zróżnicowana w zależności od badania (odpowiednio 1,6%–6%, 0,5%–1,3% i 1,3%–9,6%) (54, 55). Histeroskopia pozwala łatwo i dokładnie zdiagnozować takie anomalie wewnątrzmaciczne, natomiast ultrasonografia SHG może pomóc w wykryciu mięśniaków podśluzówkowych oraz umożliwić ocenę ich odległości od jamy macicy w przypadku mięśniaków śródściennych – wszystko to z dużą dokładnością.

Leczenie nabytych wad rozwojowych macicy. Korzyści z interwencji chirurgicznej w przypadku nabytych anomalii są nadal przedmiotem kontrowersji, ponieważ brakuje wysokiej jakości badań randomizowanych, które potwierdzałyby zmniejszenie ryzyka poronienia. Niemniej jednak w praktyce klinicznej polipy endometrium, mięśniaki podśluzówkowe i wady wewnątrzmaciczne (IUA) są głównymi powodami interwencji chirurgicznej w leczeniu nawracających poronień (RPL) (54).

Histeroskopowa miomektomia w leczeniu mięśniaków podśluzówkowych może zwiększyć szanse na zajście w ciążę. Dane nie są jednak jednoznaczne co do korzyści płynących z zabiegu chirurgicznego

TABELA 2

Leczenie par/osób, u których stwierdzono nawracające poronienia.

Standardowe zalecenia poczęciem	✓ Optymalizacja leczenia przed stan zdrowia matki (takie jak toczeń, nadciśnienie)
	✓ Wsparcie psychologiczne
	✓ Leczenie APS za pomocą heparyny i małych dawek aspiryny
	✓ Leczenie jawnej choroby tarczycy
	✓ Leczenie niekontrolowanej cukrzycy
	✓ Poradnictwo genetyczne w przypadku znanej przyczyny genetycznej (translokacja u rodziców) lub obciążenia genetycznego
	✓ Leczenie hiperprolaktynemii
Leczenie ewentualnych macicy, o ograniczonej lub macicy, sprzeczne wyniki badań	✓ Korekcja nieprawidłowości jamy nieprawidłowości (przegroda polipy, mięśniaki podśluzówkowe, zrosty wewnątrzmaciczne)
	✓ Dodatkowe podawanie progesteronu, jeśli u pacjentki występuje krwawienie w pierwszym trymestrze
	✓ Empiryczne stosowanie progesteronu w fazie lutealnej
	✓ Leczenie przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy
	✓ Ocena urologiczna w zakresie rozrodu w przypadku podwyższonego wskaźnika fragmentacji DNA plemników fragmentacji DNA plemników
	✓ Stosowanie metforminy u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS) lub z objawami insulinooporności oporności na insulinę
	✓ Zapłodnienie in vitro (IVF) z wykorzystaniem badań PGT-A lub PGT-SR
	✓ Wykorzystanie gamet dawców w przypadku stwierdzenia przyczyny genetycznej lub w przypadku zaawansowanego wieku matki przy zmniejszonej rezerwie jajnikowej
Sprawdzone metody leczenia zasadzie empirycznej oraz trombolityczne przy braku dowodów na korzyści	✓ Stosowanie aspiryny na nieskuteczne lub brak leki pozytywnego wyniku testu na APS
	✓ Leczenie endometriozy i adenomiozy
	✓ Leczenie hiperprolaktynemii przy braku zaburzeń owulacyjnych zaburzeń owulacji
	✓ Leczenie dziedzicznej trombofilii
	✓ Suplementacja hormonów tarczycy u pacjentek z izolowanymi przeciwciałami przeciwko TPO lub poziomem TSH poniżej 4 mIU/l
	✓ IVIG, intralipidy lub prednizon

Uwaga: APS = zespół antyfosfolipidowy; DNA = kwas dezoksyrybonukleinowy; IVIG = dożylna immunoglobulina; IVF = zapłodnienie in vitro; PCOS = zespół policystycznych jajników; PGT-A = przedimplantacyjne badania genetyczne pod kątem aneuploidii; PGT-SR = przedimplantacyjne badania genetyczne pod kątem rearanżacji strukturalnych; TPO = peroksydaza tarczycowa; TSH = hormon tyreotropowy.

Komisja Praktyki Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej. Nawracające poronienia. Fertil Steril 2026.

pod względem zmniejszenia częstości poronień w populacji kobiet z RPL (47). W przypadku mięśniaków śródściennych bez zajęcia jamy macicy nie wykazano wyraźnych korzyści wynikających z ich usunięcia (47). W przypadku mięśniaków wielokrotnych, a także mięśniaków podśluzówkowych ze znacznym składnikiem śródściennym, można rozważyć wykonanie miomektomii metodą otwartą, w tym, w stosownych przypadkach, metodą laparoskopową

w stosownych przypadkach (54). Pomimo braku danych wysokiej jakości badania obserwacyjne przemawiają za histeroskopową miomektomią jako metodą leczenia mięśniaków podśluzówkowych u par z RPL. ASRM sugeruje usunięcie dużych mięśniaków deformujących jamę macicy lub tych, które bezpośrednio wpływają na jej przestrzeń (podśluzówkowych lub zawierających składnik podśluzówkowy) w celu poprawy wskaźników ciąż (47, 56).

Nie istnieją powszechnie przyjęte zalecenia dotyczące postępowania w przypadku polipów endometrium. Przegląd badań dotyczących wyników płodności po histeroskopowej polipektomii pozostaje zbyt ograniczony, by sformułować uniwersalne zalecenia dla populacji kobiet z RPL. Histeroskopowa polipektomia jest ogólnie powszechnie uznawana za zabieg bezpieczny, charakteryzujący się bardzo niskim odsetkiem powikłań (57). Opisy przypadków sugerują poprawę wskaźnika urodzeń żywych (LBR) w przypadku zastosowania polipektomii histeroskopowej przed cyklami inseminacji domacicznej (58, 59). Jednak dane dotyczące populacji kobiet poddanych zapłodnieniu in vitro (IVF) pozostają sprzeczne (18, 19, 58). Biorąc pod uwagę, że ograniczone dane wskazują na wzrost liczby żywych urodzeń u kobiet z niepłodnością po polipektomii, uzasadnione jest rozważenie zaproponowania polipektomii histeroskopowej kobietom z RPL, u których stwierdzono polipy endometrium. Wreszcie, komórki plazmatyczne, będące kluczową cechą przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy, często występują w powiązaniu z polipami; jednak w leczeniu prawdopodobnie wystarczająca jest polipektomia, a nie antybiotyki (60, 61).

Powtarzające się poronienia stanowią niezależny czynnik ryzyka rozwoju zrostów wewnątrzmacicznych. Zrosty wewnątrzmaciczne, zwane również zespołem Ashermana, mogą rozwinąć się po zabiegach inwazyjnych na macicy (w tym łyżeczkowaniu), infekcjach miednicy mniejszej, powikłaniach poporodowych oraz operacjach macicy (miomektomii po histeroskopii i polipektomii). W szeroko zakrojonej metaanalizie z 2014 r. w porównaniu z kobietami, które doświadczyły jednego poronienia, kobiety po dwóch, trzech lub większej liczbie poronień wykazywały zwiększone ryzyko zrostów wewnątrzmacicznych, co odzwierciedlało zbiorczy iloraz szans (OR) wynoszący odpowiednio 1,41 i 2,1 (62). W opisach przypadków odnotowano korzystne wyniki ciąż po adhesiolizie w przypadku zrostów o nasileniu łagodnym do umiarkowanego; badania te dotyczyły jednak populacji kobiet z niepłodnością (63). Zarówno ESHRE, jak i ASRM stwierdziły, że nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać chirurgiczne usuwanie zrostów wewnątrzmacicznych u kobiet z RPL (17, 18). Chociaż brakuje dowodów przemawiających za chirurgicznym usuwaniem zrostów wewnątrzmacicznych u par z RPL, można rozważyć leczenie łagodnych i umiarkowanych zrostów metodą histeroskopową. W przypadku znacznego rozległego zrostowego zapalenia macicy lub nieodwracalnych anatomicznych nieprawidłowości macicy można również rozważyć IVF z transferem zarodków do odpowiednio wybranej surogatki.

Podsumowanie

- *Wszystkim kobietom z niewyjaśnionym RPL należy zaproponować badanie jamy macicy; można je również rozważyć u pacjentek, u których wystąpiły poronienia z powodu aneuploidii, w celu oceny nieprawidłowości anatomicznych, które mogłyby prowadzić do poronienia, lub następstw poprzednich poronień, takich jak zrosty i zatrzymane tkanki ciążowe. Uzasadnione jest zaproponowanie leczenia chirurgicznego przegrody macicznej oraz nabytych wad macicy, w tym polipów endometrium, mięśniaków podśluzówkowych,*

zatrzymanych tkanek ciążowych oraz zrostów wewnątrzmacicznych u kobiet z RPL.

KARIOTYPY RODZICÓW

Chociaż wcześniejsze wytyczne ASRM i ACOG zalecały, aby pary z RPL poddawały się kariotypowaniu komórek obwodowych w celu wykrycia zrównoważonych strukturalnych rearanżacji chromosomów, ESHRE i RCOG zalecają kariotypowanie rodziców dopiero po indywidualnej ocenie ryzyka lub gdy badanie produktów poczęcia wykryje niezrównoważoną strukturalną nieprawidłowość chromosomową (17–20). Rutynowe badanie kariotypowe może pominąć niewielkie rearanżacje lub rearanżacje o podobnych wzorach pasmowania, które są prawdopodobnie niedoszacowane (64, 65). Niedawne badanie obejmujące ponad 1000 pacjentek z RPL wykazało, że u 11,7% z nich stwierdzono nieprawidłowości chromosomowe w sekwencjonowaniu o niskiej rozdzielczości, a 40% z nich nie zostało wykrytych w kariotypie metodą pasmowania G (64, 66). Obecnie powszechnie dostępne jest jedynie badanie kariotypowe z barwieniem G i powinno ono być traktowane jako badanie pierwszego rzutu; konieczne są jednak dalsze badania dotyczące optymalnego postępowania u rodziców pragnących poddać się badaniu pod kątem rearanżacji chromosomów.

Badania pod kątem strukturalnych rearanżacji chromosomowych zapewnią spokój ducha większości par, mogą pomóc w indywidualizacji planów leczenia oraz szanować autonomię reprodukcyjną. Ponadto wspomagają one poradnictwo genetyczne dla osób dotkniętych chorobą i ich krewnych z grupy ryzyka. Dokładne przewidywanie ryzyka kolejnego poronienia lub urodzenia dziecka dotkniętego chorobą wymaga wiedzy na temat konkretnych chromosomów, których to dotyczy, rodzaju i wielkości rearanżacji, a także płci nosiciela (66). Ponadto przewidywanie sposobu segregacji u pacjentek z RPL stanowi dodatkowe wyzwanie, ponieważ wpływa na nie więcej czynników, w tym unikalne położenie punktów przełamania translokacji u każdej pacjentki, zawartość genów oraz inne aspekty charakterystyczne dla poszczególnych osób (67). W przypadku osób z wzajemnymi translokacjami zrównoważonymi, które decydują się na technologie wspomaganego rozrodu (ART) lub przedimplantacyjne badania genetyczne pod kątem rearanżacji strukturalnych (PGT-SR), poradę genetyczną z obliczeniem ryzyka, porada powinna obejmować omówienie 1) zwiększonego ryzyka disomii jednoparentalnej (UPD) u ich potomstwa (67–69) oraz 2) potencjalnie wyższych wskaźników dodatkowych zdarzeń aneuploidii wśród kobiet będących nosicielkami (67), chociaż nie wszystkie badania to wykazały. Argumenty przeciwko rutynowemu kariotypowaniu rodziców w przypadku osób z RPL obejmują niskie prawdopodobieństwo wykrycia nieprawidłowości przy <3 poronieniach, ujemny wywiad rodzinny oraz wiek matki powyżej 39 lat (18, 70–72), uspokajające skumulowane wskaźniki LBR bez stosowania inwazyjnych metod ART/PGT (18) oraz ograniczenia i koszty związane z obecnymi technologii . Ponadto istnieją obawy dotyczące nieprzewidzianego wpływu diagnozy na stan psychiczny rodziców oraz podejmowanie decyzji dotyczących reprodukcji.

Możliwości leczenia u nosicieli zrównoważonych rearanżacji chromosomowych (PGT-SR)

Kilka badań obserwacyjnych dotyczących par z translokacjami wykazało, że wskaźnik LBR bez zastosowania metod wspomaganego rozrodu wynosi aż 70–71%, a wskaźnik poronień jest na poziomie zaledwie 29–30% (73,74). Leczenie z wykorzystaniem IVF z PGT-SR można zaproponować parom, w których jedno lub oboje partnerów jest nosicielami translokacji. PGT-SR może służyć jako narzędzie do badania zarodków pod kątem niezrównoważonych nieprawidłowości chromosomowych pochodzących od rodziców. Ponadto w przypadku par, w których jedno lub oboje partnerów jest nosicielami translokacji, można rozważyć poczęcie z wykorzystaniem gamet dawców.

Jak dotąd nie ustalono skuteczności PGT-SR w porównaniu z postępowaniem wyczekującym ze względu na brak prospektywnych badań oceniających późniejsze wyniki ciąż oraz stosunkowo dużą liczbę różnych nieprawidłowości chromosomowych. Wcześniejsze badania dotyczące stosowania przedimplantacyjnej diagnostyki genetycznej oraz biopsji trofektodermy w fazie klitkowania u nosicieli translokacji dały niejednoznaczne wyniki w odniesieniu do skumulowanego zmniejszenia wskaźnika poronień oraz poprawy wskaźnika żywych urodzeń (LBR) (75, 76). W dużym badaniu retrospektywnym obejmującym 194 pary z translokacją wzajemną i nawracającymi poronieniami (RPL), które przeszły 265 cykli PGT-SR, odnotowano wskaźnik LBR na poziomie 56% na transfer euploidów i 38% na rozpoczęty cykl, przy wskaźniku poronień wynoszącym 11,0% na ciążę kliniczną (77). Pacjentki należy poinformować, że obecność translokacji zrównoważonej znacznie zmniejsza liczbę euploidalnych blastocyst dostępnych do transferu w cyklu IVF, a jedno badanie obejmujące 1942 cykle PGT-SR wykazało, że średnio pary potrzebowały co najmniej 4,5 blastocysty, aby mieć duże szanse na uzyskanie co najmniej jednego euploidalnego zarodka, co jest zgodne z wynikami innego badania wskazującego na wskaźnik euploidii wynoszący 17%–22% w zależności od wieku matki (78, 79). W przypadku zaawansowanego wieku matki lub niskiej rezerwy jajnikowej prawdopodobieństwo uzyskania euploidalnego zarodka w ramach IVF jest mniejsze i może być konieczne przeprowadzenie wielu cykli pobrania komórek jajowych w celu uzyskania zarodka nadającego się do transferu. Pary te powinny otrzymać poradę dotyczącą wszystkich dostępnych opcji, w tym poczęcia bez pomocy medycznej oraz wykorzystania gamet dawców.

