

# ЧАС ЗМЕНШИТИ ВІДСОТОК ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗУ

## ОГЛЯД КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ТА НОВИХ ДІАГНОСТИЧНИХ АЛГОРИТМІВ

### ВСТУП

Звичне невиношування вагітності (ЗНВ) є поліетіологічною і вірогідно мультифакторіальною патологією, більша частина причин та факторів ризику якої досі залишається невивченою. Саме тому протягом багатьох років ЗНВ є викликом для репродуктивної медицини в усьому світі.

Пари з діагнозом «ідіопатичне невиношування вагітності» (близько 50%) зазнають великого стресу від невизначеності та безнадії, вдаються до емпіричних та експериментальних способів подолання бездітності, які можуть тягти за собою необґрунтовані ризики.

В статті представлено огляд актуальних клінічних настанов із ЗНВ різних професійних товариств (Американського товариства репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) від 2012 р., Європейського товариства з репродукції та ембріології людини (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) від 2017 р., Німецького товариства гінекології та акушерства (German Society of Gynecology and Obstetrics, DGGG), Австрійського товариства гінекології та акушерства (Austrian Society of Gynecology and Obstetrics, ÖGEGG) та Швейцарського товариства гінекології та акушерства (Swiss Society of Gynecology and Obstetrics, SGGG) від 2018 р.), а також нових досліджень та аналітичних оглядів 2019–2020 рр., присвячених удосконаленню діагностичних алгоритмів причин ЗНВ для зменшення відсотка ідіопатичних випадків.

### ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНУ ЗНВ У КЛІНІЧНИХ НАСТАНОВАХ ТА КОНСЕНСУСНИХ ДОКУМЕНТАХ

Спроби систематизації наявних доказів щодо діагностичних та терапевтичних заходів при ЗНВ здійснювались:

■ Королівським коледжем акушерства і гінекології Великої Британії (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) у 2011 р. [1];

- ASRM у 2012 р. [2];
- ESHRE у 2017 р., 2018 р. [3];
- DGGG, OEGGG, SGGG у спільному клінічному протоколі від 2018 р. [4].

Проте консенсусу досі не досягнуто навіть з питання визначення терміну ЗНВ. Так, за означенням ESHRE (2017), ЗНВ – це спонтанне завершення вагітності до моменту досягнення життєздатності плода (від моменту зачаття до 24 тижня вагітності) [3]. В той же час у визначенні ASRM (2012) підкреслюється, що ЗНВ – це втрата клінічних вагітностей, яка повторюється [2].

Щодо кількості повторних викиднів, після якої слід починати діагностичний пошук причин ЗНВ, клінічні настанови ESHRE (2017) і ASRM (2012) солідарні в перегляді первинного визначення ВООЗ (3 послідовних викидні) і рекомендують **критерій двох послідовних викиднів**. Таке рішення ґрунтується на результатах великого ретроспективного дослідження 1020 випадків двох і більше повторних викиднів. Це дослідження показало, що частота діагностованих причин ЗНВ після двох послідовних викиднів складала 41%, після трьох – 40%, після чотирьох і більше – 42% [5]. Спільний протокол DGGG, OEGGG, SGGG (2018) дотримується традиційного визначення ЗНВ ВООЗ (3 послідовних викидні), проте не заперечує можливості ранішого початку обстеження (після другого викидня) [4, 6].

При використанні діагностичного критерію двох послідовних викиднів середня частота ЗНВ у пар репродуктивного віку складає 5% [7, 8].

Також авторами всіх зазначених клінічних настанов визнається обумовлена недостатністю доказової бази відсутність консенсусу щодо переліку обстежень та терапевтичних заходів із доведеною або сумнівною інформативністю/ефективністю. В клінічних настановах ESHRE (2017) діагностичні заходи поділені на 3 групи:

- Рекомендовані дослідження (можуть виявити етіологічні чинники ЗНВ, які підлягають корекції; доведена ефективність лікування в

### Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДЛА», м. Київ  
ORCID: 0000-0002-3003-3650

### О.А. БУРКА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДЛА», м. Київ  
ORCID: 0000-0003-0133-9885

### В.С. САМІЛИК

науковий консультант медичної лабораторії «ДЛА», Спеціалізований медико-генетичний центр Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», м. Київ  
ORCID: 0000-0002-8207-1544

### О.В. ТРОХИМОВИЧ

д. мед. н., головний науковий співробітник відділення планування сім'ї та ДРТ з кабінетом ендокринної гінекології Клініки репродуктивних технологій УДІР НМАПО ім. П.Л. Шуплика, м. Київ  
ORCID: 0000-0001-7423-5281

### О.І. КРОТИК

завідувачка відділення планування сім'ї та ДРТ з кабінетом ендокринної гінекології Клініки репродуктивних технологій УДІР НМАПО ім. П.Л. Шуплика, м. Київ  
ORCID: 0000-0002-1677-6634

### О.Л. ГРОМОВА

асистент кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ  
ORCID: 0000-0003-3963-3940

### Контакти:

Тутченко Тетяна Миколаївна  
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології  
04050, Київ, П. Майбороди, 8  
Тел.: +38 (067) 319 95 21;  
+38 (044) 272 10 72  
email: t.tutchenko@femina-health.org

# ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

контексті збільшення шансів виношування вагітності) – діагностика антифосфоліпідного синдрому (АФС), дисфункції щитовидної залози, вродженої чи набутої патології порожнини матки.

■ Дослідження, які можуть бути застосовані для пояснення причин ЗНВ або в дослідних цілях – діагностика хромосомних та генних аномалій, деяких імунних причин (антинуклеарні антитіла), спадкових тромбофілій, фрагментації ДНК сперматозоїдів.

■ Нерекомендовані дослідження – інші імунологічні тести, інші гормональні дослідження та дослідження метаболічного статусу [3].

Слід звернути увагу, що в усіх зазначених рекомендаціях приділяється все більше уваги оцінці неспецифічних факторів ризику ЗНВ: вік і надлишкова вага батьків, дефіцит ваги

матері, дефіцит вітаміну D, куріння, зловживання алкоголем, кавою, деякі професійні шкідливості.

**Позиції ASRM, ESHRE та DGGG, OEGGG, SGGG щодо діагностичних і лікувальних заходів при ЗНВ представлені в таблицях 1 і 2. При цьому практикуючому лікарю важливо усвідомлювати, що, як зазначено в настановах ESHRE, «виконання клінічних настанов не гарантує успішного або конкретного результату і не встановлює стандарт лікування. Керівництво клінічної практики не скасовує клінічної оцінки медичних працівників у діагностиці та лікуванні окремих пацієнтів. Зрештою, медичні працівники мають приймати власні клінічні рішення для кожного конкретного випадку, застосовуючи власну оцінку, знання і досвід, беручи до уваги стан, умови та бажання окремого пацієнта під час консультації» [3].**

Таблиця 1. Зведена таблиця рекомендацій актуальних клінічних настанов щодо діагностики причин ЗНВ