Podsumowanie

- *Należy zaproponować badanie przesiewowe w kierunku zrównoważonych strukturalnych rearanżacji chromosomów u rodziców, gdy w badaniach dotyczących poronienia wykryto niezrównoważoną strukturalną rearanżację chromosomów lub gdy nie są dostępne badania chromosomowe poronień. Konieczne są dodatkowe badania w celu określenia ogólnej skuteczności PGT-SR w przypadku rearanżacji chromosomów u rodziców.*

BADANIA W KIERUNKU ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO

Zespół antyfosfolipidowy (APS) to nabyta trombofilia, której rozpoznanie wymaga spełnienia określonych kryteriów klinicznych (tj. zdarzeń zakrzepowych i niekorzystnych wyników ciąży, w tym poronienia) oraz wykrycia utrzymujących się, krążących przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) w osoczu przy co najmniej dwóch okazjach w odstępie co najmniej 12 tygodni (80). Pacjentki z nawracającymi poronieniami (RPL) i prawdziwym APS są narażone na poważne powikłania położnicze, które mogą zagrażać życiu zarówno matki, jak i płodu (19). Stosowanie leków przeciwzakrzepowych w czasie ciąży może pomóc w zapobieganiu niektórym niekorzystnym wynikom reprodukcyjnym w tej grupie; dane te pochodzą jednak ze stosunkowo niewielkich badań. Wydaje się, że połączenie aspiryny i heparyny zmniejsza

ryzyko poronienia związanego z zespołem przeciwciał antyfosfolipidowych, a tym samym zwiększać odsetek urodzeń żywych w starannie zdefiniowanej kohorcie (81).

Kwestia tego, kiedy i czy w ogóle należy badać pacjentki z nawracającymi poronieniami, budzi pewne kontrowersje. Wytyczne konsensusowe stwierdzają, że badania są uzasadnione w przypadku trzech lub więcej kolejnych poronień bez innych wyjaśnień; jednak nowsze kryteria sugerują, że same nawracające poronienia wczesne mogą nie być wystarczające do spełnienia kryteriów klinicznych APS (82). Ponadto pacjentki po pojedynczym poronieniu powinny zostać poddane badaniom przesiewowym pod kątem innych kryteriów klinicznych APS, takich jak udokumentowane poronienie po 10 tygodniach, niewyjaśniona wcześniejsza żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) oraz powikłania ciąży, takie jak ciężka przedwczesna stan przedrzucawkowy, niewydolność łożyska lub objawy skórne (patrz tabela 3) (80, 83). Z drugiej strony, jeśli wszystkie poronienia mają charakter aneuploidalny, nie zaleca się wykonywania badań na obecność aPL. Należy pamiętać, że badania w kierunku APS charakteryzują się wysokim odsetkiem wyników fałszywie dodatnich, a powtarzanie badań może powodować opóźnienia w kolejnych ciążach lub niepotrzebne leczenie.

Badania laboratoryjne powinny obejmować antykoagulant toczniowy (LAC), przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) typu immunoglobuliny G (IgG) lub immunoglobuliny M (IgM) oraz przeciwciała przeciwko β2-glikoproteinie I (aβ2GPI) typu immunoglobuliny G (IgG) lub immunoglobuliny M (IgM). Miana przeciwciał powyżej 99. percentyla dla danego laboratorium lub powyżej 40 jednostek fosfolipidowych IgG (GPL)/jednostek fosfolipidowych IgM (MPL) uznaje się za wstępnie dodatnie, ale *muszą one utrzymywać się na poziomie dodatnim* w powtórnych badaniach przeprowadzonych 12 tygodni później, aby spełnić kryteria diagnostyczne zespołu APS (patrz tabela 3) (80, 83, 84).

W 2023 r. Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne oraz Europejski Sojusz Stowarzyszeń Reumatologicznych dokonały rygorystycznego przeglądu literatury i dostępnych danych w celu opracowania nowego systemu punktacji, który został statystycznie zweryfikowany i zatwierdzony do stosowania w warunkach badawczych (82). Sposób wykorzystania tych nowych wytycznych badawczych w praktyce klinicznej nie został jeszcze określony w momencie sporządzania niniejszego dokumentu.

Leczenie APS

Chociaż badania są niewielkie i niejednoznaczne, metaanaliza dotycząca leczenia położniczego APS bez historii zakrzepicy wykazała korzyści płynące z leczenia niskimi dawkami aspiryny oraz profilaktyczną dawką heparyny/heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH)
(85). Aktualne wytyczne konsensusowe zalecają leczenie kobiet z historią zdarzeń zakrzepowych i APS za pomocą terapeutycznej antykoagulacji (86). Biorąc pod uwagę poważne konsekwencje APS oraz zmieniające się wytyczne dotyczące badań i leczenia, zalecamy skierowanie do hematologa lub reumatologa posiadającego doświadczenie w zakresie zespołu przeciwciał antyfosfolipidowych w celu długoterminowego prowadzenia pacjentek z potwierdzonym, utrzymującym się i umiarkowanym do wysokiego mianem przeciwciał oraz dodatnim antykoagulantem toczniowym.

Podsumowanie

- *Zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych u osób spełniających kryteria kliniczne zespołu przeciwciał antyfosfolipidowych. Leczenie powinno obejmować podawanie małych dawek aspiryny przed poczęciem lub rozpoczęcie profilaktycznego podawania heparyny w momencie stwierdzenia klinicznych lub laboratoryjnych oznak ciąży.*

BADANIA TARCZYCY

Ciąża wpływa na funkcjonowanie tarczycy, a choroby tarczycy w okresie ciąży mogą prowadzić do niekorzystnych skutków położniczych i dla płodu. Wśród kobiet starających się o dziecko jawna niedoczynność tarczycy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem bezpłodności i poronienia, przy czym ryzyko tego ostatniego szacuje się nawet na 60% wśród kobiet z niedoczynnością tarczycy, które nie są odpowiednio leczone (87–90). Z tych powodów Amerykańskie Stowarzyszenie Tarczycy (American Thyroid Association) oraz ASRM zalecają leczenie jawnej niedoczynności tarczycy lewotyroksyną w czasie ciąży (91, 92). Istnieją pewne dowody wskazujące na związek między
1) nawracającymi poronieniami (RPL) a subkliniczną niedoczynnością tarczycy oraz 2) nawracającymi poronieniami (RPL) a autoimmunizacją tarczycy (obecnością podwyższonego stężenia przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej). W metaanalizie pięciu badań stwierdzono, że częstość występowania subklinicznej niedoczynności tarczycy (SCH) u kobiet z RPL wynosi 12,9% (95% CI: 0%–35%) (93), co jest wartością wyższą niż częstość występowania SCH wśród kobiet w ciąży (3,5%). W metaanalizie 17 badań Dong i wsp. (93) stwierdzili związek między autoimmunizacją tarczycy a RPL (OR 1,94; 95% CI, 1,43–2,64) (93). ASRM
zaleca, aby kobiety z RPL były poddawane badaniom przesiewowym w kierunku stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) w surowicy (91).

Leczenie zaburzeń czynności tarczycy

Kobiety z jawną niedoczynnością tarczycy, definiowaną jako poziom TSH powyżej górnej granicy normy laboratoryjnej przy stężeniu wolnej tyroksyny (T4) poniżej zakresu normy, powinny zostać odpowiednio poddane leczeniu przed planowaniem kolejnej ciąży. Istnieją również dowody na to, że kobiety z subkliniczną niedoczynnością tarczycy, definiowaną jako poziom TSH powyżej górnej granicy normy laboratoryjnej przy stężeniu wolnej T4 w normie, oraz z RPL powinny być leczone lewotyroksyną. W metaanalizie z 2023 r. obejmującej 15 badań trzy badania dotyczące kobiet z RPL i subkliniczną niedoczynnością tarczycy wykazały, że leczenie lewotyroksyną zwiększało wskaźniki poronień (RR = 1,20, 95% CI: 1,01, 1,42), a cztery badania wykazały, że leczenie lewotyroksyną zmniejszało wskaźniki poronień (RR
= 0,65, 95% CI: 0,44, 0,97) w porównaniu z placebo (94). Jednak ostatnie, duże randomizowane badania kontrolowane nie wykazały korzyści z leczenia lewotyroksyną kobiet z prawidłową czynnością tarczycy i autoimmunizacją tarczycy (95–97).

Podsumowanie

- *Kobiety z nawracającymi poronieniami (RPL), które doświadczyły poronienia z zachowaniem euploidii lub u których nie przeprowadzono badań tkanki poronieniowej, powinny zostać poddane badaniom przesiewowym w kierunku niedoczynności tarczycy poprzez pomiar TSH i poddane leczeniu, jeśli poziom TSH*
  >4 mIU/l lub przekracza górną granicę normy w danym laboratorium. Biorąc pod uwagę wysokiej jakości dane wskazujące na brak korzyści z leczenia kobiet z autoimmunologiczną chorobą tarczycy i prawidłową czynnością tarczycy, nie zalecamy badań przesiewowych w kierunku przeciwciał przeciwko tarczycy.

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE BŁONY ŚLUZOWEJ MACICY

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej macicy to subkliniczny proces zapalny lub zakaźny charakteryzujący się obecnością komórek plazmatycznych w funkcjonalnej błonie śluzowej macicy. Istnieje wiele dowodów potwierdzających związek między przewlekłym zapaleniem błony śluzowej macicy a RPL, którego częstość występowania wynosi 7%–57% (98–100), a

u kobiet z RPL częstość występowania przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy jest znacznie wyższa w porównaniu z grupą kontrolną (101, 102). Ograniczeniem obecnej literatury jest jednak stosowanie zróżnicowanych metod badawczych, terminów wykonywania biopsji oraz kryteriów diagnostycznych służących do definiowania przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy. Ponadto, w przypadku występowania innych patologii, takich jak polipy, zatrzymane produkty poczęcia lub mięśniaki, w próbkach endometrium mogą być widoczne komórki plazmatyczne, co utrudnia postawienie diagnozy. Chociaż proponowano histeroskopię, posiew endometrium oraz badania mikrobiomu, najlepiej zbadaną metodą diagnozowania przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy jest biopsja endometrium z identyfikacją komórek plazmatycznych. Obecnie nie ma konsensusu co do liczby komórek plazmatycznych wymaganej do postawienia diagnozy oraz tego, czy konieczne jest barwienie immunohistochemiczne na obecność CD138. Jedno badanie kliniczno-kontrolne oceniające różne progi diagnostyczne sugeruje, że najskuteczniejszym kryterium rozpoznania przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy jest identyfikacja ≥3 komórek plazmatycznych na całym skrawku lub ≥2 na 10 pola o dużym powiększeniu przy użyciu barwienia CD138 (103).

Leczenie przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej macicy leczy się doustnymi antybiotykami oraz poprzez usunięcie wszelkich powiązanych zmian patologicznych macicy (polipów, pozostałości tkanki ciążowej). Biopsię potwierdzającą wyleczenie można wykonać po następnym cyklu miesiączkowym po zakończeniu kuracji antybiotykowej. W 2010 roku Johnston-MacAnanny i wsp. (104) stwierdzili, że pojedyncza kuracja doksycykliną doprowadziła do wyleczenia w 66% przypadków, podczas gdy dwie kuracje antybiotykowe doprowadziły do wyleczenia we wszystkich przypadkach. W 2014 roku McQueen i wsp. (99) stwierdzili, że leczenie lewofloksacyną i metronidazolem (Flagyl) dało wskaźnik wyleczenia wynoszący 94% w przypadku pojedynczej kuracji.

Metaanaliza 12 badań oceniających skutki leczenia antybiotykami przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy u pacjentek z RPL wykazała poprawę wskaźnika wyleczenia (LBR), o ile przeprowadzono biopsję kontrolną w celu potwierdzenia wyleczenia i ustalenia ustąpienia przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy. Dane te były jednak ograniczone ze względu na niejednorodność badanych populacji, różnice w definicjach przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy oraz brak badań RCT (105, 106). W wysokiej jakości RCT, przedstawionym w formie streszczenia, w którym 438 kobiet z RPL i potwierdzonym biopsją przewlekłym zapaleniem błony śluzowej macicy przydzielono losowo do grupy otrzymującej doksycyklinę przez 2 tygodnie lub placebo, nie wykazano istotnej różnicy w częstości poronień ani w wskaźniku LBR (107, 108).

Podsumowanie

- *Do niedawna dostępne były ograniczone dane pozwalające na sformułowanie najlepszych praktyk, a niektóre dowody sugerowały korzyści płynące z badań przesiewowych i leczenia zapalenia błony śluzowej macicy. Jednak niedawne, wysokiej jakości RCT, przedstawione w formie streszczenia, nie wykazało korzyści z przepisywania doksycykliny w przypadku przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy u pacjentek z RPL* (107, 108).

OCENA MĘŻCZYZN

W kilku badaniach obserwacyjnych stwierdzono związek między wiekiem mężczyzny a jego stanem metabolicznym a poronieniami (109–111).

Wydaje się jednak, że standardowe parametry analizy nasienia nie pozwalają przewidzieć RPL (112). Natomiast podwyższony poziom fragmentacji DNA plemników (SDF) wiąże się z poronieniem (113). Uszkodzenia DNA plemników mogą wynikać z działania toksyn środowiskowych, zanieczyszczeń, leków, chorób przebiegających z gorączką, palenia papierosów, żylaków powrózka nasiennego, rosnącego wieku ojca lub kombinacji tych czynników (114–116). DNA plemników jest chronione przez protaminy i ciasne upakowanie; jednak pomimo tych zabezpieczeń niektóre regiony DNA plemników są nadal podatne na uszkodzenia
(117). Część tych uszkodzeń może zostać naprawiona przez komórkę jajową po zapłodnieniu; jednak w niektórych przypadkach uszkodzenia są zbyt rozległe, by można je było naprawić, co może prowadzić do niekorzystnych wyników reprodukcyjnych.