Причини	ASRM (2012) [2]	ESHRE (2017) [3]	DGGG, OEGGG, SGGG (2018) [4]
<b>Генетичні причини</b>			
Хромосомні аномалії	Доцільно проводити цитогенетичне дослідження продукту зачаття та/або каріотипування батьків	Цитогенетичне дослідження продукту зачаття може проводитись з пояснювальною метою, каріотипування батьків – за наявності незбалансованого каріотипу у продукту зачаття або за індивідуальними показаннями*	Доцільно проводити цитогенетичне дослідження продукту зачаття та/або каріотипування батьків
Моногенні мутації	Не розглядається	Не розглядається	При підозрі на можливість ЗНВ, викликаного моногенним захворюванням – генетичне тестування, медико-генетичне консультування
Однуклеотидні поліморфізми	Не розглядається	Не розглядається	Молекулярно-генетичний аналіз поліморфних варіантів генів не рекомендується для пар із ЗНВ
<b>Анатомічні причини</b>			
Аномалії порожнини матки	Рекомендовано оцінювати всім жінкам із ЗНВ (гідросонографія, гістероскопія, тривимірне УЗД)	Рекомендовано оцінювати всім жінкам із ЗНВ. Метод першого вибору – тривимірне УЗД	Рекомендовано оцінювати всім жінкам із ЗНВ доступними методами. Для виключення внутрішньоматкових синехій – гістероскопія
<b>Аутоімунні причини</b>			
АФС	Рекомендовано оцінювати всім жінкам із ЗНВ відповідно до критеріїв 2006 р. (табл. 3)	Рекомендовано оцінювати всім жінкам із ЗНВ відповідно до критеріїв 2006 р. (табл. 3)	Рекомендовано оцінювати всім жінкам із ЗНВ відповідно до критеріїв 2006 р. (табл. 3) + діагностика «некритерійного» АФС (при неповній відповідності критеріям 2006 р., але за наявності сітчастого ліведо, виразки, ниркової мікроангіопатії, неврологічних та серцевих порушень)
Антинуклеарні антитіла	Не розглядається	Можна розглядати з пояснювальною метою	Можна розглядати в жінок із харчовою непереносимістю глютену
<b>Гормональні причини</b>			
Дисфункція щитовидної залози	Рекомендовано оцінювати всім жінкам із ЗНВ (тиреотропний гормон (ТТГ))	Рекомендовано оцінювати всім жінкам із ЗНВ (ТТГ, антитіла до тиреопероксидази (АТ-ТПО). При аномальних рівнях ТТГ та АТ-ТПО визначати рівень вільного тироксину	Рекомендовано оцінювати всім жінкам із ЗНВ (ТТГ). При аномальних рівнях ТТГ – оцінити вільний трийодтиронін, тироксин, АТ-ТПО
Гіперпролактинемія	Рекомендовано оцінювати всім жінкам із ЗНВ (пролактин)	Рекомендовано оцінювати лише за наявності підозри на гіперпролактинемію (оліго-/аменорея та ін.)	Не розглядається
Цукровий діабет	Рекомендовано оцінювати всім жінкам із ЗНВ (глікований гемоглобін)	Не рекомендовано	Всім жінкам із ЗНВ – оцінювати індекс маси тіла. При індексі маси тіла > 30 кг/м <sup>2</sup> – додаткові обстеження для виявлення метаболічного синдрому
Синдром полікістозних яєчників, гіперандрогенія	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Не рекомендовано за відсутності ожиріння
Оваріальний резерв	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Не розглядається
<b>Інфекційні причини</b>			
Хронічний ендометрит	Не розглядається	Розглядається лише в контексті факторів ризику. Рекомендація щодо рутинного визначення відсутня	Біопсія ендометрія з імуногістохімічним дослідженням (поверхневий антиген плазматичних клітин CD138) може бути проведена для оцінки хронічного ендометриту
<b>Інші причини</b>			
Чоловічий фактор (фрагментація ДНК-сперми)	Не рекомендовано	Можна розглядати з пояснювальною метою	Не розглядається
Імунологічні фактори	Оцінка натуральних кілерів, збігу за локусами основного комплексу гістосумісності та інших імунологічних факторів не рекомендована за рамками дослідних цілей		
Вроджені тромбофілії	Не рекомендовано, окрім випадків із обтяженим анамнезом щодо тромботичних ускладнень		
Фактори ризику	Оцінка даних анамнезу щодо професійних шкідливостей, куріння, зловживання алкоголем, фізичної активності рекомендована всім парам із ЗНВ		

\* Наприклад, показаннями до каріотипування подружньої пари є: народження дітей із вадами розвитку та/або затримкою розумового розвитку, мертвонародження неясного генезу в анамнезі, відомості про наявність структурних хромосомних аномалій в сім'ї тощо [9].

**Таблиця 2.** Зведена таблиця рекомендацій щодо терапевтичних заходів при ЗНВ

Причини	ASRM (2012) [2]	ESHRE (2017) [3]	DGGG, OEGGG, SGGG (2018) [4]
<b>Генетичні причини</b>			
Хромосомні аномалії. Моногенні мутації	Генетичне консультування для визначення прогнозу та можливості застосування передімплантаційного генетичного тестування, амніоцентезу або біопсії ворсин хоріона. Лікувальні опції мають базуватись на даних про каріотип продуктів зачаття (еуплоїдний, анеуплоїдний, незбалансований внаслідок структурних аномалій батьків), а не лише на даних про каріотип батьків	При аномальних результатах дослідження продукту зачаття або батьківського каріотипу — пройти генетичну консультацію та ознайомитись з інформацією про варіанти лікування для прийняття парою зваженого рішення	Генетичне консультування для визначення прогнозу та можливості застосування передімплантаційного генетичного тестування, вичкувальної тактики — амніоцентезу або біопсії ворсин хоріона, інших опцій
<b>Анатомічні причини</b>			
Аномалії порожнини матки	Резекція внутрішньоматкової перетинки рекомендована. Немає однозначного прогнозу видалення внутрішньоматкових синехій, субмукозних міом і поліпів ендометрія для збільшення шансів виношування вагітності. Метрoplastика при вроджених аномаліях розвитку матки не рекомендована	Бажане проведення додаткових досліджень для підтвердження доцільності видалення внутрішньоматкової перетинки для покращення прогнозу виношування вагітності. Метрoplastика при вроджених аномаліях розвитку матки, видалення синехій, міом не рекомендовані	Гістероскопічна резекція внутрішньоматкової перетинки, гістероскопічний адгезіоліз синехій, резекція підслизової міоми і персистуючих поліпів рекомендовані
<b>Аутоімунні причини</b>			
АФС	Терапія низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти (75–100 мг/добу) до зачаття та нефракціонованими або низькомолекулярними гепаринами від моменту підтвердження вагітності. Ацетилсаліцилова кислота до 34 тижня вагітності, гепарин — щонайменше до 6-го тижня після пологів	Терапія низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти (75–100 мг/добу) до зачаття та нефракціонованими або низькомолекулярними гепаринами від моменту підтвердження вагітності. Ацетилсаліцилова кислота до 34 тижня вагітності, гепарин — щонайменше до 6-го тижня після пологів	Терапія низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти та низькомолекулярними гепаринами від моменту підтвердження вагітності. Ацетилсаліцилова кислота до 34 тижня вагітності, гепарин — щонайменше до 6-го тижня після пологів
<b>Гормональні причини</b>			
Дисфункція щитовидної залози	Корекція гіпотиреозу до цільового рівня ТТГ до та під час вагітності	Замісна терапія левотироксином до і під час вагітності при клінічно вираженому гіпотиреозі. Недостатньо даних, щоб рекомендувати корекцію субклінічного гіпотиреозу до вагітності, але при повторній вагітності — визначити рівень ТТГ в I триместрі та за необхідності застосувати корекцію левотироксином. Так само при аутоімунних процесах	Корекція маніфестного гіпо- та гіпертиреозу до вагітності. Можлива корекція субклінічного гіпотиреозу за наявності або відсутності АТ-ТПО
Гіперпролактинемія	Лікування бромкриптином	Лікування бромкриптином	Гіперпролактинемія не розглядається
<b>Інфекційні причини</b>			
Хронічний ендометрит	Хронічний ендометрит не розглядається	Розглядається лише в контексті факторів ризику. Рекомендація щодо лікування відсутня	Антибіотикотерапія (ципрофлоксацин + метронідазол) може застосовуватись у випадках діагнованого хронічного ендометриту
<b>Вроджені тромбофілії</b>			
Вроджені тромбофілії	Лікування не розглядається	Антикоагулянтна терапія не рекомендована для збільшення шансів виношування вагітності, але може застосовуватись для профілактики тромботичних ускладнень у матері за наявності факторів ризику*	Антикоагулянтна терапія не рекомендована для збільшення шансів виношування вагітності, але може застосовуватись для профілактики тромботичних ускладнень у матері за наявності факторів ризику*
<b>Лікування ідіопатичних форм невиношування вагітності</b>			
Антикоагулянти, імунологічні препарати, глюкокортикоїди, гранулоцит-стимулюючий фактор, блокатори фактора некрозу пухлин $\alpha$ тощо не рекомендовані, за винятком клінічних випробувань			
Препарати прогестерону	Не рекомендовані	Не рекомендовані	Можливе застосування певних препаратів
<b>Вплив на неспецифічні фактори ризику</b>			
Вітамін D	Не розглядається	Рекомендувати профілактичні дози вітаміну D при підготовці до вагітності	Не розглядається
Інші рекомендації з модифікації способу життя	Жінок необхідно делікатно сповістити про те, що ризик невиношування є найнижчим у вагітних у віці від 20 до 35 років і швидко зростає після 40 років. Пари із ЗНВ слід проінформувати, що куріння, споживання алкоголю, ожиріння та надмірне фізичне навантаження можуть негативно вплинути на їхні шанси живонародження, тому рекомендуються припинення куріння, нормалізація маси тіла, обмеження споживання алкоголю, помірні фізичні навантаження		

\* Сімейний анамнез вродженої тромбофілії, тромбози в анамнезі.

## ДІАГНОСТИКА АФС

АФС – аутоімунний стан гіперкоагуляції, асоційований із наявністю антифосфоліпідних антитіл, основними клінічними проявами якого є тромбози та репродуктивні втрати. Від 2 до 15% жінок із ЗНВ мають АФС [10]. Антифосфоліпідні антитіла чинять різні патологічні впливи на трофобласт, включаючи інгібування ворсинчатого цитотрофобласта, диференціацію та інвазію цитотрофобласту в децидуальну

оболонку, індукцію апоптозу синцитіотрофобласту та ініціацію імунної атаки на синцитіотрофобласт з боку материнської імунної системи [11–13].

Відповідно до консенсусу 2006 р., для постановки діагнозу АФС необхідний принаймні один клінічний та один лабораторний критерій (табл. 3).

У клінічних настановах DGGG, OEGGG, SGGG (2018) вказується на важливість діагностики так званого «некрите-

рійного» АФС, коли діагноз АФС може бути встановлений навіть за відсутності достатньої кількості діагностичних критеріїв (табл. 3), але за наявності таких симптомів, як сітчасте ліведо, виразки, ниркові мікроангіопатії, неврологічні та серцеві порушення [4, 15].

Таблиця 3. Діагностичні критерії АФС [14]	
<b>Клінічні критерії АФС</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 венозний або артеріальний тромбоз</li> <li>• 1 чи 2 спонтанних викидні морфологічно нормального плода після 10 тижнів вагітності</li> <li>• <math>\geq 3</math> викиднів до 10 тижня вагітності</li> <li>• <math>\geq 1</math> пізнього викидня або передчасні пологи до 34 тижня через плацентарну недостатність чи прееклампсію</li> </ul>	
<b>Лабораторні критерії</b>	
(критерій є позитивним при повторенні позитивного результату одного і того ж дослідження, наприклад, на антикардіоліпінові антитіла IgM, з інтервалом у 12 тижнів)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• антикардіоліпінові антитіла (IgM, IgG) – середній та високий титр</li> <li>• антитіла до <math>\beta 2</math>-глікопротеїну I (IgM, IgG) – високий титр</li> <li>• вовчаковий антикоагулянт</li> </ul>	

## РОЛЬ ХРОМОСОМНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ЗНВ

Хромосомні аномалії були однією з перших визначених причин спонтанних та рекурентних втрат вагітності [16, 17]. Зважаючи на відмінності в рекомендаціях різних клінічних настанов щодо генетичного тестування пар із ЗНВ (вид біологічного матеріалу, показання до досліджень, місце в діагностичному алгоритмі), питання внеску хромосомної патології в ЗНВ потребує детальнішого розгляду.

До припинення гестації в першій половині вагітності можуть призводити:

- кількісні хромосомні аномалії, що утворилися *de novo* при зачатті (презиготичні) або в процесі розвитку зиготи (постзиготичні);
- незбалансований хромосомний набір плода в результаті збалансованих структурних аномалій одного з батьків (причина 5% повторних репродуктивних втрат);
- моногенні мутації [17–19].

Кількісні хромосомні аномалії є причиною понад 50% спорадичних викиднів. Вони представлені анеуплоїдіями та поліплоїдіями [5, 19–21].

**Анеуплоїдія** – не кратна гаплоїдному набору зміна кількості хромосом. Найрозповсюдженішими анеуплоїдіями є трисомії і моносомії [22]. Анеуплоїдії є переважно результатом помилок при мейозі жіночих гамет, що напряму пов'язано з віковим фактором [23, 24]. Помилки при мейозі чоловічих гамет є причиною анеуплоїдій менш ніж у 5% [23, 25]. До 60% анеуплоїдій представлені аутосомними трисоміями – найчастіше 16 і 22 хромосом, рідше першої [26]. Серед аутосомних триплоїдій лише триплоїдії 21, 13 і 18 хромосом є сумісними з життям [27]. Трисомії статевих хромосом (XXX, XXУ, XYУ) сумісні з життям, але зустрічаються значно рідше [28, 29]. Моносомія X складає 13% діагностованих анеуплоїдій при викиднях, проте такий каріотип діагностується з частотою 1 на 2500 живонароджених дівчат [29].

**Поліплоїдія** – збільшення кількості хромосом, кратне гаплоїдному (триплоїдія – 69 хромосом, тетраплоїдія – 92 хромосоми), є причиною 10% спонтанних викиднів у пер-

шій половині вагітності і може бути результатом диспермії, формування поліплоїдного ооцита або постфертилізаційних помилок [30, 31]. Існує зв'язок між походженням поліплоїдії і фетоплацентарними наслідками: при отриманні зайвого набору хромосом від батька має місце нормальний розвиток плода і патологічні зміни плаценти, а поліплоїдія материнського походження супроводжується значними порушеннями розвитку плода [32].