Dwie ostatnie metaanalizy sugerują, że partnerzy kobiet z RPL charakteryzują się wyższym poziomem fragmentacji DNA plemników niż partnerzy z grupy kontrolnej kobiet płodnych, przy średniej różnicy wynoszącej 11%–12% w wynikach SDF (118, 119). W innej metaanalizie badacze stwierdzili wyższy odsetek kolejnych poronień u par o wysokim (w porównaniu z niskim) wskaźniku SDF, przy RR = 2,16 (1,54; 3,03; $p \leq 0,00001$) (120).

Leczenie czynników męskich

Chociaż wykazano, że takie interwencje, jak operacja żylaków powrózka nasiennego, ekstrakcja plemników z jądra, selekcja plemników, rzucenie palenia, częstotliwość ejakulacji oraz inne działania optymalizujące styl życia obniżają wskaźnik SDF, nie ma opublikowanych, dobrze kontrolowanych badań wykazujących, czy leczenie podwyższonego wskaźnika SDF zmniejsza ryzyko RPL. W dużym, randomizowanym badaniu, w którym do selekcji plemników zastosowano metodę wiązania hialuronianu, wykazano wprawdzie zmniejszenie częstości poronień, jednak badanie to nie było ukierunkowane konkretnie na pacjentki z RPL (121). Niemniej jednak nieprawidłowe wyniki badań mogą skłonić mężczyzn doświadczających RPL do konsultacji urologicznej w celu zidentyfikowania czynników lub interwencji, które mogłyby wpływać na SDF (113, 122).

Podsumowanie

- *Badanie fragmentacji DNA plemników można rozważyć u pacjentek z nawracającymi poronieniami o niewyjaśnionej przyczynie lub nawracającymi poronieniami i towarzyszącą im niepłodnością. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia, czy leczenie poprawia wyniki ciąży.*

BADANIA W ZAKRESIE CUKRZYCY

Niekontrolowana cukrzyca (DM) oraz podwyższony poziom hemoglobiny A1C (HbA1C) są powiązane z RPL; jednak dobrze kontrolowana cukrzyca nie stanowi czynnika ryzyka RPL. W niedawnym badaniu pacjentek z niepłodnością i RPL stwierdzono, że HbA1C jest lepszym wskaźnikiem niż 2-godzinny test tolerancji glukozy (GTT) jako wstępne badanie przesiewowe w kierunku przedcukrzycowego stanu, ponieważ pozwolił zidentyfikować znaczną liczbę kobiet, u których cukrzyca pozostałaby nierozpoznana na podstawie samego prawidłowego wyniku 2-godzinnego GTT (123). Jednak znaczenie kliniczne podwyższonego poziomu HbA1C u kobiet z niepłodnością i RPL pozostaje niejasne.

TABELA 3

Kryteria klasyfikacji zespołu APS.

Kryteria kliniczne	
Zakrzepica naczyniowa	• Co najmniej jeden udokumentowany epizod zakrzepicy tętniczej, żylnej lub małych naczyń — innej niż zakrzepica żylna powierzchowna — w dowolnej tkance lub narządzie. Zakrzepicę należy potwierdzić za pomocą obiektywnych, zatwierdzonych kryteriów. W celu potwierdzenia histopatologicznego zakrzepica powinna występować bez znaczących oznak zapalenia w ścianie naczynia.
Powikłania ciąży	• Jeden lub więcej niewyjaśnionych przypadków śmierci morfologicznie prawidłowego płodu w 10. tygodniu ciąży lub później, przy czym prawidłową morfologię płodu potwierdzono badaniem ultrasonograficznym lub bezpośrednim badaniem płodu. • Jeden lub więcej przedwczesnych porodów noworodka o prawidłowej morfologii przed 34. tygodniem ciąży z powodu: (i) rzucawki lub ciężkiego stanu przedrzucawkowego zdefiniowanych zgodnie ze standardowymi definicjami lub (ii) rozpoznanych objawów niewydolności łożyska. • Trzy lub więcej niewyjaśnionych, kolejnych poronień samoistnych przed 10. tygodniem ciąży, przy wykluczeniu anatomicznych lub hormonalnych nieprawidłowości u matki oraz przyczyn chromosomowych zarówno u ojca, jak i u matki.
Kryteria laboratoryjne	
Uwaga: Badaczom zdecydowanie zaleca się, aby pacjenci z APS uczestniczący w badaniach zostali zaklasyfikowani do jednej z następujących kategorii: I – występuje więcej niż jedno kryterium laboratoryjne (dowolna kombinacja); IIa – występuje wyłącznie LAC; IIb – występuje wyłącznie aCL; IIc – występują wyłącznie przeciwciała anty-ß2GPI.	• Obecność antykoagulantu toczniowego (LAC) w osoczu, stwierdzona co najmniej dwukrotnie w odstępie co najmniej 12 tygodni, wykryta zgodnie z wytycznymi Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (84). • Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) izotypu IgG i/lub IgM w surowicy lub osoczu, występujące w średnim lub wysokim mianie (tj. >40 GPL lub MPL lub > 99. percentyla) co najmniej dwukrotnie, w odstępie co najmniej 12 tygodni, mierzone za pomocą standardowego testu ELISA. • Przeciwciała przeciwko β2-glikoproteinie I o izotypie IgG i/lub IgM w surowicy lub osoczu (o mianie > 99. percentyla) wykryte co najmniej dwukrotnie, w odstępie co najmniej 12 tygodni, mierzone za pomocą znormalizowanego testu ELISA, zgodnie z zalecanymi procedurami.

Uwaga: Na podstawie pracy Miyakis S i in. (80). ORAZ Biuletyn Praktyczny nr (83). aCL = przeciwciała antykardiolipinowe; APS = zespół antyfosfolipidowy; ELISA = test immunoenzymatyczny; GPL = fosfolipid IgG; IgG = immunoglobulina G; IgM = immunoglobulina M; LAC = antykoagulant toczniowy; MPL = fosfolipid IgM.

Komisja Praktyki Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej. Nawracające poronienia. Fertil Steril 2026.

Podsumowanie

- *Biorąc pod uwagę związek niekontrolowanej cukrzycy z powikłaniami ciąży oraz konieczność kontroli glikemii przed poczęciem w celu optymalizacji wyników, ASRM zaleca pomiar HbA1C podczas badań diagnostycznych u kobiet z nawracającymi poronieniami (RPL), jeśli występują czynniki ryzyka. Czynniki ryzyka cukrzycy obejmują nadwagę lub otyłość (tj. wysoki wskaźnik masy ciała [BMI]), cukrzycę w rodzinie, wiek* powyżej *40 lat, zespół policystycznych jajników (PCOS) oraz cukrzycę ciążową w wywiadzie.*

Stosowanie metforminy u kobiet z PCOS

Zespół policystycznych jajników, otyłość i insulinooporność wiążą się ze zwiększonym ryzykiem poronienia płodu euploidalnego; mechanizmy tego zjawiska pozostają jednak niejasne (124, 125). Zespół policystycznych jajników dotyka 5–10% populacji kobiet w Stanach Zjednoczonych. Kobiety z tym zespołem mają trudności z zajściem w ciążę, a badania wykazały u nich zwiększone ryzyko poronienia
(126). Odnotowano, że odsetek wczesnych poronień w tej populacji sięga nawet 30–50%. Badania wskazują, że hiperinsulinemiczna insulinooporność jest niezależnym czynnikiem ryzyka wczesnego poronienia (127). Wykazano, że metformina, lek zwiększający wrażliwość na insulinę, zmniejsza odsetek wczesnych poronień u pacjentek z PCOS. Chociaż nie badano tego konkretnie w kontekście nawracających poronień (RPL), w niektórych badaniach obserwacyjnych wykazano, że metformina zmniejsza ryzyko poronienia u kobiet z PCOS

(128–130). Kobietom z RPL i nieprawidłowymi wynikami testu tolerancji glukozy (GTT) podawano metforminę lub placebo; w grupie kobiet bez PCOS odsetek poronień uległ znacznemu zmniejszeniu po terapii metforminą w porównaniu z grupą placebo (15% vs. 55%) (131). W niedawnej, szeroko zakrojonej metaanalizie obejmującej 2 899 kobiet w ciąży z PCOS stosowanie metforminy znacząco zmniejszyło częstość występowania porodów przedwczesnych (3,86% vs 9,19%, RR 0,42, 95% CI 0,25–0,71, $P = 0{,}001$) oraz wczesnych
poronienia (wskaźnik skumulowany 6,58% w porównaniu z 18,35%, RR 0,40, 95% CI 0,20–0,78, $P = 0{,}007$) oraz konieczności stosowania leczenia insuliną przez cały okres ciąży (wskaźnik skumulowany 2,14% w porównaniu z 5,12%, RR 0,43, 95% CI 0,22–0,85, $P = 0{,}01$), przy czym we wszystkich przypadkach nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych u matek (132). Jednak ciągłe stosowanie metforminy przez cały okres ciąży, aż do porodu, wiąże się ze wzrostem częstości występowania otyłości u dzieci (133). W metaanalizie dotyczącej ryzyka związanego ze stosowaniem metforminy w czasie ciąży stwierdzono, że ekspozycja na metforminę w pierwszym trymestrze ciąży nie zwiększa ryzyka wad wrodzonych (134). Obecnie dostępne dane są niejednorodne ze względu na różnice w populacjach pacjentek oraz w czasie rozpoczęcia i zakończenia stosowania metforminy.

Podsumowanie

- *Chociaż dowody na korzyści w przypadku RPL są pośrednie, uzasadnione jest rozważenie zastosowania metforminy u kobiet z PCOS, u których występuje insulinooporność i poronienia niewyjaśnione innymi przyczynami. Konieczne są dalsze badania*

w celu określenia optymalnej populacji pacjentek, dawkowania oraz terminu rozpoczęcia i zakończenia leczenia, zanim będzie można sformułować ostateczne zalecenia.

BADANIE POZIOMU PROLAKTYNY

U kobiet z niepłodnością anowulacyjną często mierzy się poziom prolaktyny, ponieważ podwyższone stężenie wiąże się z zaburzeniami owulacji i możliwym zaburzeniem fazy lutealnej. To ostatnie może pośredniczyć w negatywnym wpływie hiperprolaktynemii na wyniki ciąży. Wcześniejsze badania sugerowały możliwy związek między hiperprolaktynemią a nawracającymi poronieniami (135, 136). Nie ma jednak dowodów wysokiej jakości ani łączących zaburzenia stężenia prolaktyny z nawracającymi poronieniami (RPL), ani dokumentujących korzyści płynące z leczenia agonistami dopaminy w zapobieganiu przyszłym poronieniom u kobiet z RPL.

Podsumowanie

- *Nie zaleca się wykonywania badań stężenia prolaktyny u kobiet z RPL, z wyjątkiem sytuacji, gdy konieczna jest ocena współistniejących objawów klinicznych, takich jak mlekotok lub brak owulacji.*

STOSOWANIE EMPIRYCZNEGO PROGESTERONU

Progesteron jest niezbędny do osiągnięcia i utrzymania ciąży ze względu na jego bezpośredni wpływ na endometrium oraz właściwości immunomodulujące. Przeprowadzono kilka badań oceniających wpływ suplementacji progesteronem u kobiet z nawracającymi poronieniami, które przyniosły rozbieżne wnioski. Badanie PROMISE (Progesterone in Recurrent Miscarriage) było dużym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem kontrolowanym placebo, które wykazało, że dopochwowe podawanie progesteronu w pierwszym trymestrze ciąży nie spowodowało znaczącego wzrostu wskaźnika LBR w porównaniu z placebo u pacjentek z historią niewyjaśnionych nawracających poronień (137). Ograniczeniem tego badania było stosowanie progesteronu dopiero po potwierdzeniu ciąży. W 2017 r. Stephenson i wsp. (138) odnotowali poprawę wskaźnika poronień (LBR) wśród kobiet z nawracającym poronieniem (RPL), które stosowały progesteron dopochwowy od 3. dnia po skoku LH do 10. tygodnia ciąży. Badanie to miało jednak charakter retrospektywny i niebyło randomizowane.

W badaniu „Progesterone in Spontaneous Miscarriage" oceniano stosowanie progesteronu dopochwowego u pacjentek, u których wystąpiło krwawienie z pochwy we wczesnej ciąży; odnotowano 3-procentowy wzrost wskaźnika LBR, który nie był statystycznie istotny. W analizie podgrupowej tych badań u kobiet z historią poronień, u których wystąpiło zagrożenie poronieniem, odnotowano 5-procentowy wzrost wskaźnika LBR po zastosowaniu progesteronu dopochwowego w porównaniu z placebo, co osiągnęło istotność statystyczną. Badacze przyznają, że obserwacja ta wymaga dalszej weryfikacji, ponieważ przeprowadzono wiele porównań bez korekty statystycznej (139). Nie ma dowodów przemawiających za praktyką sprawdzania stężenia progesteronu w ciążach bez wspomagania medycznego i uzupełniania go w oparciu o to stężenie.

Podsumowanie

- *Konieczne są dodatkowe prospektywne badania kliniczne w celu ustalenia, czy suplementacja progesteronem u kobiet z RPL może poprawić wskaźniki urodzeń żywych. Stosowanie progesteronu dopochwowego można rozważyć we wczesnym okresie ciąży w przypadku krwawienia z pochwy i/lub nawracających poronień o niewyjaśnionej przyczynie, stosując model wspólnego podejmowania decyzji.*

PRZEDIMPLANTACYJNE BADANIA GENETYCZNE POD KĄTEM ANEUPLOIDII

Najczęstszą przyczyną zarówno sporadycznych, jak i nawracających poronień jest aneuploidia embrionalna (140). W związku z tym wysunięto hipotezę, że zapłodnienie in vitro (IVF) połączone z przedimplantacyjnymi badaniami genetycznymi pod kątem aneuploidii (PGT-A) może stanowić skuteczną strategię obniżenia wskaźnika poronień i zwiększenia wskaźnika urodzeń żywych (LBR) u osób z nawracającymi poronieniami. Jednak w badaniach prospektywnych nie wykazano, aby PGT-A skutecznie zmniejszało liczbę poronień lub zwiększało wskaźnik urodzeń żywych (LBR) w przypadku RPL (141).