Традиційно вважалося, що наявність кількісних хромосомних аномалій в матеріалі продукту зачаття свідчить про хороший прогноз виношування наступної вагітності [1, 2]. Такий висновок ґрунтується на наступній логіці: причиною викидня є кількісна хромосомна аномалія, що виникла *de novo* і мало ймовірно повториться при наступній вагітності; натомість при нормальному каріотипі продукту зачаття викидень спричиняє інша персистуюча в організмі жінки патологія. В роботі M.D. Stephenson та співавт. із дослідження 320 продуктів зачаття була продемонстрована частота еуплоїдних каріотипів при ЗНВ у 63% проти 48% при спорадичних викиднях, у подібній роботі T.V. Nikitina та колег (2016) – 56,7% і 46,6% відповідно [33, 34].

У дослідженні T.V. Nikitina та ін. (2020) було оцінено частоту повторних кількісних хромосомних аномалій, не пов'язаних із батьківськими збалансованими перебудовами, при першому і повторному викиднях. Результати показали, що частота повторних кількісних аномалій складала 72% (18/25). Частота аномального каріотипу продукту зачаття при повторному викидні після першого з нормальним каріотипом складала 26,9% (7/26) [35]. **Ці дані підтверджують цінність цитогенетичного дослідження продукту зачаття і приділення належної уваги вивченню факторів, що підвищують ризик рекурентних кількісних хромосомних аномалій, не обмежуючись фактором віку матері.** До них належать гонадний мозаїцизм матері; викликаний генними поліморфізмами підвищений ризик мейотичного нерозходження хромосом, підвищений ризик мітотичного нерозходження хромосом тощо [35–38]. В окремих випадках парам із персистуючими анеуплоїдіями може бути проведено передімплантаційне генетичне тестування на анеуплоїдії [39].

**Діагностичну задачу виявлення кількісних хромосомних аномалій в продукті зачаття, включаючи мозаїчні варіанти, виконує каріотипування.** За необхідності каріотипування поєднують із флюоресцентною гібридизацією *in situ* (FISH). На ефективність каріотипування впливає дотримання правил підготовки біоматеріалу (вільний від материнських тканин хоріон, дотримання умов транспортування та зберігання) та стан біоматеріалу (запальні та некротичні зміни, що часто супроводжують завмерлу вагітність, можуть завадити культивуванню клітин) [40]. У випадку неможливості здійснення каріотипування через стан біоматеріалу для діагностики окремих розповсюджених анеуплоїдій (13, 18, 21, X та Y-хромосоми) застосовується метод FISH [40, 41].

## НЕЗБАЛАНСОВАНИЙ КАРІОТИП ВНАСЛІДОК БАТЬКІВСЬКИХ СТРУКТУРНИХ АНОМАЛІЙ

Найбільш розповсюдженими варіантами збалансованих структурних аномалій є:

- реципрокна транслокація – збалансована хромосомна аномалія, утворена в результаті обміну двох різних хромосом своїми ділянками (рис. 1);
- Робертсонівська транслокація – збалансована хромосомна аномалія, утворена в результаті втрати акроцентричними хромосомами коротких плечей і з'єднання довгих у ділянці центромери. У формуванні Робертсонівської транслокації можуть брати участь негомологічні чи гомологічні хромосоми (рис. 1) [42–44].

Носії збалансованих реципрокних транслокацій, Робертсонівських транслокацій, збалансованих інверсій фенотипово не відрізняються від людей із нормальним каріотипом, але мають високий ризик неплідності, ЗНВ, мертвородження, народження дитини з хромосомною патологією (рис. 2) [42, 43, 45].

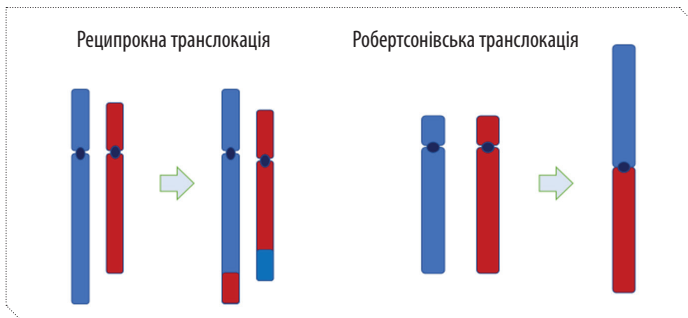


Рисунок 1. Принцип формування реципрокних і Робертсонівських транслокацій

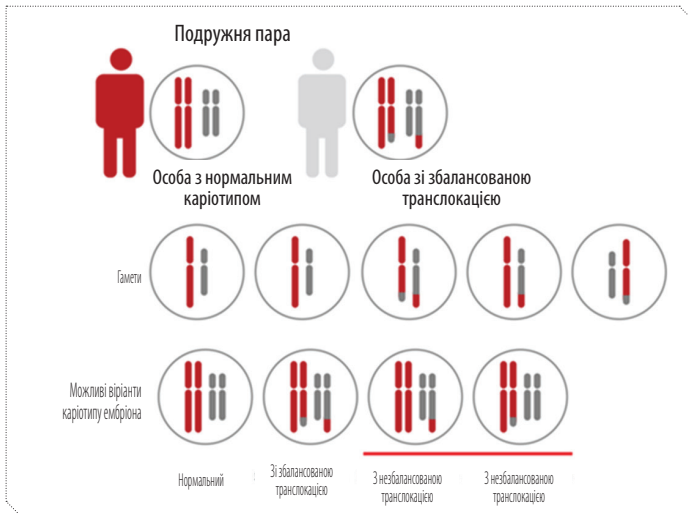


Рисунок 2. Варіанти каріотипу зигот при носійстві реципрокної транслокації одним із батьків

Збалансовані структурні хромосомні аномалії мають місце у 5% осіб із невиношуванням вагітності проти 0,2% у загальній популяції [17, 44]. **Вірогідність спонтанного живонародження здорової дитини залежить від залученої хромосоми і кількості генів у транслокованій ділянці та може бути спрогнозована при медико-генетичному консультуванні за наявності вичерпних даних дослідження каріотипу пари [42, 43, 46]. Першою лінією діагностики збалансованих структурних аномалій у батьків є традиційне каріотипування [17, 40, 47].**

Обстеження подружжя з невиношуванням вагітності на наявність збалансованих структурних аномалій хромосом є першим і обов'язковим етапом обстеження, особливо

**якщо цитогенетичне дослідження продуктів зачаття не проводилось або було неінформативним.** Якщо при дослідженні продукту зачаття були виявлені ознаки структурних аномалій у батьків (дериватна хромосома), парі має бути проведене каріотипування з наступною консультацією генетика для уточнення характеру хромосомної патології та формування прогнозу живонародження, повторних втрат вагітності і народження дитини з хромосомною патологією [2, 4].

## МОНОГЕННІ МУТАЦІЇ

Ведуться дослідження ролі різних моногенних мутацій при ЗНВ, проте жодна з них поки що не підлягає рутинному визначенню при цій патології. Зокрема до цієї підгрупи причин належать вроджені тромбофілії. Як видно з таблиці 1, діагностика вроджених тромбофілій показана лише за наявності обтяженого анамнезу. Аналогічним чином, прицільний пошук моногенних мутацій у батьків проводиться за клінічними показаннями [17, 32, 44].

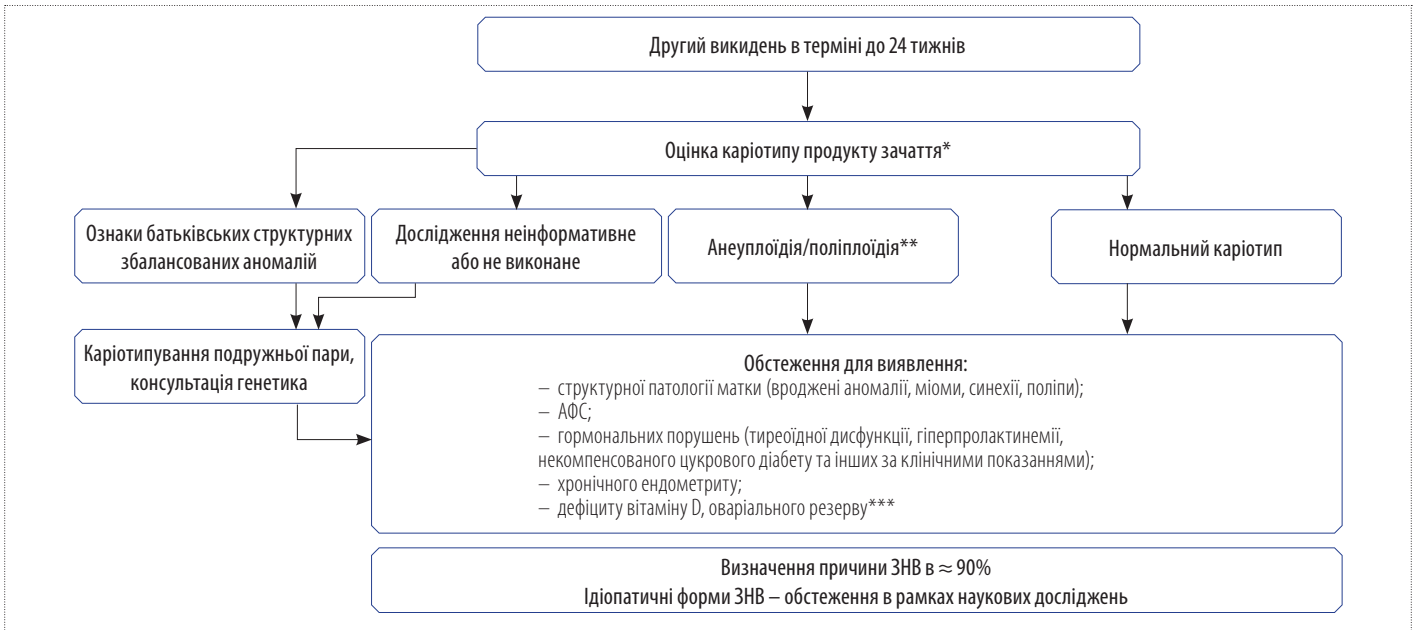
## ДІАГНОСТИЧНІ АЛГОРИТМИ ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ ВІДСОТКА ІДІОПАТИЧНОГО ЗНВ

Зважаючи на те, що визначений заснованими на доказах клінічними настановами перелік обстежень дозволяє діагностувати причину ЗНВ не більш ніж у 50% пар, а також усвідомлюючи поліетіологічний характер цієї патології і вірогідну недооцінку генетичного фактора, декілька наукових груп виступили з пропозиціями удосконалених діагностичних алгоритмів ЗНВ [48–51].

Зокрема, в дослідженні F. Popescu та ін. (2018) було продемонстровано, що в близько 25% випадків ЗНВ з анеуплоїдним каріотипом продукту зачаття за даними хромосомного мікроматричного аналізу мала місце наявність інших, доступних для лікування причин ЗНВ. При еуплоїдному каріотипі цей відсоток складав більше 80% [49]. **Таким чином, повне обстеження для виявлення всіх можливих причин ЗНВ показане всім парам із ЗНВ незалежно від результату визначення каріотипу продукту зачаття. При підозрі на хромосомну перебудову в подружньої пари за результатами каріотипу продукту зачаття показане дообстеження подружжя (каріотипування і консультація генетика). Такий підхід дозволяє зменшити частоту ідіопатичного ЗНВ до 10–15%, за даними наявних досліджень [51, 52].**

У діагностиці хромосомної патології продукту зачаття хромосомний мікроматричний аналіз має ряд переваг перед традиційним каріотипуванням: визначення контамінації материнським матеріалом, можливість дослідження клітин, нездатних до ділення, можливість дослідження на парафінових блоках [49, 51]. Водночас не слід забувати про обмеження хромосомного мікроматричного аналізу: неможливість надійного виявлення мозаїчності < 30%, неможливість визначення хромосомного механізму генетичного дисбалансу тощо в залежності від різновиду методики [53, 54]. Тому для вичерпної діагностики хромосомних причин невиношування часто виникає необхідність у застосуванні різних методів.

На рисунку 3 представлений запропонований Н. Kutteh алгоритм у модифікації авторів [51, 55–57].



**Рисунок 3.** Алгоритм обстеження пари при другому послідовному викидні за Н. Kutteh, 2020

\* За можливості надавати перевагу хромосомному мікроматричному аналізу для дослідження каріотипу продуктів зачаття.

\*\* Згідно з Європейськими рекомендаціями з конституційного цитогеномного аналізу (2018), генетичне консультування й обстеження показано всім парам із хромосомними аномаліями продуктів зачаття [9].

\*\*\* Дослідження S.L. Mumford та ін. показало зв'язок із ЗНВ дефіциту вітаміну D [56], мета-аналіз S.J. Bunnell та співавт. – зв'язок із ризиком ЗНВ зниженого оваріального резерву [57].

## ВИСНОВКИ

- Оцінка хромосомних причин є обов'язковою складовою обстеження пар із ЗНВ, з неї логічно починати діагностичний пошук.
- Наявність хромосомних причин повторної втрати вагітності не виключає можливості присутності у жінки іншої причини ЗНВ (має місце щонайменше в 25% випадків).
- Проведення всім парам із ЗНВ максимального обстежен-