W 2016 roku Murugappan i wsp. (142) przeprowadzili retrospektywną analizę typu „intention-to-treat" porównującą IVF z PGT-A z postępowaniem wyczekującym (EM), przy czym decyzja o zastosowaniu PGT-A opierała się na zaleceniu lekarza i preferencjach pacjentki. W badaniu tym „próbę" zdefiniowano jako jeden cykl IVF i transfer zamrożonych zarodków (FET) w grupie PGT-A, a także 6 miesięcy starań o poczęcie w grupie EM. Wskaźnik ciąż (LBR) w obu grupach był podobny i wynosił odpowiednio 32% i 34% na próbę w grupach PGT-A i EM. Ponadto mediana czasu do zajścia w ciążę była dłuższa w kohorcie kobiet poddanych PGT-A w porównaniu z grupą EM (6,5 vs. 3 miesiące). W tej analizie lepszy wskaźnik ciąż (LBR) w grupie PGT-A odnotowano wyłącznie u pacjentek powyżej 40. roku życia, u których dokonano transferu zarodków euploidalnych (142).

W 2021 roku Bhatt i in. (143) przeprowadzili analizę wyników zapłodnienia in vitro (IVF) z zastosowaniem lub bez zastosowania PGT-A u osób z RPL (N = 1 263 cykle) w ramach systemu SART-CORS (Society for Assisted Reproductive Technology – Clinic Outcome Reporting System). Analiza ograniczała się do par z RPL, zdefiniowanym jako historia trzech lub więcej poronień, poddanych zamrożonym transferom zarodków (FET), przy czym głównym punktem końcowym było urodzenie żywego dziecka. U kobiet z rozpoznaniem RPL skorygowany iloraz szans (aOR) urodzenia żywego po FET z zastosowaniem PGT-A w porównaniu z FET bez PGT-A wyniósł 1,31 (95% CI: 1,12; 1,52) dla kobiet w wieku <35 lat, 1,45 (95% CI: 1,21; 1,75) dla
35–37 lat, 1,89 (95% CI: 1,56; 2,29) w wieku 38–
40 lat, 2,62 (95% CI: 1,94–3,53) w wieku 41–42 lat oraz 3,80
(95% CI: 2,52; 5,72) dla kobiet w wieku >42 lat. Współczynnik aOR dla poronienia klinicznego w przypadku zastosowania PGT-A w porównaniu z brakiem PGT-A wyniósł 0,95 (95% CI: 0,74; 1,21) dla kobiet w wieku <35 lat, 0,85 (95% CI: 0,65; 1,11)
dla kobiet w wieku 35–37 lat, 0,81 (95% CI: 0,60; 1,08) dla kobiet w wieku 38–40 lat, 0,86 (95% CI: 0,58; 1,27) w grupie wiekowej 41–42 lata oraz 0,58 (95% CI: 0,32; 1,07) w grupie wiekowej >42 lat. Badanie to ma kilka ograniczeń, w tym retrospektywny charakter badania oraz fakt, że grupę kontrolną stanowiły pacjentki poddane IVF bez PGT-A, co w konsekwencji może powodować przesunięcie w kierunku pacjentek o gorszym rokowaniu z współistniejącą niepłodnością (143). W metaanalizie z 2025 r., obejmującej badania retrospektywne i obserwacyjne porównujące IVF bez PGT-A z IVF z PGT-A,

stwierdzono statystyczną poprawę liczby żywych urodzeń na transfer w przypadku PGT-A, podobną do tej obserwowanej w ogólnej populacji pacjentek poddanych IVF (144). Analiza ta jest jednak równie problematyczna jak wcześniejsze badania, ponieważ nie uwzględniono w niej analizy zgodnej z protokołem (intention-to-treat) w odniesieniu do pobrania komórek jajowych, kosztów ani czasu do zajścia w ciążę, nie uwzględniono również cykli, w których nie było zarodków dostępnych do transferu (ET), a ponadto grupa kontrolna (transfer zarodków bez PGT-A) budzi wątpliwości, ponieważ IVF nie jest uznaną metodą leczenia nawracających poronień (RPL). Chociaż niektóre badania obserwacyjne wskazują na zmniejszenie liczby poronień, poronienia nadal występują w 10–20% ciąż po zastosowaniu PGT-A (143, 144). W obu badaniach, a także w opinii Komitetu Praktyki ASRM dotyczącej stosowania PGT-A, stwierdzono, że przed sformułowaniem ostatecznych zaleceń konieczne jest przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych badań klinicznych porównujących wyniki IVF z PGT-A z wynikami EM (143–145).

Podsumowanie

- *Ogólnie rzecz biorąc, nie wykazano, aby PGT-A znacząco zmniejszała liczbę poronień lub zwiększała liczbę urodzeń żywych w porównaniu z EM w przypadku RPL. U kobiet powyżej 40. roku życia, u których potwierdzono poronienie spowodowane aneuploidią, uzasadnione jest omówienie możliwości zastosowania PGT-A w ramach modelu wspólnego podejmowania decyzji w celu zmniejszenia liczby poronień spowodowanych aneuploidią. Należy jednak poinformować pacjentki, że nie wykazano, aby PGT-A skracała czas do pomyślnej ciąży lub zwiększała wskaźnik urodzeń żywych (LBR) w porównaniu z EM. Konieczne są prospektywne badania kliniczne z udziałem pacjentek z RPL.*

BADANIA W KIERUNKU TROMBOPHILII

U kobiet z dziedziczną trombofilią ciąża może nasilać fizjologicznie wywołany stan nadkrzepliwości, a tym samym zwiększać ryzyko zdarzeń zakrzepowych. Potencjalna rola dziedzicznych trombofilii w RPL wzbudziła duże zainteresowanie badawcze, a związek między nimi został udokumentowany w kilku metaanalizach. W najnowszym przeglądzie systematycznym dotyczącym częstości występowania trombofilii u kobiet z RPL stwierdzono, że jest ona taka sama jak w populacji ogólnej (146). Zalecenia dotyczące badań mają na celu identyfikację kobiet z RPL, które mogłyby odnieść korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w celu zapobiegania nawracającym VTE w ciąży, zgodnie z aktualnymi wytycznymi hematologicznymi.

Stosowanie empirycznej terapii trombolitycznej

Patogeneza niewyjaśnionych nawracających poronień (RPL) i nawracających poronień spowodowanych zespołem antyfosfolipidowym (APS) wykazuje potencjalne podobieństwa (147). Na podstawie tych podobieństw pacjentkom z niewyjaśnionymi nawracającymi poronieniami często przepisuje się leki trombolityczne, takie jak LMWH i/lub aspiryna. W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo (ALIFE) stwierdzono, że ani LMWH w połączeniu z aspiryną, ani sama aspiryna w porównaniu z placebo nie poprawiły wskaźnika LBR u pacjentek z niewyjaśnionymi nawracającymi poronieniami (148). W jednym z badań oceniono trzy różne schematy leczenia trombolitycznego (LMWH w połączeniu z aspiryną, sama LMWH, sama aspiryna) u kobiet z RPL. Wśród pacjentek, u których wyniki badań przesiewowych w kierunku trombofilii były ujemne, wszystkie trzy schematy leczenia okazały się równie skuteczne pod względem porównania wskaźnika LBR

z odsetkiem poronień (149). W metaanalizie porównano skuteczność heparyny w połączeniu z aspiryną z samą aspiryną u pacjentek z niewyjaśnionymi nawracającymi poronieniami. Cztery z ośmiu badań uwzględnionych w metaanalizie obejmowały pacjentki z trombofilią. Badanie to wykazało, że heparyna w połączeniu z aspiryną w porównaniu z samą aspiryną zwiększała wskaźnik LBR u pacjentek z niewyjaśnionymi nawracającymi poronieniami, jeśli liczba poronień wynosiła trzy lub więcej, ale nie po dwóch poronieniach (150). W niedawnym, międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu kontrolowanym oceniano profilaktyczne stosowanie LMWH u kobiet z dziedziczną trombofilią i nawracającymi poronieniami
(151). Wyniki były podobne w grupie kobiet leczonych i nieleczonych, przy wskaźnikach urodzeń żywych (LBR) wynoszących odpowiednio 72% (116/162) i 71% (112/158). Przeprowadzona w 2022 r. metaanaliza siedmiu randomizowanych badań kontrolowanych z udziałem kobiet z niewyjaśnionymi nawracającymi poronieniami (RPL) nie wykazała żadnych korzyści wynikających ze stosowania LMWH lub LMWH w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w odniesieniu do ryzyka poronienia, urodzenia żywego dziecka lub stanu przedrzucawkowego (152).

Podsumowanie

- *Nie zaleca się rutynowego badania na obecność trombofilii u kobiet z RPL. Nie zaleca się stosowania leków przeciwzakrzepowych w leczeniu RPL w przypadku trombofilii dziedzicznej lub RPL o niewyjaśnionej przyczynie, w oparciu o dowody wysokiej jakości wskazujące na brak korzyści w zakresie wskaźnika LBR lub częstości poronień.*

OCENA REZERWY JAJNIKOWEJ

Badania rezerwy jajnikowej nie są rutynowo zalecane w ocenie kobiet z RPL. Istnieją jednak pewne dowody sugerujące potencjalnie wyższe ryzyko poronienia i RPL wśród młodszych kobiet z obniżoną rezerwą jajnikową (153–157). Badania te są ograniczone przez małą liczbę uczestniczek, niejednorodność populacji pacjentek, różnice w definicjach zmniejszonej rezerwy jajnikowej oraz różnorodność testów stosowanych do postawienia diagnozy, co łącznie ogranicza możliwość agregacji danych i wyciągnięcia miarodajnych wniosków (153–157). Dwa duże, prospektywne badania analizujące związek między poziomem hormonu anty-Müllera (AMH) a poronieniem dały sprzeczne wyniki (158, 159). Konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia związku między badaniem rezerwy jajnikowej, jakością komórek jajowych, czynnością jajników a poronieniem, zanim będzie można zaproponować konkretne metody leczenia.

Podsumowanie

- *ASRM nie zaleca rutynowego badania rezerwy jajnikowej w ramach oceny RPL, ponieważ związek między RPL a rezerwą jajnikową jest niejasny i nie istnieją skuteczne interwencje terapeutyczne.*

BADANIA IMMUNOLOGICZNE I LECZENIE

Rola zmienionego środowiska immunologicznego jako przyczyny niewyjaśnionych powtarzających się poronień (RPL) znajduje potwierdzenie w badaniach korelacyjnych oraz modelach zwierzęcych wykazujących niepowodzenia implantacji i poronienia związane z dysfunkcją immunologiczną. Badania kliniczne potwierdzające znaczenie badań immunologicznych były

znacznie ograniczone przez projekt badań, a konkretnie małą liczbę pacjentek, brak standaryzowanych badań immunologicznych oraz słabą powtarzalność wyników.

Badania kliniczne oceniające terapie immunologiczne również borykały się z problemami związanymi ze słabym projektem badań (tj. ograniczoną liczbą randomizowanych badań kontrolowanych) oraz niespecyficznymi terapiami immunomodulującymi bez jasno określonych punktów końcowych leczenia. Biorąc pod uwagę ogromne zainteresowanie badaniami immunologicznymi i leczeniem ze strony pacjentów oraz immunologów zajmujących się rozrodczością, musimy kontynuować badania nad testami immunologicznymi i leczeniem w podgrupach pacjentek z RPL, które najprawdopodobniej odniosą korzyści (tj. tych z nawracającymi poronieniami płodów euploidalnych), w ramach protokołów badawczych, zanim będzie można sformułować zalecenia.

Podsumowanie

- *ASRM nie zaleca rutynowego wykonywania badań immunologicznych ani stosowania terapii immunologicznych w ramach oceny RPL.*

OCENA I OPIEKA PRZED CIĄŻĄ

W ramach kompleksowego poradnictwa przedkoncepcyjnego należy dążyć do optymalizacji stanu zdrowia matki, chorób autoimmunologicznych i przyjmowanych leków u wszystkich kobiet przed ciążą (160).

Wszystkie kobiety planujące ciążę, niezależnie od historii płodności lub poronień, powinny otrzymać porady dotyczące zmian na rzecz zdrowego stylu życia, prenatalnego suplementowania kwasu foliowego oraz unikania narażenia na substancje toksyczne w okresie okołokoncepcyjnym. Palenie tytoniu i bierne palenie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem sporadycznych poronień (161, 162). Zaleca się rzucenie palenia i ograniczenie narażenia na bierne palenie (19, 163). Rola alkoholu i kofeiny jest mniej jasna, a wyniki badań są niejednoznaczne. Jednak może występować interakcja lub zależność dawka-odpowiedź w przypadku tych powszechnych czynników narażenia. Spożycie alkoholu (>3 drinki tygodniowo) oraz kofeiny (>99 mg/dzień) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronienia lub poronień nawracających (164–166). Wpływ zaprzestania spożywania kofeiny nie został oceniony w żadnym badaniu. Niska lub umiarkowana aktywność fizyczna nie wiąże się z poronieniem. Dane dotyczące ćwiczeń o wysokiej intensywności oraz czynności zawodowych są mniej jednoznaczne i w niektórych badaniach wiązano je z poronieniem (167). Stwierdzono również, że otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka poronienia u pacjentek z nawracającymi poronieniami, a także wiąże się z poronieniami płodów euploidalnych w cyklach IVF-FET (168, 169); jednak w żadnym badaniu nie oceniono wpływu utraty masy ciała na częstość poronień w tej populacji.

Podsumowanie

- *Chociaż dane dotyczące wpływu zmian stylu życia na ryzyko poronienia są ograniczone, biorąc pod uwagę znane ryzyko związane z niektórymi czynnikami narażenia w ciąży oraz ich potencjalny wpływ na ryzyko poronienia, narażenie na te czynniki powinno być ograniczane w miarę możliwości jeszcze przed poczęciem. Zdecydowanie zaleca się rzucenie palenia.*

CZYNNIKI PSYCHOLOGICZNE I WSPARCIE

Od dawna uznaje się, że kobiety doświadczające nawracających poronień (RPL) narażone są na poważne następstwa psychologiczne, w tym zwiększone ryzyko depresji, lęku, stresu pourazowego, poczucia winy i gniewu, przy czym częstość występowania depresji jest około pięciokrotnie wyższa u kobiet dotkniętych RPL (170–172). Chociaż większość danych psychologicznych dotyczących RPL skupia się na doświadczeniach partnerki, prowadzone są coraz częstsze badania nad wpływem RPL na partnera. W badaniu przekrojowym przeprowadzonym wśród par doświadczających RPL badacze wykazali, że choć kobiety są bardziej narażone na depresję i lęk, partnerzy kobiet z RPL również są narażeni na znaczne ryzyko wystąpienia tych objawów, a zarówno mężczyźni, jak i kobiety zgłaszali ograniczone wsparcie społeczne (172). Jest oczywiste, że poronienie powoduje ogromne obciążenie psychiczne dla dotkniętej nim pary jako całości. Niestety, istnieje niewiele danych dotyczących doświadczeń związanych z poronieniem w grupach niedostatecznie reprezentowanych, takich jak mniejszości rasowe, etniczne i seksualne; konieczne są badania mające na celu wypełnienie tych luk w wiedzy. Pracownicy służby zdrowia powinni uznać doświadczenia danej osoby, wdrożyć badania przesiewowe pod kątem zaburzeń nastroju oraz zapewnić wsparcie społeczne kobietom i ich partnerom, a także skierować wszystkich pacjentów doświadczających poronienia do specjalistów ds. zdrowia psychicznego w celu uzyskania wsparcia w formie poradnictwa, jednocześnie nie obarczając pacjentów winą i przypominając im, że najczęstszą przyczyną poronienia jest genetycznie nieprawidłowy zarodek.

Kilka badań, w tym metaanaliza opublikowana w 2017 r., wykazało dodatnią korelację między stresem matki a poronieniem (173). W dwóch badaniach nierandomizowanych oceniano wpływ opieki wspierającej na kolejną ciążę (11, 174). Kohortę 158 par, które doświadczyły trzech lub więcej kolejnych poronień o niewyjaśnionej przyczynie, podzielono na dwie grupy: jedna z nich otrzymywała rutynową opiekę położniczą podczas kolejnej ciąży (n = 42), a druga dodatkowo otrzymywała troskliwą opiekę (TLC) (n = 116). Opiekę TLC zdefiniowano jako wsparcie psychologiczne połączone z cotygodniowymi badaniami lekarskimi i ultrasonograficznymi, a także zaleceniami dotyczącymi unikania ciężkiej pracy, podróży i aktywności seksualnej. Różnica w odsetku urodzeń żywych była znacząca: 36% w grupie kontrolnej i 85% w grupie TLC.

Podsumowanie

- *Pary doświadczające powtarzających się poronień (RPL) są narażone na następstwa psychiczne. Wsparcie psychologiczne stanowi istotny element opieki po poronieniu i powinno być oferowane wszystkim parom, które doświadczyły poronienia i planują kolejną ciążę.*

PODSUMOWANIE

Poniższe stwierdzenia dotyczą konkretnych aspektów badań i leczenia par lub osób z RPL:

- ASRM definiuje nawracające poronienia (RPL) jako samoistną utratę dwóch lub więcej ciąż, z wyłączeniem potwierdzonych ciąż molowych lub pozamacicznych. Wystarczające jest potwierdzenie ciąży na podstawie stężenia HCG w moczu lub krwi.
- ASRM zaleca, w miarę możliwości, przeprowadzenie analizy chromosomowej tkanki pochodzącej z poronienia jako pierwszy krok w ocenie

pary z RPL. ASRM, podobnie jak ESHRE i ACOG, zaleca stosowanie technologii opartej na macierzy do analizy tkanki pochodzącej z poronienia ze względu na jej liczne zalety techniczne w porównaniu z tradycyjną analizą cytogenetyczną. W przypadku pacjentek, które nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu, należy omówić z nimi w momencie poronienia możliwości pobrania tkanki w domu w celu przeprowadzenia badań.

- Wszystkim kobietom z niewyjaśnionym RPL należy zaproponować ocenę jamy macicy; można ją również rozważyć u pacjentek, u których poronienia były spowodowane aneuploidią, w celu wykrycia nieprawidłowości anatomicznych, które mogłyby prowadzić do poronienia, lub następstw poprzednich poronień, takich jak zrosty i zatrzymane tkanki ciążowe. U kobiet z RPL uzasadnione jest zaproponowanie leczenia chirurgicznego przegrody macicznej oraz nabytych wad macicy, w tym polipów endometrium, mięśniaków podśluzówkowych, zatrzymanych tkanek ciążowych i zrostów wewnątrzmacicznych.
- Należy zaproponować badania przesiewowe w kierunku zrównoważonych strukturalnych rearanżacji chromosomów u rodziców, gdy w badaniach dotyczących poronień wykryto niezrównoważoną strukturalną rearanżację chromosomów lub gdy nie są dostępne badania chromosomowe poronień. Konieczne są dodatkowe badania w celu określenia ogólnej skuteczności PGT-SR w kontekście rearanżacji chromosomów u rodziców.
- Zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych u osób spełniających kryteria kliniczne zespołu przeciwciał antyfosfolipidowych. Leczenie powinno obejmować podawanie małych dawek aspiryny przed poczęciem lub rozpoczęcie profilaktycznego podawania heparyny w momencie stwierdzenia klinicznych lub laboratoryjnych oznak ciąży.
- Kobiety z nawracającymi poronieniami (RPL), które doświadczyły poronienia z płodem euploidalnym lub u których nie przeprowadzono badań tkanki poronieniowej, powinny zostać poddane badaniom przesiewowym w kierunku niedoczynności tarczycy poprzez pomiar TSH i poddane leczeniu, jeśli poziom TSH przekracza 4 mIU/L lub górną granicę normy w danym laboratorium. Biorąc pod uwagę wysokiej jakości dane wskazujące na brak korzyści z leczenia kobiet z prawidłową czynnością tarczycy, u których występuje autoimmunizacja tarczycy, nie zalecamy badań przesiewowych w kierunku przeciwciał przeciwko tarczycy.
- Do niedawna dostępne były ograniczone dane pozwalające na sformułowanie najlepszych praktyk, a niektóre dowody sugerowały korzyści płynące z badań przesiewowych i leczenia zapalenia błony śluzowej macicy. Jednak niedawne, wysokiej jakości badanie RCT przedstawione w formie streszczenia wykazało brak korzyści z przepisywania doksycykliny w przypadku przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy u pacjentek z RPL.
- U pacjentek z nawracającymi poronieniami o niewyjaśnionej przyczynie lub z RPL i towarzyszącą niepłodnością można rozważyć wykonanie badania fragmentacji DNA plemników. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia, czy leczenie poprawia wyniki ciąży.
- Biorąc pod uwagę związek niekontrolowanej cukrzycy z powikłaniami ciąży oraz konieczność kontroli glikemii przed poczęciem w celu optymalizacji wyników, ASRM zaleca pomiar HbA1C podczas badań diagnostycznych u kobiet z RPL, jeśli występują czynniki ryzyka. Czynniki ryzyka cukrzycy obejmują nadwagę lub otyłość (tj. wysoki wskaźnik BMI), cukrzycę w rodzinie, wiek powyżej 40 lat, zespół policystycznych jajników (PCOS) oraz cukrzycę ciążową w wywiadzie.
- Chociaż dowody na korzyści w kontekście RPL są pośrednie, uzasadnione jest rozważenie zastosowania metforminy u kobiet z PCOS, u których występuje insulinooporność i poronienie niewyjaśnione innymi przyczynami. Konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia optymalnej populacji pacjentek, dawkowania oraz terminu rozpoczęcia i zakończenia leczenia, zanim będzie można sformułować ostateczne zalecenia.
- Nie zaleca się wykonywania badań stężenia prolaktyny u kobiet z RPL, z wyjątkiem oceny współistniejących objawów klinicznych, takich jak mlekotok lub brak owulacji.
- Konieczne są dodatkowe prospektywne badania kliniczne w celu ustalenia, czy suplementacja progesteronu u kobiet z RPL może poprawić wskaźniki urodzeń żywych. Progesteron dopochwowy można zaproponować we wczesnej ciąży w przypadku krwawienia z pochwy i/lub nawracających, niewyjaśnionych poronień, stosując model wspólnego podejmowania decyzji.
- Ogólnie rzecz biorąc, nie wykazano, aby PGT-A znacząco zmniejszała liczbę poronień lub poprawiała odsetek urodzeń żywych w porównaniu z EM w przypadku RPL. U kobiet powyżej 40. roku życia, u których potwierdzono poronienie spowodowane aneuploidią, uzasadnione jest omówienie PGT-A w ramach modelu wspólnego podejmowania decyzji w celu zmniejszenia liczby poronień spowodowanych aneuploidią. Należy jednak poinformować pacjentki, że nie wykazano, aby PGT-A skracała czas do pomyślnej ciąży lub zwiększała odsetek urodzeń żywych w porównaniu z EM. Konieczne są prospektywne badania kliniczne z udziałem pacjentek z RPL.
- Nie zaleca się rutynowego badania na obecność trombofilii u kobiet z RPL. Nie zaleca się stosowania leków przeciwzakrzepowych w leczeniu RPL w przypadku trombofilii dziedzicznej lub niewyjaśnionego RPL, w oparciu o dowody wysokiej jakości wskazujące na brak korzyści w zakresie odsetka urodzeń żywych lub częstości poronień.
- ASRM nie zaleca rutynowego badania rezerwy jajnikowej w ocenie RPL, ponieważ związek między RPL a rezerwą jajnikową jest niejasny i nie istnieją skuteczne interwencje terapeutyczne.
- ASRM nie zaleca rutynowych badań immunologicznych ani leczenia w ramach oceny RPL.
- Chociaż dane dotyczące wpływu stylu życia na ryzyko poronienia są ograniczone, biorąc pod uwagę znane ryzyko związane z niektórymi czynnikami narażenia w czasie ciąży oraz ich potencjalny wpływ na ryzyko poronienia, narażenie na te czynniki powinno być ograniczane w miarę możliwości jeszcze przed poczęciem. Zdecydowanie zaleca się rzucenie palenia.
- Pary dotknięte RPL są narażone na następstwa psychiczne. Wsparcie psychologiczne stanowi istotną część opieki nad kobietami po poronieniu i powinno być oferowane wszystkim parom, które doświadczyły poronienia i planują przyszłą ciążę.

WNIOSKI

Powtarzające się poronienia (RPL) rozpoznaje się u kobiety, u której doszło do utraty co najmniej dwóch ciąż domniemanych wewnątrzmacicznych przed ukończeniem 22 tygodnia ciąży. Przedstawiono algorytm, który stanowi wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego w oparciu o status chromosomowy drugiego poronienia, pozostawiając jednocześnie lekarzowi swobodę oceny w przypadku większej liczby poronień lub poronień, których badania nie zostały przeprowadzone.

W niniejszej zaktualizowanej opinii komitetu przedstawiono etiologię i metody leczenia RPL w kontekście najnowszych osiągnięć badawczych w tej dziedzinie. Jednym z największych wyzwań w leczeniu pacjentek z niewyjaśnionymi nawracającymi poronieniami jest wysoki odsetek przypadków, w których przyczyna pozostaje niewyjaśniona, jeśli nie przeprowadza się badań chromosomowych poronionego płodu, co może skłaniać pacjentki do domagania się niesprawdzonych badań diagnostycznych i terapii. Chociaż ASRM popiera wspólne podejmowanie decyzji, poradnictwo dla pacjentek z tym wieloczynnikowym zaburzeniem powinno opierać się na podejściu opartym na dowodach naukowych w sprzyjającym środowisku, aby zminimalizować ryzyko stosowania niesprawdzonych metod leczenia. Należy omówić opcję biernego postępowania jako realną alternatywę, ponieważ wskaźnik powodzenia wynosi 50–80% u większości pacjentek z niewyjaśnionymi nawracającymi poronieniami (11, 174). Jako naukowcy i lekarze musimy nieustannie pracować nad znalezieniem odpowiedzi dla pacjentów oraz skutecznych metod leczenia, a także krytycznie oceniać pojawiającą się literaturę naukową. Konieczne są dalsze badania w kilku obszarach, takich jak genetyczna i immunologiczna predyspozycja do poronienia, czynniki związane z endometrium oraz terapie łagodzące psychologiczny wpływ poronienia na rodziny. W przypadku niewyjaśnionego RPL sugeruje się empiryczne stosowanie innych metod leczenia. Jednak badania nie wykazały korzyści dla pacjentek z RPL w przypadku rutynowego stosowania małych dawek aspiryny, enoksaparyny, glikokortykoidów, heparyny, skrobania endometrium, czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), terapii intralipidowej, rutynowego stosowania progesteronu dopochwowego, w przypadkach przyczyn alloimmunologicznych, leczenia immunoglobuliną dożylną (IVIG) ani terapii immunizacyjnej limfocytami. Obecnie nie zaleca się stosowania empirycznej terapii trombolitycznej w przypadku niewyjaśnionych powtarzających się poronień (RPL).

Podziękowania

Niniejszy raport został opracowany pod kierownictwem Komitetu Praktyki Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej (ASRM) jako usługa dla jego członków i innych praktykujących klinicystów. Chociaż dokument ten odzwierciedla właściwe postępowanie w przypadku problemu napotykanego w praktyce medycyny reprodukcyjnej, nie ma on na celu bycia jedynym zatwierdzonym standardem postępowania ani narzucania wyłącznego schematu leczenia. Inne plany postępowania mogą być odpowiednie, biorąc pod uwagę potrzeby konkretnej pacjentki, dostępne zasoby oraz ograniczenia instytucjonalne lub związane z praktyką kliniczną. Komitet Praktyki oraz Zarząd ASRM zatwierdziły niniejszy raport. Niniejszy dokument został zrecenzowany przez członków ASRM, a ich uwagi zostały uwzględnione podczas przygotowywania ostatecznej wersji dokumentu. W opracowaniu niniejszego dokumentu uczestniczyli następujący członkowie Komitetu Praktyki ASRM: dr Clarisa Gracia, M.S.C.E.; dr Paula Amato; Jake Anderson; dr Rebecca Flyckt; dr Karl Hansen, Ph.D.; dr Micah Hill, D.O.; dr Tarun Jain; dr Sangita Jindal; dr Suleena Kalra, M.S.C.E.; dr Bruce Pier; dr Denny Sakkas; dr Anne Steiner, M.P.H.; dr Cigdem Tanrikut; dr Belinda Yauger; Torie C. Plowden, dr med., magister zdrowia publicznego; Ryan Smith, dr med.; Mark Trolice, dr med., magister zarządzania; Suneeta Senapati, dr med.; dr Robert Brannigan; dr Amy Sparks, H.C.L.D.; dr Elizabeth Ginsburg; dr Jared Robins; dr Chevis N Shannon, dr nauk filozoficznych, MBA, magister zdrowia publicznego; oraz Madeline Brooks, MBA, magister zdrowia publicznego. Komisja ds. Praktyki wyraża wdzięczność za szczególny wkład dr Ruth B. Lathi; dr Erin Masaba; dr May-Tal Sauerbrun-Cutler; dr Irene Souter; dr Quinton S. Katler, M.S.; Michaela Struga, doktora medycyny osteopatycznej (D.O.), doktora nauk (Ph.D.); Dany McQueen, dr med.; oraz Richarda Reindollara, dr med., w przygotowaniu niniejszego dokumentu. Wszyscy członkowie Komitetu ujawnili powiązania handlowe i finansowe z producentami lub dystrybutorami towarów lub usług wykorzystywanych w leczeniu pacjentów. Członkowie Komitetu, u których stwierdzono konflikt interesów na podstawie ujawnionych powiązań, nie brali udziału w dyskusji ani w opracowywaniu dokumentu.