ня (діагностики генетичних, анатомічних, аутоімунних, гормональних і мікробіологічних причин, а також ретельної оцінки факторів ризику) дозволяє суттєво зменшити частку ідіопатичних форм ЗНВ. Це позбавляє пацієнтів стресу від невизначеності, дозволяє уникнути необґрунтованого емпіричного лікування і розробити індивідуальний план реалізації репродуктивної функції, за необхідності із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Regan, L., Backos, M., Rai, R. Recurrent Miscarriage, Investigation and Treatment of Couples (Green-top Guideline No. 17). Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (2011). Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/otg17/>, last accessed Nov 11, 2020.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion." *Fertil Steril* 98 (2012): 1103–11. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048
- Bender Atik, R., Christiansen, O.B., Elson, J., et al. "ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss." *Hum Reprod Open* 2018 (2018). DOI: 10.1093/hropen/hoy004
- Toth, B., Würfel, W., Bohlmann, M., et al. "Recurrent miscarriage: Diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF registry number 015/050)." *Geburtshilfe Frauenheilkund* 78 (2018): 364–81. DOI: 10.1055/a-0586-4568
- Jaslow, C.R., Carney, J.L., Kutteh, W.H. "Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses." *Fertil Steril* 93 (2010): 1234–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.166
- World Health Organization; The International Federation of Gynecology and Obstetrics. "WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976." *Acta Obstet Gynecol Scand* 56:3 (1977): 247–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/560099/>, last accessed Nov 11, 2020.
- Bhattacharya, S., Townend, J., Bhattacharya, S. "Recurrent miscarriage: Are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 150 (2010): 24–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.015
- Sugiyara-Ogasawara, M., Ozaki, Y., Suzumori, N. "Management of recurrent miscarriage." *J Obstet Gynaecol Res* 40 (2014): 1174–9. DOI: 10.1111/jog.12388
- Silva, M., de Leeuw, N., Mann, K., et al. "European guidelines for constitutional cytogenomic analysis." *Eur J Hum Genet* 27 (2019): 1–16. DOI: 10.1038/s41431-018-0244-x
- Garcia, D., Erkan, D. "Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome." *N Engl J Med* 378 (2018): 2010–21. DOI: 10.1056/nejma1705454
- Salmon, J.E., Mineo, C., Giles, I., et al. "Mechanisms of Antiphospholipid Antibody-Mediated Pregnancy Morbidity." In: *Antiphospholipid Syndrome*. Springer International Publishing (2017): 117–43. DOI: 10.1007/978-3-319-55442-6\_6
- Hills, F.A., Abrahams, V.M., González-Timón, B., et al. "Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast." *Mol Hum Reprod* 12 (2006): 237–43. DOI: 10.1093/molehr/gal026
- Tong, M., Viall, C.A., Chamley, L.W. "Antiphospholipid antibodies and the placenta: A systematic review of their In vitro effects and modulation by treatment." *Hum Reprod Update* 21 (2015): 97–118. DOI: 10.1093/humupd/dmu049
- Miyakis, S., Lockshin, M.D., Atsumi, T., et al. "International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)." *J Thromb Haemost* 4 (2006): 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Nakamura, H., Oku, K., Amengual, O., et al. "First-Line, Non-Criteria Antiphospholipid Antibody Testing for the Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome in Clinical Practice: A Combination of Anti-β2-Glycoprotein I Domain I and Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Complex Antibodies Tests." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70 (2018): 627–34. DOI: 10.1002/acr.23310
- Kacprzak, M., Chrzanowska, M., Skoczyła, B., et al. "Genetic causes of recurrent miscarriages." *Ginek Pol* 87 (2016): 722–6. DOI: 10.5603/GP.2016.0075
- Blue, N.R., Page, J.M., Silver, R.M. "Genetic abnormalities and pregnancy loss." *Semin Perinatol* 43 (2019): 66–73. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.12.002
- Colley, E., Hamilton, S., Smith, P., et al. "Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies: A systematic review." *Hum Reprod Update* 25 (2019): 452–72. DOI: 10.1093/humupd/dmz015
- Hardy, K., Hardy, P.J., Jacobs, P.A., et al. "Temporal changes in chromosome abnormalities in human spontaneous abortions: Results of 40 years of analysis." *Am J Med Genet Part A* 170 (2016): 2671–80. DOI: 10.1002/ajmg.a.37795
- Meka, A., Reddy, B.M. "Recurrent Spontaneous Abortions: An Overview of Genetic and Non-Genetic Backgrounds." *Int J Hum Genet* 6 (2006): 109–17. DOI: 10.1080/09723757.2006.11885950
- Wu, T., Yin, B., Zhu, Y., et al. "Molecular cytogenetic analysis of early spontaneous abortions conceived from varying assisted reproductive technology procedures." *Mol Cytogenet* 9 (2016): 1–6. DOI: 10.1186/s13039-016-0284-2
- Hassold, T., Abruzzo, M., Adkins, K., et al. "Human aneuploidy: Incidence, origin and etiology." *Environ Mol Mutagen* 28 (1996): 167–75. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2280(1996)28:3<167::AID-EM2>3.0.CO;2-B
- Hassold, T., Hunt, P. "Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: What we know and what we wish we knew." *Curr Opin Pediatr* 21 (2009): 703–8. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328332c6ab
- Mikwar, M., MacFarlane, A.J., Marchetti, F. "Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age." *Mutat Res* 785 (2020): 108320. DOI: 10.1016/j.mrev.2020.108320
- Iouannou, D., Fortun, J., Tempert, H.G. "Meiotic nondisjunction and sperm aneuploidy in humans." *Reproduction* 157 (2019): R15–R31. DOI: 10.1530/REP-18-0318
- Sheth, F.J., Liehr, T., Kumari, P., et al. "Chromosomal abnormalities in couples with repeated fetal loss: An Indian retrospective study." *Indian J Hum Genet* 19 (2013): 415–22. DOI: 10.4103/0971-6866.124369
- Jobanputra, V., Roy, K.K., Kriplani, A., Kuchera, K. "Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in women with high risk pregnancies." *Indian J Med Res* 114 (2001): 148–55.
- Bonomi, M., Rochia, V., Pasquali, D., et al. "Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism." *J Endocrinol Invest* 40 (2017): 123–34. DOI: 10.1007/s40618-016-0541-6
- Roberts, A.J., Fechner, P.Y. "Description of Turner Syndrome." In: *Turner Syndrome*. Springer International Publishing (2020): 1–12. DOI: 10.1007/978-3-030-34150-3\_1
- Filges, I., Manokhina, I., Peñaheerra, M.S., et al. "Recurrent triploidy due to a failure to complete maternal meiosis II: Wholeome sequencing reveals candidate variants." *Mol Hum Reprod* 21 (2014): 339–46. DOI: 10.1093/molehr/gau112
- Hardy, K., Hardy, P.J. "1(st) trimester miscarriage: four decades of study." *Transl Pediatr* 4 (2015): 189–200. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.03.05
- Atia, I.A. "Overview of genetic causes of recurrent miscarriage and the diagnostic approach." *Biocell* 43:4 (2019): 253–62. DOI: 10.32604/biocell.2019.08180
- Stephenson, M.D., Awartani, K.A., Robinson, W.P. "Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: A case-control study." *Hum Reprod* 17 (2002): 446–51. DOI: 10.1093/humrep/17.2.446
- Nikitina, T.V., Sazhenova, E.A., Tolmacheva, E.N., et al. "Comparative Cytogenetic Analysis of Spontaneous Abortions in Recurrent and Sporadic Pregnancy Losses." *Biomed Hub* 1 (2016): 1–11. DOI: 10.1159/000446099
- Nikitina, T.V., Sazhenova, E.A., Zhigalina, D.I., et al. "Karyotype evaluation of repeated abortions in primary and secondary recurrent pregnancy loss." *J Assist Reprod Genet* 37 (2020): 517–25. DOI: 10.1007/s10815-020-01703-y
- Robinson, W.P., McFadden, D.E., Stephenson, M.D. "The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy/polyploidy." *Am J Hum Genet* 69 (2001): 1245–54. DOI: 10.1086/324468
- Enciso, M., Sarasa, J., Xanthopoulos, L., et al. "Polymorphisms in the MTHFR gene influence embryo viability and the incidence of aneuploidy." *Hum Genet* 135 (2016): 555–68. DOI: 10.1007/s00439-016-1652-z
- McCoy, R.C., Demko, Z., Ryan, A., et al. "Common variants spanning PLK4 are associated with mitotic-origin aneuploidy in human embryos." *Science* 348:6231 (2015): 235–8. DOI: 10.1126/science.1253337
- Scriven, P.N. "Squaring the circle of recurrent pregnancy loss (RPL)." *J Assist Reprod Genet* 37 (2020): 1067–8. DOI: 10.1007/s10815-020-01780-z
- Massalska, D., Zimowski, J.G., Bijok, J., et al. "First trimester pregnancy loss: Clinical implications of genetic testing." *J Obstet Gynaecol Res* 43 (2017): 23–9. DOI: 10.1111/jog.13179

Пропозиції МЛ ДІЛА	
Дослідження	Терміни виконання і графік взяття БМ (Київ/регіони)
<b>Постнатальне дослідження</b>	
Каріотипування (матеріал-кров)	Звичайне виконання: 21/22,5 д.
Каріотипування сімейної пари (матеріал-кров)	Термінове виконання 7/8 д. Графік взяття: щоденно <b>! Каріотипування сімейної пари оформлюється тільки при одномоментному зверненні сімейної пари.</b>
Постнатальне FISH: 13, 18, 21 (матеріал – кров)	Виконання 8/9,5 д.
Постнатальне FISH: X, Y (матеріал – кров)	Графік взяття: щоденно
<b>Пренатальне дослідження</b>	
Каріотипування або FISH, 5 хромосом: 13, 18, 21, X і Y (матеріал – абортус)	Звичайне виконання: 15/16,5 д. Графік взяття: щоденно
Каріотипування та FISH, 5 хромосом: 13, 18, 21, X і Y (матеріал – ворсини хоріону вагітності, що розвивається)	Звичайне виконання: 15/16,5 д.
Каріотипування та FISH, 5 хромосом: 13, 18, 21, X і Y (матеріал – амніотична рідина)	Графік взяття: пн-сб/пн-пт

## Каріотипування від ДІЛА це:

- достовірна діагностика хромосомних аномалій;
- німецьке обладнання MetaSystems – експерт у цитогенетичній діагностиці більше 30 років,
- автоматизована система сканування скелець – оцінка більшої кількості метафазних пластин – висока інформативність результатів;
- швидкі терміни видачі результатів;
- висока кваліфікація цитогенетиків;
- заключення згідно з International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN 2016).

41. Shearer, B.M., Thorland, E.C., Carlson, A.W., et al. "Reflex fluorescent in situ hybridization testing for unsuccessful product of conception cultures: A retrospective analysis of 5555 samples attempted by conventional cytogenetics and fluorescent in situ hybridization." *Genet Med* 13 (2011): 545–52. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31820c685b

42. Stephenson, M.D., Sierra, S. "Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement." *Hum Reprod* 21 (2006): 1076–82. DOI: 10.1093/humrep/dei417

43. Priya, P.K., Mishra, V.V., Roy, P., Patel, H. "A study on balanced chromosomal translocations in couples with recurrent pregnancy loss." *J Hum Reprod Sci* 11 (2018): 337–42. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS\_132\_17

44. Page, J.M., Silver, R.M. "Genetic causes of recurrent pregnancy loss." *Clin Obstet Gynecol* 59 (2016): 498–508. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000217

45. Vandeweyer, G., Kooy, R.F. "Balanced translocations in mental retardation." *Hum Genet* 126 (2009): 133–47. DOI: 10.1007/s00439-009-0661-6

46. Maithripala, S., Durland, U., Havelock, J., et al. "Prevalence and Treatment Choices for Couples with Recurrent Pregnancy Loss Due to Structural Chromosomal Anomalies." *J Obstet Gynaecol Canada* 40 (2018): 655–62. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.09.024

47. Dhillon, R.K., Hillman, S.C., Morris, R.K., et al. "Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: A systematic review and meta-analysis." *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 121 (2014): 11–21. DOI: 10.1111/1471-0528.12382

48. Bernardi, L.A., Plunkett, B.A., Stephenson, M.D. "Is chromosome testing of the second miscarriage cost saving? A decision analysis of selective versus universal recurrent pregnancy loss evaluation." *Fertil Steril* 98 (2012): 156–61. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.038

49. Popescu, F., Jaslow, C.R., Kutteh, W.H. "Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients." *Hum Reprod* 33 (2018): 579–87. DOI: 10.1093/humrep/dey021

50. Foyouzi, N., Cedars, M.I., Huddleston, H.G. "Cost-effectiveness of cytogenetic evaluation of products of conception in the patient with a second pregnancy loss." *Fertil Steril* 98 (2012): 151–5.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.007

51. Papas, R.S., Kutteh, W.H. "A new algorithm for the evaluation of recurrent pregnancy loss redefining unexplained miscarriage: review of current guidelines." *Curr Opin Obstet Gynecol* 32 (2020): 371–9. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000647

52. Khalife, D., Ghazeei, G., Kutteh, W. "Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: new strategies for optimal evaluation of women who may be superfertile." *Semin Perinatol* 43 (2019): 105–15. DOI: 10.1053/j.semper.2018.12.008

53. Bi, W., Borgan, C., Pursley, A.N., et al. "Comparison of chromosome analysis and chromosomal microarray analysis: What is the value of chromosome analysis in today's genomic array era?" *Genet Med* 15 (2013): 450–7. DOI: 10.1038/gim.2012.152

54. Dugoff, L., Norton, M.E., Kuller, J.A. "The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis." *Am J Obstet Gynecol* 215 (2016): 82–89. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.07.016

55. Fakhro, K.A., Robay, A., Rodriguez-Flores, J.L., Crystal, R.G. "Genetic Evaluation of Male Infertility." In: *Genetic Male Infertility*. Springer International Publishing (2020): 95–118. DOI: 10.1007/978-3-030-37972-8\_6

56. Mumford, S.L., Garbose, R.A., Kim, K., et al. "Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study." *Lancet Diabetes Endocrinol* 6 (2018): 725–32. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30153-0

57. Bunnewell, S.J., Honess, E.R., Karia, A.M., et al. "Diminished ovarian reserve in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis." *Fertil Steril* 113 (2020): 818–27.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.014

## ЧАС ЗМЕНШИТИ ВІДСОТК ЗАВЖИЧО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗУ

### Огляд клінічних рекомендацій та нових діагностичних алгоритмів

**Т.М. Тутченко**, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ

**О.А. Бурка**, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ

**В.С. Самілік**, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», Спеціалізований медико-генетичний центр Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», м. Київ

**О.В. Трохимович**, д. мед. н., головний науковий співробітник відділення планування сім'ї ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

**О.І. Кротик**, завідувачка відділення планування сім'ї та ДРТ з кабінетом ендокринної гінекології Клініки репродуктивних технологій УДІР НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ

**О.Л. Громова**, асистент кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Звичне невиношування вагітності (ЗНВ) є поліетіологічною патологією, більша частина причин та факторів ризику якої до сьогодні залишається невивченою. В статті представлено огляд актуальних клінічних настанов із ЗНВ, з якого видно протиріччя рекомендацій щодо певних позицій з обстеження та лікування.