BIBLIOGRAFIA

1. Kolte AM, Van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M i in. Niewidoczne poronienia mają znaczenie prognostyczne w przypadku niewyjaśnionych nawracających poronień. Hum Reprod 2014;29:931–7.
2. Rodgers SK, Horrow MM, Doubilet PM, Frates MC, Kennedy A, Andreotti R i in. Słownik terminów dotyczących USG w pierwszym trymestrze ciąży: zalecenia konferencji konsensusowej Towarzystwa Radiologów Ultrasonografii. Radiology 2024;312:e240122.
3. Rodgers SK, Horrow MM, Doubilet PM, Frates MC, Kennedy A, Andreotti R i in. Słownik terminów dotyczących badań ultrasonograficznych w pierwszym trymestrze ciąży: zalecenia z konferencji konsensusowej Towarzystwa Radiologów Ultrasonografii. Am J Obstet Gynecol 2025;232:1–16.
4. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R i in. Międzynarodowy słownik terminów dotyczących niepłodności i opieki w zakresie płodności, 2017. Fertil Steril 2017;108:393–406.
5. Postępowanie w przypadku porodu martwego: konsensus nr 10 dotyczący opieki położniczej. Obstet Gynecol 2020;135:e110–32.
6. Światowa Organizacja Zdrowia. Poprawa zdrowia i przeżywalności matek i noworodków oraz ograniczenie liczby martwych urodzeń – Raport z postępów 2023. Dostępne pod adresem: https://www.who.int/publications/i/item/9789240073678 . Dostęp: 3 marca 2026 r.
7. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J i in. Badanie cytogenetyczne 1000 przypadków samoistnych poronień. Ann Hum Genet 1980; 44:151–78.
8. Milunsky A, Milunsky JM, red. Zaburzenia genetyczne a płód: diagnostyka, profilaktyka i leczenie. Wyd. 6. Baltimore, MD: Wiley; 2010: 194–200.
9. Westergaard D, Nielsen AP, Mortensen LH, Nielsen HS, Brunak S. Analiza fenotypowa krótko- i długoterminowej częstości występowania chorób po nawracających poronieniach z wykorzystaniem danych z okresu 39 lat. J Am Heart Assoc 2020;9:e015069.
10. Egerup P, Kolte AM, Larsen EC, Krog M, Nielsen HS, Christiansen OB. Powtarzające się poronienia: jaki jest wpływ poronień następujących po sobie w porównaniu z poronieniami nie następującymi po sobie? Hum Reprod 2016;31:2428–34.
11. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. Badanie podłużne wyników ciąż po idiopatycznych nawracających poronieniach. Hum Reprod 1999;14:2868–71.
12. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Nieprawidłowy kariotyp zarodka jest najczęstszą przyczyną nawracających poronień. Hum Reprod 2012;27:2297–303.
13. Bernardi LA, Plunkett BA, Stephenson MD. Czy badania chromosomowe w przypadku drugiego poronienia pozwalają na oszczędność kosztów? Analiza decyzyjna dotycząca selektywnej i powszechnej oceny nawracających poronień. Fertil Steril 2012;98:156–61.
14. Brezina PR, Kutteh WH. Klasyczne i najnowocześniejsze strategie postępowania w przypadku wczesnych poronień. Obstet Gynecol Clin North Am 2014;41:1–18.
15. Popescu F, Jaslow CR, Kutteh WH. Ocena nawracających poronień w połączeniu z mikromacierzą 24 chromosomów pobranych z tkanki poronionej pozwala ustalić prawdopodobną lub definitywną przyczynę utraty ciąży u ponad 90% pacjentek. Hum Reprod 2018;33:579–87.
16. Murugappan G, Leonard SA, Newman H, Shahine L, Lathi RB. Kariotyp pierwszego poronienia klinicznego a rokowanie dotyczące wyniku kolejnej ciąży. Reprod Biomed Online 2021;42:1196–202.

17. Komisja Praktyki Klinicznej Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej. Ocena i leczenie nawracających poronień: opinia komisji. Fertil Steril 2012;98:1103–11.
18. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S i in. Wytyczne ESHRE: nawracające poronienia. Hum Reprod Open 2018; 2018:hoy004.
19. Królewskie Kolegium Położników i Ginekologów. Badania i leczenie par z nawracającymi poronieniami w pierwszym i drugim trymestrze ciąży. Londyn, Wielka Brytania: RCOG; 2011.
20. Komitet ds. Biuletynów Praktyki Klinicznej Amerykańskiego Kolegium Położników i Ginekologów — Ginekologia. Biuletyn praktyki klinicznej ACOG nr 200: wczesne poronienia. Obstet Gynecol 2018;132:e197–207.
21. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Analiza cytogenetyczna poronień u par z nawracającymi poronieniami: badanie typu przypadek-kontrola. Hum Reprod 2002;17:446–51.
22. Kutteh WH, Papas RS, Maisenbacher MK, Dahdouh EM. Rola analizy genetycznej produktów poczęcia oraz diagnostyki genetycznej przed implantacją (PGT) w postępowaniu w przypadku wczesnej utraty ciąży. Reprod Biomed Online 2024;49:103738.
23. Mcnally L, Huynh D, Keller J, Dikan J, Rabinowitz M, Lathi RB. Doświadczenia pacjentek związane z kariotypowaniem po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży: badanie ogólnokrajowe. J Reprod Med 2016;61:128–32.
24. Foyouzi N, Cedars MI, Huddleston HG. Opłacalność oceny cytogenetycznej produktów poczęcia u pacjentki po drugiej utracie ciąży. Fertil Steril 2012;98:151–5.
25. Siegel M, Amato P, Lee D, Wu D, Krieg S. Pobieranie produktów poczęcia w domu: czy można przeprowadzić analizę chromosomową? J Gynecol Obstet Hum Reprod 2021;50:101810.
26. Kaser DMD. Stan badań przesiewowych w przypadku nawracających poronień. Obstet Gynecol Clin North Am 2018;45:143–54.
27. Lomax B, Tang S, Separovic E, Phillips D, Hillard E, Thomson T i in. Hybrydyzacja genomowa porównawcza w połączeniu z cytometrią przepływową poprawia wyniki analizy cytogenetycznej poronień samoistnych. Am J Hum Genet 2000;66:1516–21.
28. Robberecht C, Schuddinck V, Fryns J-P, Vermeesch JR. Diagnozowanie poronień za pomocą kariotypowania molekularnego: zalety i pułapki. Genet Med 2009; 11:646–54.
29. Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, Commander S, Travis MK, Doherty C i in. Kompleksowa analiza genetyczna poronień z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomowych: wyniki, korzyści i wyzwania. Genet Med 2017;19:83–9.
30. Shah MS, Cinnioglu C, Maisenbacher M, Comstock I, Kort J, Lathi RB. Porównanie metod cytogenetycznych i kariotypowania molekularnego w badaniach chromosomowych próbek pochodzących z poronień. Fertil Steril 2017;107:1028–33.
31. Van Den Berg MM, Van Maarle MC, Van Wely M, Goddijn M. Genetyka wczesnych poronień. Biochim Biophys Acta 2012;1822:1951–9.
32. Shearer BM, Thorland EC, Carlson AW, Jalal SM, Ketterling RP. Badanie metodą refleksyjnej fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ w przypadku niepowodzeń w hodowli produktów poczęcia: analiza retrospektywna 5555 próbek, w przypadku których podjęto próbę zastosowania metod cytogenetyki konwencjonalnej oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ. Genet Med 2011;13:545–52.
33. Kudesia R, Li M, Smith J, Patel A, Williams Z. Kariotypowanie ratunkowe: seria przypadków oceny archiwalnej tkanki płodowej metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej opartej na mikromacierzach. Reprod Biol Endocrinol 2014;12:19, 9.
34. Mathur N, Triplett L, Stephenson MD. Badania chromosomowe w przypadku poronienia: przydatność porównawczej hybrydyzacji genomowej z analizą mikrosatelitarową w zachowanej tkance poronieniowej. Fertil Steril 2014;101: 1349–52.
35. Lathi RB, Gustin SL, Keller J, Maisenbacher MK, Sigurjonsson S, Tao R i in. Wiarygodność wyników 46,XX w próbkach pochodzących z poronień: przegląd 1 222 próbek z poronień w pierwszym trymestrze ciąży. Fertil Steril 2014;101:178–82.
36. Murugappan G, Gustin S, Lathi RB. Oddzielenie tkanki pochodzącej z poronienia od błony śluzowej macicy matki w celu przeprowadzenia analizy chromosomowej. Fertil Steril 2014;102:e9–10.
37. Tamura Y, Santo M, Araki Y, Matsubayashi H, Takaya Y, Kitaya K i in. Analiza liczby kopii chromosomów produktów poczęcia za pomocą konwencjonalnego kariotypowania i sekwencjonowania nowej generacji. Reprod Med Biol 2021;20:71–5.
38. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. Częstość występowania wrodzonych anomalii macicy w populacjach wybranych

i z grup wysokiego ryzyka: przegląd systematyczny. Hum Reprod Update 2011;17:761–71.
39. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Częstość występowania i diagnostyka wrodzonych anomalii macicy u kobiet z zaburzeniami płodności: krytyczna ocena. Hum Reprod Update 2008;14:415–29.
40. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Kliniczne implikacje wrodzonych anomalii macicy: metaanaliza badań porównawczych. Reprod Biomed Online 2014;29: 665–83.
41. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D i in. Konsensus z Salonik ESHRE/ESGE w sprawie diagnostyki anomalii narządów płciowych u kobiet. Gynecol Surg 2016;13:1–16.
42. Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, Lindheim SR, Petrozza JC, Rackow BW i in. Klasyfikacja anomalii müllerowskich ASRM z 2021 r. Fertil Steril 2021;116: 1238–52.
43. Ludwin A, Ludwin I, Banas T, Knafel A, Miedzyblocki M, Basta A. Dokładność diagnostyczna sonohisterografii, histerosalpingografii i histeroskopii diagnostycznej w rozpoznawaniu macicy łukowatej, przegrodowej i dwurożnej. J Obstet Gynaecol Res 2011;37:178–86.
44. Muñoz E, Fernández I, Pellicer N, Mariani G, Pellicer A, Garrido N. Wyniki reprodukcyjne Wyniki reprodukcyjne po dawstwie oocytów u pacjentek z anomaliami macicy müllerowskiej. Fertil Steril 2023;120:850–9.
45. Gundabattula SR, Joseph E, Marakani LR, Dasari S, Nirmalan PK. Wyniki reprodukcyjne po resekcji przegrody macicznej. J Obstet Gynaecol 2014;34:235–7.
46. Pang LH, Li MJ, Li M, Xu H, Wei ZL. Nie każda macica z przegrodą wymaga korekcji chirurgicznej w celu zmniejszenia ryzyka niepowodzeń reprodukcyjnych. Int J Gynaecol Obstet 2011;115:260–3.
47. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Mięśniaki macicy a bezpłodność: zaktualizowany przegląd systematyczny dowodów naukowych. Fertil Steril 2009;91:1215–23.
48. Sugiura-Ogasawara M, Lin BL, Aoki K, Maruyama T, Nakatsuka M, Ozawa N i in. Czy zabieg chirurgiczny poprawia wskaźniki urodzeń żywych u pacjentek z nawracającymi poronieniami spowodowanymi anomaliami macicy? J Obstet Gynaecol 2015; 35:155–8.
49. Carrera M, Pérez Millan F, Alcázar JL, Alonso L, Caballero M, Carugno J, i in. Wpływ metroplastyki histeroskopowej na wyniki reprodukcyjne u kobiet z macicą przegrodową: przegląd systematyczny i metaanaliza. J Minim Invasive Gynecol 2022;29:465–75.
50. Rikken JFW, Verhorstert KWJ, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Kuchenbecker WKH i in. Resekcja przegrody u kobiet z macicą przegrodową: badanie kohortowe. Hum Reprod 2020;35:1578–88.
51. Whelan A, Burks C, Stephenson MD. Wyniki ciąż u kobiet z historią nawracających wczesnych poronień i macicą przegrodową, z histeroskopową metroplastyką i bez niej. Obstet Gynecol 2020; 136:417–9.
52. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW i in. Resekcja przegrody macicznej a postawa wyczekująca u kobiet z macicą przegrodową: międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kontrolowane. Hum Reprod 2021;36:1260–7.
53. Komisja Praktyki Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej. Diagnoza i leczenie przegrody macicy oparte na dowodach naukowych: wytyczne. Fertil Steril 2024;122:251–65.
54. Carbonnel M, Pirtea P, De Ziegler D, Ayoubi JM. Czynniki maciczne w nawracających poronieniach. Fertil Steril 2021;115:538–45.
55. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC. Częstość występowania i wpływ mięśniaków oraz ich leczenia na przebieg ciąży u kobiet z nawracającymi poronieniami. Hum Reprod 2011;26:3274–9.
56. Olive DL, Pritts EA. Mięśniaki macicy a reprodukcja. Semin Reprod Med 2010; 28:218–27.
57. Jansen FW, Vredevoogd CB, Van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Powikłania histeroskopii: prospektywne, wieloośrodkowe badanie. Obstet Gynecol 2000;96:266–70.
58. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Leczenie polipów endometrium: przegląd systematyczny. Acta Obstet Gynecol Scand 2010;89:992–1002.
59. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P i in. Polipy endometrium i ich wpływ na wskaźniki ciążowe