Зважаючи на відмінності рекомендацій різних клінічних настанов щодо генетичного тестування, проведено детальний огляд першоджерел щодо внеску хромосомної патології у розвиток ЗНВ. Останні підтверджують цінність цитогенетичного дослідження продукту зачаття і приділення належної уваги вивченню факторів, що підвищують ризик рекурентних кількісних хромосомних аномалій (анеуплоїдії, поліплоїдії), не обмежуючись фактором віку матері. Збалансовані структурні аномалії хромосом є причиною ЗНВ в 5%. Їх носії фенотипово не відрізняються від людей з нормальним каріотипом, але мають високий ризик непідності, ЗНВ, мертвородження, народження дитини з хромосомною патологією. Обстеження подружжя із ЗНВ на наявність збалансованих структурних аномалій хромосом є першим і обов'язковим етапом обстеження, особливо якщо цитогенетичне дослідження продуктів зачаття не проводилось або було неінформативним.

Стаття також включає огляд досліджень 2019–2020 рр., присвячених удосконаленню діагностичних алгоритмів причин ЗНВ для зменшення відсотка ідіопатичних випадків. Дослідження науковців доводять, що повне обстеження для виявлення всіх можливих причин ЗНВ, незалежно від результату визначення каріотипу продукту зачаття, дозволяє зменшити частоту ідіопатичного ЗНВ до 10–15%.

Таким чином, проведення всім парам із ЗНВ максимального обстеження (діагностики генетичних, анатомічних, аутоімунних, гормональних і мікробіологічних причин, а також ретельної оцінки факторів ризику) дозволяє суттєво зменшити долю ідіопатичних форм ЗНВ. Це позбавляє пацієнтів стресу від невизначеності, дозволяє уникнути необґрунтованого емпіричного лікування і розробити індивідуальний план реалізації репродуктивної функції за необхідності із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій.

**Ключові слова:** звичне невиношування вагітності, анеуплоїдії, збалансовані структурні аномалії хромосом, каріотипування, метод FISH, хромосомний мікроматричний аналіз, антифосфоліпідний синдром, хронічний ендометрит.

## ВРЕМЯ СНИЗИТЬ ПРОЦЕНТ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

### Обзор клинических рекомендаций и новых диагностических алгоритмов

**Т.Н. Тутченко**, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», отдела репродуктивного здоровья ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», г. Киев

**О.А. Бурка**, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», г. Киев

**В.С. Самильяк**, научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», Специализированный медико-генетический центр Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДИТ», г. Киев

**О.В. Трохимович**, д. мед. н., главный научный сотрудник отделения планирования семьи ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

**Е.И. Кротик**, заведующая отделением планирования семьи и ВРТ с кабинетом эндокринной гинекологии Клиники репродуктивных технологий УГИР НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

**А.Л. Громова**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ им. А.А. Богомольца, г. Киев

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) является полиэтиологической патологией, большая часть причин и факторов риска которой до сих пор остается неизученной. В статье представлен обзор актуальных клинических руководств по ПНБ, из которого видно противоречие рекомендаций по некоторым позициям обследования и лечения.

Учитывая различия рекомендаций по генетическому тестированию, проведен детальное исследование первоисточников о вкладе хромосомной патологии в ПНБ. Последние подтверждают ценность цитогенетического исследования продукта зачатия и необходимость уделения должного внимания изучению факторов, повышающих риск рекуррентных количественных хромосомных аномалий (анеуплоидии, полиплоидии), не ограничиваясь фактором возраста матери. Сбалансированные структурные аномалии хромосом являются причиной ПНБ в 5%. Их носители фенотипически не отличаются от людей с нормальным каріотипом, но имеют высокий риск бесплодия, ПНБ, мертворождения, рождения ребенка с хромосомной патологией. Обследование супругов с ПНБ на наличие сбалансированных структурных аномалий хромосом является первым и обязательным этапом обследования, особенно если цитогенетическое исследование продуктов зачатия не проводилось или было неинформативным. Статья также включает обзор исследований 2019–2020 гг., посвященных совершенствованию диагностических алгоритмов продуктов причин ПНБ для уменьшения процента идиопатических случаев. Исследования ученых доказывают, что полное обследование для выявления всех возможных причин ПНБ независимо от результата определения каріотипа продукта зачатия позволяет уменьшить частоту идиопатического ПНБ до 10–15%.

Таким образом, проведение всем парам с ПНБ максимального обследования (диагностики генетических, анатомических, аутоиммунных, гормональных и микробиологических причин, а также тщательной оценки факторов риска) позволяет существенно уменьшить долю идиопатических форм ПНБ. Это снижает у пациентов стресс от неопределенности, позволяет избежать необоснованного эмпирического лечения и разработать индивидуальный план реализации репродуктивной функции при необходимости с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности, анеуплоидии, сбалансированные структурные аномалии хромосом, каріотипирование, метод FISH, хромосомный мікроматричний аналіз, антифосфоліпідний синдром, хронический ендометрит.

## TIME TO REDUCE THE RATE OF IDIOPATHIC RECURRENT PREGNANCY LOSSES

### Review of clinical guidelines and new diagnostic algorithms

**T.M. Tutchenko**, PhD, senior researcher of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Department of Reproductive Health of SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv

**O.A. Burka**, PhD, associate professor at the Obstetrics and Gynaecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University, scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv

**V.S. Samilyk**, scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Center of Medical Genetic, National children hospital "OKHMATDYT", Kyiv

**O.V. Trokhymovych**, MD, chief researcher, Department of Family Planning, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

**O.I. Krotik**, head of Department of family planning and ART with cabinet of endocrine gynecology, Clinic of reproductive technology, Ukrainian State Institute of Reproductive Health, P.L. Shupyk NMAPE of the MoH of Ukraine, Kyiv

**O.L. Gromova**, assistant, Obstetrics and gynecology department of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv

Recurrent pregnancy loss (RPL) is a polyetiological pathology, with the majority of causes and risk factors still not fully understood. The paper provides an overview of the current clinical guidelines on RPL, which shows the contradictions of recommendations for certain positions of examination and treatment. Taking into account the differences in the recommendations for genetic testing a detailed review of primary sources on the contribution of chromosomal pathology to RPL was done that confirms the value of cytogenetic testing of the conception product and need for attention to study of other than mother's age factors that increase the risk of recurrent quantitative chromosomal abnormalities (aneuploidies, polyploidies). Balanced structural chromosomal abnormalities are the cause 5% of RPL. Carriers of balanced structural abnormalities do not phenotypically differ from people with a normal karyotype, but have a high risk of infertility, recurrent miscarriage, stillbirth, and birth of a child with chromosomal abnormalities. Examination of spouses with RPL for balanced structural chromosome abnormalities is the first and mandatory stage of examination, especially if cytogenetic examination of the conception products was not performed or was not informative.

This article also includes a review of studies in 2019–2020 years on improving diagnostic algorithms for the RPL causes to reduce the idiopathic cases. Scientific researches prove that a complete examination to identify all possible causes of RPL regardless of the result of the conception product karyotype determining can reduce the frequency of idiopathic RPL to 10–15%.

Thus, the exhaustive examination of all couples with RPL (diagnosis of genetic, anatomical, autoimmune, hormonal and microbiological causes, as well as a thorough assessment of risk factors) can significantly reduce the proportion of idiopathic forms of RPL. This reduces the stress of uncertainty and unreasonable empirical treatment in patients and provides a possibility to develop an individual plan for reproduction, using assisted reproductive technologies if necessary.

**Keywords:** recurrent pregnancy loss, aneuploidy, balanced structural chromosome abnormalities, karyotyping, FISH, chromosomal microarray analysis, antiphospholipid syndrome, chronic endometritis.