u pacjentek poddanych inseminacji domacicznej: prospektywne, randomizowane badanie. Hum Reprod 2005;20:1632–5.
60. Kuroda K, Yamanaka A, Takamizawa S, Nakao K, Kuribayashi Y, Nakagawa K i in. Częstość występowania i czynniki ryzyka przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy u pacjentek z zaburzeniami wewnątrzmacicznymi po zabiegach histeroskopowych. Fertil Steril 2022;118:568–75.
61. Volodarsky-Perel A, Badeghiesh A, Shrem G, Steiner N, Tulandi T. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej macicy u kobiet płodnych i bezpłodnych, które przeszły polipektomię histeroskopową. J Minim Invasive Gynecol 2020;27:1112–8.
62. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, Opmeer BC, Bro€lmann HA i in. Przegląd systematyczny i metaanaliza zrostów wewnątrzmacicznych po poronieniu: częstość występowania, czynniki ryzyka i długoterminowe wyniki reprodukcyjne. Hum Reprod Update 2014;20:262–78.
63. Choudhary P, Singh V. Histeroskopowa adhezioliza wewnątrzmaciczna prowadząca do pozytywnego wyniku reprodukcyjnego. Gynecol Minim Invasive Ther 2019;8: 192–3.
64. Dong Z, Wang H, Chen H, Jiang H, Yuan J, Yang Z i in. Identyfikacja zrównoważonych rearanżacji chromosomowych, dotychczas nieznanych wśród uczestników projektu 1000 Genomes: implikacje dla interpretacji zmienności strukturalnej w genomach oraz przyszłości cytogenetyki klinicznej. Genet Med 2018;20:697–707.
65. Redin C, Brand H, Collins RL, Mitchell E, Pillalamarri V, Seabra CM i in. Krajobraz genomowy zrównoważonych nieprawidłowości cytogenetycznych związanych z wrodzonymi anomaliami u ludzi. Nat Genet 2017;49:36–45.
66. Dong Z, Yan J, Xu F, Yuan J, Jiang H, Wang H i in. Sekwencjonowanie genomu pozwala zbadać złożoność nieprawidłowości chromosomowych w przypadku nawracających poronień. Am J Hum Genet 2019;105:1102–11.
67. Verdoni A, Hu J, Surti U, Babcock M, Sheehan E, Clemens M i in. Wyniki reprodukcyjne u osób z wzajemnymi translokacjami chromosomowymi. Genet Med 2021;23:1753–60.
68. Behnecke A, Hinderhofer K, Jauch A, Janssen JWG, Moog U. Zespół Silvera-Russella spowodowany matczyną disomią jednoparentalną chromosomu 7 oraz rodzinną translokacją wzajemną t(7;13). Clin Genet 012;82:494–498.
69. Liehr T. Cytogenetyczne uwarunkowania disomii jednoparentalnej (UPD). Mol Cytogenet 2010;3:8.
70. Barber JCK, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Czy wykonanie kariotypowania u par doświadczających nawracających poronień jest warte swojej ceny? Br J Obstet Gynaecol 2010;117:885–8.
71. Franssen MTM, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PMM, Knegt AC, Gerssen-Schoorl KBJ i in. Selektywna analiza chromosomowa u par po dwóch lub więcej poronieniach: badanie kliniczno-kontrolne. Br Med J 2005;331: 137–9.
72. Franssen MTM, Korevaar JC, Van Der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PMM, Goddijn M. Wyniki reprodukcyjne po analizie chromosomowej u par, które doświadczyły dwóch lub więcej poronień: badanie indeksowo-kontrolne [poprawione]. Br Med J 2006;332:759–63.
73. Goddijn M, Joosten JHK, Knegt AC, Van Derveen F, Franssen MTM, Bonsel GJ i in. Znaczenie kliniczne diagnozowania strukturalnych nieprawidłowości chromosomowych u par z powtarzającymi się poronieniami. Hum Reprod 2004; 19:1013–7.
74. Stephenson MD, Sierra S. Wyniki reprodukcyjne w przypadku nawracających poronień związanych z obecnością u jednego z rodziców nosicielstwa strukturalnej rearanżacji chromosomowej. Hum Reprod 2006;21:1076–82.
75. Pundir J, Magdalani L, El-Toukhy T. Wyniki przedimplantacyjnej diagnostyki genetycznej z wykorzystaniem analizy FISH w przypadku nawracających poronień u nosicieli wzajemnych translokacji o niskim ryzyku. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;203:214–9.
76. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K. Niekorzystne rokowania u kobiet z nawracającymi poronieniami, u których występują wzajemne translokacje u matki lub ojca. Fertil Steril 2004;81:367–73.
77. Huang C, Jiang W, Zhu Y, Li H, Lu J, Yan J i in. Wyniki ciąż u nosicielek wzajemnej translokacji z co najmniej dwoma niekorzystnymi przebiegami ciąż w wywiadzie: przed i po przeprowadzeniu przedimplantacyjnych badań genetycznych. J Assist Reprod Genet 2019;36:2325–31.
78. Liu M, Bu Z, Liu Y, Liu J, Dai S. Czy odpowiedź jajników i liczba zarodków nadających się do transferu różnią się u kobiet i partnerek mężczyzn będących nosicielami zrównoważonej translokacji? J Assist Reprod Genet 2022;39:2019–26.
79. Yamazaki A, Kuroda T, Kawasaki N, Kato K, Shimojima Yamamoto K, Iwasa T i in. Badania genetyczne przed implantacją z wykorzystaniem kompleksowej analizy liczby kopii genomowych są korzystne dla nosicieli zrównoważonych translokacji. J Hum Genet 2024;69:41–5.
80. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R i in. Międzynarodowe wspólne stanowisko w sprawie aktualizacji kryteriów klasyfikacji rozpoznanego zespołu antyfosfolipidowego (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295–306.
81. Hamuly€ak EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspiryna lub heparyna, lub obie te substancje w celu poprawy wyników ciąż u kobiet z utrzymującymi się przeciwciałami antyfosfolipidowymi i nawracającymi poronieniami. Cochrane Database Syst Rev 2020;5:Cd012852.
82. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo M-C i in. Kryteria klasyfikacji zespołu antyfosfolipidowego ACR/EULAR z 2023 r. Arthritis Rheumatol 2023;75:1687–702.
83. Biuletyn praktyczny nr 132: zespół antyfosfolipidowy. Obstetrics and gynecology 2012;120:151421.
84. Devreese KMJ, Bertolaccini ML, Branch DW, De Laat B, Erkan D, Favaloro EJ i in. Aktualizacja dotycząca laboratoryjnego wykrywania i interpretacji przeciwciał antyfosfolipidowych w diagnostyce zespołu antyfosfolipidowego: wytyczne Podkomisji ISTH-SSC ds. przeciwciał toczniowych antykoagulantowych/antyfosfolipidowych. J Thromb Haemost 2025;23:731–44.
85. Hamuly€ak EN, Scheres LJJ, Goddijn M, Middeldorp S. Leczenie przeciwzakrzepowe... Terapia zapobiegająca nawracającym poronieniom w zespole antyfosfolipidowym – jakie są dowody? J Thromb Haemost 2021;19:1174–85.
86. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. Zakrzepica żylna, trombofilia, leczenie przeciwzakrzepowe i ciąża: leczenie przeciwzakrzepowe i zapobieganie zakrzepicy, wyd. 9: Wytyczne American College of Chest Physicians dotyczące praktyki klinicznej opartej na dowodach naukowych. Chest 2012;141:e691S–736S.
87. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Jawną i subkliniczną niedoczynność tarczycy jako powikłanie ciąży. Thyroid 2002;12:63–8.
88. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J i in. Niedobór hormonów tarczycy u matki w czasie ciąży a późniejszy rozwój neuropsychologiczny dziecka. N Engl J Med 1999;341:549–55.
89. Van Den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, Van Wely M, Van Der Post JaM, Goddijn M i in. Znaczenie (sub)klinicznych zaburzeń czynności tarczycy i autoimmunizacji tarczycy przed poczęciem oraz we wczesnej ciąży: przegląd systematyczny. Hum Reprod update 2011;17:605–19.
90. Vissenberg R, Van Dijk MM, Fliers E, Van Der Post JaM, Van Wely M, Bloemenkamp KWM i in. Wpływ lewotyroksyny na odsetek żywych urodzeń u kobiet z prawidłową czynnością tarczycy, cierpiących na nawracające poronienia i wykazujących obecność przeciwciał przeciwko TPO (badanie T4-LIFE). Contemp Clin Trials 2015;44:134–8.
91. Komisja Praktyki Klinicznej Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej. Subkliniczna niedoczynność tarczycy w populacji kobiet z niepłodnością: wytyczne. Fertil Steril 2015;104:545–53.
92. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C i in. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycy z 2017 r. dotyczące diagnostyki i postępowania w chorobach tarczycy w okresie ciąży i poporodowym. Thyroid 2017;27:315–89.
93. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subkliniczna niedoczynność tarczycy i autoimmunizacja tarczycy w nawracających poronieniach: przegląd systematyczny i metaanaliza. Fertil Steril 2020;113:587600.e1.
94. Yu M, Long Y, Wang Y, Zhang R, Tao L. Wpływ lewotyroksyny na wyniki ciąży u kobiet z nawracającymi poronieniami, subkliniczną niedoczynnością tarczycy i dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej: przegląd systematyczny i metaanaliza. J Matern Fetal Neonatal Med 2023;36:2233039.
95. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S i in. Lewotyroksyna u kobiet z przeciwciałami przeciwko peroksydazie tarczycowej przed poczęciem. N Engl J Med 2019;380:131625.
96. Van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, Van Der Post JaM, Van Der Hoorn MP, De Weerd S i in. Lewotyroksyna u kobiet z prawidłową czynnością tarczycy i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej, cierpiących na nawracające poronienia (badanie T4LIFE): wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie III fazy. Lancet Diabetes Endocrinol 2022;10:322–9.

97. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y i in. Wpływ lewotyroksyny na poronienia u kobiet z prawidłową czynnością tarczycy i autoimmunizacją tarczycy poddanych zapłodnieniu in vitro i transferowi zarodków: randomizowane badanie kliniczne. J Am Med Assoc 2017;318:2190–8.
98. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U i in. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej macicy wywołane przez pospolite bakterie występuje często u kobiet z nawracającymi poronieniami, co potwierdza poprawa wyników ciążowych po leczeniu antybiotykami. Reprod Sci 2014;21:640–7.
99. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej macicy u kobiet z nawracającymi wczesnymi poronieniami i/lub śmiercią płodu. Fertil Steril 2014;101:1026–30.
100. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Wyniki ciąż u kobiet z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej macicy i nawracającymi poronieniami. Fertil Steril 2015;104:927–31.
101. McQueen DB, Maniar KP, Hutchinson A, Confino R, Bernardi L, Pavone ME. Nowe spojrzenie na przewlekłe zapalenie błony śluzowej macicy: znaczenie zmian w zrębie endometrium. Fertil Steril 2021;116:855–61.
102. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, Ghaffarpasand F, Tavana Z. Znaczenie histeroskopii w diagnostyce przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy u pacjentek z niewyjaśnionymi nawracającymi samoistnymi poronieniami. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;155:217–20.
103. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S i in. Porównanie częstości występowania przewlekłego zapalenia błony śluzowej macicy określonej za pomocą różnych metod diagnostycznych u kobiet z niepłodnością i bez niej. Fertil Steril 2018;109:832–9.
104. Johnston-Macananny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej macicy jest częstym zjawiskiem u kobiet z nawracającymi niepowodzeniami implantacji po zapłodnieniu in vitro. Fertil Steril 2010;93:437–41.
105. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A i in. Przegląd literatury: przewlekłe zapalenie błony śluzowej macicy i jego wpływ na płodność. J Obstet Gynaecol Res 2019;45:951–60.
106. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, De Ziegler D, Ayoubi JM. Przyczyny powtarzających się poronień związane z endometrium: endometrioza, adenomioza i przewlekłe zapalenie błony śluzowej macicy. Fertil Steril 2021;115:546–60.
107. Odendaal J, Black N, Bouliotis G, Guck J, Underwood M, Fisher J i in. Podawanie doksycykliny przed poczęciem u kobiet z nawracającymi poronieniami i przewlekłym zapaleniem błony śluzowej macicy: protokół badania Chronic Endometritis and Recurrent Miscarriage (CERM) – wieloośrodkowego, podwójnie ślepego, kontrolowanego placebo, adaptacyjnego badania z randomizacją z wbudowanym badaniem translacyjnym. Br Med J Open 2023;13:e081470.
108. Quenby S, Odendaal J, Black N, Fishwick K, Thornton J, Makwana K i in. O-023 Podwójnie ślepa, randomizowana, kontrolowana próba kliniczna z zastosowaniem doksycykliny u kobiet z nawracającymi poronieniami i przewlekłym zapaleniem błony śluzowej macicy: badanie CERM. Hum Reprod 2025;40:deaf097.023.
109. Du Fosse NA, Van Der Hoorn MP, Van Lith JMM, Le Cessie S, Lashley E. Zaawansowany wiek ojca wiąże się ze zwiększonym ryzykiem samoistnego poronienia: przegląd systematyczny i metaanaliza. Hum Reprod Update 2020;26:650–69.
110. Kasman AM, Zhang CA, Li S, Lu Y, Lathi RB, Stevenson DK i in. Związek między stanem zdrowia ojca przed poczęciem a poronieniami w Stanach Zjednoczonych: analiza danych dotyczących roszczeń ubezpieczeniowych w USA. Hum Reprod 2021;36:785–93.
111. Marsidi AM, Kipling LM, Kawwass JF, Mehta A. Wpływ wieku ojca na cykle wspomaganego rozrodu i wyniki okołoporodowe. Fertil Steril 2021;116:380–7.
112. Hill JA, Abbott AF, Politch JA. Morfologia plemników a nawracające poronienia. Fertil Steril 1994;61:776–8.
113. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ i in. Diagnoza i leczenie niepłodności u mężczyzn: wytyczne AUA/ASRM, część I. Fertil Steril 2021;115:54–61.
114. Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z i in. Okresowe zanieczyszczenie powietrza wiąże się ze zwiększoną fragmentacją DNA w ludzkich plemnikach bez innych zmian w jakości nasienia. Hum Reprod 2005;20:2776–83.
115. Shamsi MB, Venkatesh S, Kumar R, Gupta NP, Malhotra N, Singh N i in. Poziomy przeciwutleniaczy we krwi i osoczu nasiennym oraz ich wpływ na parametry plemników u mężczyzn z niepłodnością. Indian J Biochem Biophys 2010;47:38–43.
116. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Czynniki związane ze stylem życia a zdrowie reprodukcyjne: jak przejąć kontrolę nad swoją płodnością. Reprod Biol Endocrinol 2013;11:66, 6.
117. Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, Ko E, Ramasamy R, Zini A. Przydatność kliniczna badania fragmentacji DNA plemników: zalecenia praktyczne oparte na scenariuszach klinicznych. Transl Androl Urol 2016;5:935–50.
118. Mcqueen DB, Zhang J, Robins JC. Fragmentacja DNA plemników a nawracające poronienia: przegląd systematyczny i metaanaliza. Fertil Steril 2019;112:54–60.e3.
119. Tan J, Taskin O, Albert A, Bedaiwy MA. Związek między fragmentacją DNA plemników a idiopatycznymi nawracającymi poronieniami: przegląd systematyczny i metaanaliza. Reprod Biomed Online 2019;38:951–60.
120. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S i in. Wpływ fragmentacji DNA plemników na częstość poronień: przegląd systematyczny i metaanaliza. Hum Reprod 2012;27:2908–17.
121. West R, Coomarasamy A, Frew L, Hutton R, Kirkman-Brown J, Lawlor M i in. Selekcja plemników z wykorzystaniem kwasu hialuronowego poprawiła wyniki w zakresie urodzeń żywych wśród starszych par i była powiązana z jakością DNA plemników, co mogło mieć wpływ na wszystkie wyniki leczenia. Hum Reprod 2022;37:1106–25.
122. Rios JS, Coward RM, Hansen KR, Barnhart KT, Cedars MI, Legro RS i in. Fragmentacja kwasu dezoksyrybonukleinowego plemników: czynniki prognostyczne, wyniki leczenia niepłodności i metody badawcze u niepłodnych mężczyzn. F S Rep 2021;2:282–8.
123. Shapiro AJ, Holden EC, Mcgovern PG, Alderson D, Morelli SS. Porównanie 2-godzinnego doustnego testu tolerancji glukozy i stężenia hemoglobiny A1C w rozpoznawaniu stanu przedcukrzycowego u kobiet z niepłodnością i nawracającymi poronieniami. Clin Med Insights Reprod Health 2019;13:1179558119831280.
124. Boots CE, Stephenson MD. Czy otyłość zwiększa częstość poronień w przypadku poczęcia spontanicznego: przegląd systematyczny. Fertil Steril 2011;96:S284.
125. Landres IV, Milki AA, Lathi RB. Kariotyp poronień w zależności od masy ciała matki. Hum Reprod 2010;25:1123–6.
126. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Zespół policystycznych jajników a nawracające poronienia — ponowna ocena. Hum Reprod 2000;15:612–5.
127. Fedorcsák P, Storeng R, Dale PO, Tanbo TOM, Åbyholm T. Otyłość jest czynnikiem ryzyka wczesnej utraty ciąży po IVF lub ICSI. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:43–8.
128. Al-Biate MaS. Wpływ metforminy na wczesne poronienia u kobiet z zespołem policystycznych jajników. Taiwan J Obstet Gynecol 2015;54:266–9.
129. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Wpływ metforminy na wczesne poronienia w zespole policystycznych jajników. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:524–9.
130. Khattab S, Fotouh IA, Mohesn IA, Metwally M, Moaz M. Stosowanie metforminy w profilaktyce zespołu hiperstymulacji jajników: nowe podejście. Reprod Biomed Online 2006;13:194–7.
131. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. Związek między nieprawidłowym wynikiem testu tolerancji glukozy a historią wcześniejszych nawracających poronień oraz korzystnym działaniem metforminy u tych pacjentek: prospektywne badanie kliniczne. Fertil Steril 2008;90:727–30.
132. Zhao Q, He J. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u kobiet w ciąży z zespołem policystycznych jajników: przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych i nierandomizowanych badań kontrolowanych. Gynecol Endocrinol 2022; 38:558–68.
133. Hanem LGE, Salvesen Ø, Juliusson PB, Carlsen SM, Nossum MCF, Vaage M i in. Wpływ ekspozycji na metforminę w okresie prenatalnym na czynniki ryzyka sercowo-metabolicznego u potomstwa (badanie PedMet): 5–10-letnia obserwacja follow-up randomizowanego badania kontrolowanego PregMet. Lancet Child Adolesc Health 2019;3:166–74.
134. Andrade C. Ryzyko poważnych wad rozwojowych, wyniki ciąży oraz wyniki neurorozwojowe związane ze stosowaniem metforminy w czasie ciąży. J Clin Psychiatry 2016;77:e411–4.
135. Bussen S, Suetterlin M, Steck T. Zaburzenia endokrynologiczne w okresie folikularnym Faza lutealna u kobiet z nawracającymi poronieniami samoistnymi. Hum Reprod 1999;14:18–20.
136. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Nawracające poronienia związane z hiperprolaktynemią oraz wyniki randomizowanych badań dotyczących leczenia bromokryptyną. Fertil Steril 1998;70:246–52.

137. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S i in. Randomizowane badanie dotyczące stosowania progesteronu u kobiet z nawracającymi poronieniami. N Engl J Med 2015;373:2141–8.
138. Stephenson MD, McQueen D, Winter M, Kliman HJ. Mikronizowany progesteron podawany dopochwowo na początku fazy lutealnej poprawia szanse na ciążę u kobiet z nawracającymi poronieniami. Fertil Steril 2017;107:684–90.e2.
139. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID i in. Randomizowane badanie dotyczące stosowania progesteronu u kobiet z krwawieniem we wczesnej ciąży. N Engl J Med 2019;380:1815–24.
140. Jacobs PA, Hassold TJ, red. Nieprawidłowości chromosomowe: pochodzenie i etiologia w przypadku poronień i urodzeń żywych. Berlin Heidelberg: Springer; 1987:233–44.
141. Komisje Praktyczne Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej oraz Towarzystwa Technologii Wspomaganej Reprodukcji. Stosowanie przedimplantacyjnych badań genetycznych pod kątem aneuploidii (PGT-A): opinia komisji. Fertil Steril 2018;109:429–36.
142. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, Hickok LR, Lathi RB. Analiza zgodna z zamierzeniami leczenia (INT-to-treat) dotycząca zapłodnienia in vitro i przedimplantacyjnego badania genetycznego w porównaniu z postępowaniem wyczekującym u pacjentek z nawracającymi poronieniami. Hum Reprod 2016;31:1668–74.
143. Bhatt SJ, Marchetto NM, Roy J, Morelli SS, Mcgovern PG. Wyniki ciąż po zapłodnieniu in vitro i transferze zamrożonych zarodków (IVF-FET) z zastosowaniem lub bez zastosowania przedimplantacyjnych badań genetycznych pod kątem aneuploidii (PGT-A) u kobiet z nawracającymi poronieniami (RPL): badanie SART-CORS. Hum Reprod 2021;36:2339–44.
144. Mumusoglu S, Telek SB, Ata B. Badania genetyczne przedimplantacyjne pod kątem aneuploidii w przypadku niewyjaśnionych nawracających poronień: przegląd systematyczny i metaanaliza. Fertil Steril 2025;123:121–6.
145. Komisje Praktyczne Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej oraz Towarzystwa Technologii Wspomaganej Reprodukcji. Adres elektroniczny: asrm@asrm.org. Stosowanie przedimplantacyjnych badań genetycznych pod kątem aneuploidii: opinia komisji. Fertil Steril 2024;122:421–34.
146. Shehata H, Ali A, Silva-Edge M, Haroon S, Elfituri A, Viswanatha R i in. Badania przesiewowe w kierunku trombofilii u kobiet z nawracającymi poronieniami w pierwszym trymestrze ciąży: czy nadszedł czas, aby zaprzestać tych badań? – badanie kohortowe i przegląd systematyczny literatury. Br Med J Open 2022;12:e059519.
147. Quenby S, Farquharson RG, Dawood F, Hughes AM, Topping J. Nawracające poronienia a długoterminowe ryzyko zakrzepicy: badanie kliniczno-kontrolne. Hum Reprod 2005;20:1729–32.
148. Kaandorp SP, Goddijn M, Van Der Post JaM, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamuly&#xfffd;ak K i in. Aspiryna w połączeniu z heparyną lub sama aspiryna u kobiet z nawracającymi poronieniami. N Engl J Med 2010;362:1586–96.
149. Giancotti A, Torre RL, Spagnuolo A, D'ambrosio V, Cerekja A, Piazze J i in. Skuteczność trzech różnych schematów leczenia przeciwzakrzepowego w odniesieniu do wyniku ciąży u kobiet w ciąży dotkniętych nawracającymi poronieniami. J Mater Fetal Neonatal Med 2012;25:1191–4.
150. Li J, Gao YH, Xu L, Li ZY. Metaanaliza porównująca heparynę w połączeniu z aspiryną z samą aspiryną w przypadku niewyjaśnionych nawracających poronień samoistnych. Int J Gynaecol Obstet 2020;151:23–32.
151. De Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KWM, Braams-Lisman BaM, De Bruin JP, Coomarasamy A i in. Badanie ALIFE2: heparyna drobnocząsteczkowa u kobiet z nawracającymi poronieniami i dziedziczną trombofilią – protokół badania randomizowanego kontrolowanego. Trials 2015;16:208.
152. Yan X, Wang D, Yan P, Li H. Heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH) lub LMWH w połączeniu z aspiryną w leczeniu niewyjaśnionych nawracających poronień przy ujemnym wyniku badania na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych: metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2022;268:22–30.
153. Atasever MMD, Soyman ZMD, Demirel EMD, Gencdal SMD, Kelekci SMD. Zmniejszona rezerwa jajnikowa: czy jest to pomijana przyczyna w ocenie nawracających poronień? Badanie kohortowe. Fertil Steril 2016;105:1236–40.
154. Bunnewell SJ, Honess ER, Karia AM, Keay SD, Al Wattar BH, Quenby S. Zmniejszona rezerwa jajnikowa w nawracających poronieniach: przegląd systematyczny i metaanaliza. Fertil Steril 2020;113:818–27.e3.
155. Leclercq E, De Saint Martin L, Bohec C, Le Martelot MT, Roche S, Alavi Z i in. Stężenie hormonu anty-Müllera we krwi może być czynnikiem determinującym nawracające wczesne poronienia, jednak nie ma rozstrzygającego znaczenia w przewidywaniu kolejnego poronienia. Reprod Biomed Online 2019;39:304–11.
156. Murugappan G, Shahine L, Lathi RB. Stężenie hormonu anty-Müllera jest czynnikiem prognostycznym urodzenia żywego dziecka u pacjentek z nawracającymi poronieniami. Fertil Res Pract 2019;5: 2–2.
157. Wald KA, Shahine LK, Lamb JD, Marshall LA, Hickok LR. Wysoka częstość występowania zmniejszonej rezerwy jajnikowej u młodych pacjentek z nawracającymi poronieniami o niewyjaśnionej przyczynie. Gynecol Endocrinol 2020;36:1079–81.
158. Lyttle Schumacher BM, Jukic AMZ, Steiner AZ. Hormon anty-Müllera jako czynnik ryzyka poronienia w ciążach poczętych naturalnie. Fertil Steril 2018;109:1065–71.e1.
159. Zarek SM, Schisterman EF, Mitchell EM, Silver RM, Segars JH, Mumford SL. Związek między poziomem hormonu anty-mullerowskiego (AMH) a utratą ciąży. Fertil Steril 2014;102: e270–e270.
160. Komisja Praktyki Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej. Adres elektroniczny: asrm@asrm.org. Palenie tytoniu lub marihuany a niepłodność: opinia komisji. Fertil Steril 2024;121:589–603.
161. Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhutta ZA. Opieka przedkoncepcyjna: kofeina, palenie tytoniu, alkohol, narkotyki oraz narażenie na inne chemikalia środowiskowe i promieniowanie. Reprod Health 2014;11:S6.
162. Lindbohm M-L, Sallm&#xfffd;en M, Taskinen H. Wpływ narażenia na środowiskowy na zdrowie reprodukcyjne. Scand J Work Environ Health 2002;28:84–96.
163. Pineles BL, Park E, Samet JM. Przegląd systematyczny i metaanaliza poronień oraz narażenia matek na dym tytoniowy w czasie ciąży. Am J Epidemiol 2014;179:807–23.
164. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, Van Dam RM. Spożycie kofeiny przez matkę w czasie ciąży a ryzyko poronienia: metaanaliza kategoryczna i metaanaliza zależności dawka–odpowiedź na podstawie badań prospektywnych. Public Health Nutr 2016;19:1233–44.
165. Ng KYB, Cherian G, Kermack AJ, Bailey S, Macklon N, Sunkara SK i in. Przegląd systematyczny i metaanaliza czynników związanych ze stylem życia kobiet a ryzyko nawracających poronień. Sci Rep 2021;11:7081.
166. Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G. Spożycie kofeiny przez matkę a poronienia nawracające bez wyraźnej przyczyny. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;158:220–4.
167. Schlu€ssel MM, Souza EB, Reichenheim ME, Kac G. Aktywność fizyczna w trakcie ciąży a wyniki zdrowotne matki i dziecka: systematyczny przegląd literatury. Cad Saude Publica 2008;24(Suppl 4):s531–44.
168. Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, Araujo Júnior E, Barini R. Otyłość i nawracające poronienia: przegląd systematyczny i metaanaliza. J Obstet Gynaecol Res 2019;45:30–8.
169. Sugiura-Ogasawara M. Powtarzające się poronienia a otyłość. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015;29:489–97.
170. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depresja i stres emocjonalny występują bardzo często u kobiet z nawracającymi poronieniami. Hum Reprod 2015;30:777–82.
171. Li W, Newell-Price J, Jones GL, Ledger WL, Li TC. Związek między stresem psychicznym a nawracającymi poronieniami. Reprod Biomed Online 2012;25:180–9.
172. Voss P, Schick M, Langer L, Ainsworth A, Ditzen B, Strowitzki T i in. Powtarzające się poronienia: wspólny czynnik stresogenny — wyniki badań psychologicznych ukierunkowanych na pary. Fertil Steril 2020;114:1288–96.
173. Qu F, Wu Y, Zhu YH, Barry J, Ding T, Baio G i in. Związek między stresem psychicznym a poronieniem: przegląd systematyczny i metaanaliza. Sci Rep 2017;7:1731.
174. Clifford K, Rai R, Regan L. Przebieg przyszłych ciąż w przypadku niewyjaśnionych nawracających poronień w pierwszym trymestrze ciąży. Hum Reprod 1997;12:387–9.