

## АЛГОРИТМИ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОГО І ПРЕНАТАЛЬНОГО МОНІТОРИНГУ В РОДИНАХ З ПОРУШЕННЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

Центр репродукції людини «САНА-МЕД» (м. Харків)

\*Обласний спеціалізований центр медичної генетики та пренатальної діагностики

(м. Донецьк)

Робота виконана в рамках наукової теми «Дослідження факторів жіночого та чоловічого безпліддя в віддалений період після аварії на Чорнобильській АЕС», № держ. реєстрації 0111U000755.

**Вступ.** В Україні протягом останніх десятиріч складається край несприятлива демографічна ситуація на фоні суттєвого скорочення середньої очікуваної тривалості життя, тому збереження репродуктивного здоров'я населення виходить за рамки суто медичного питання і стає загальнодержавною проблемою [1]. Новітні методи лікування безпліддя, зокрема, допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), стали невід'ємною частиною сучасного акушерства та гінекології. Проте, їхнє широке використання піднімає ряд проблемних питань, серед яких оцінка генетичного навантаження в родині з порушеннями репродуктивної функції (ПРФ); визначення частоти вроджених вад розвитку при індукованих вагітностях і частоти анеуплоїдії в гаметах і ембріонах при окремих видах чоловічої та жіночої неплідності. Водночас, настання вагітності в програмах лікування безпліддя – це лише початковий етап, після якого найбільш важливими питаннями є виношування і народження здорової дитини [4]. У цьому зв'язку набуває особливого значення удосконалення підходів до проведення комплексної пренатальної діагностики (ПД) при вагітностях після застосування ДРТ. В силу того, що подружні пари з безпліддям входять не тільки до групи високого генетичного, але й перинатального ризику, проведення ПД в таких родині потребує індивідуалізованого підходу, який раніше не розроблявся.

**Метою дослідження** стало обґрунтування алгоритму преконцепційного і пренатального моніторингу в системі допоміжних репродуктивних технологій для підвищення якості надання медичної допомоги родині з порушеннями репродуктивної функції.

**Об'єкт і методи дослідження.** На першому етапі роботи проведено комплексне обстеження родин з обтяженим репродуктивним анамнезом, а також гамет і ембріонів, отриманих у ході застосованих ДРТ. На другому етапі обстеження проводили у жінок

з індукованою вагітністю для удосконалення пренатальної діагностики вроджених вад розвитку (ВВР).

До основної групи було включено 858 подружніх пар з порушеною репродуктивною функцією, з них 531 родина з безпліддям та 327 с невиношуванням вагітності, які були під наглядом та проходили лікування в центрі репродукції людини «САНА-МЕД» протягом 2007-2014 рр. Контрольну групу склали 452 репродуктивно здорові подружні пари, що мали здорових дітей і обстежувалися в рамках підготовки до наступної вагітності.

*Клініко-генеалогічне обстеження* включало анкетування, аналіз соматичного і родинного анамнезу, оцінку фенотипу, складання родоводів та їхній генеалогічний аналіз, лабораторні дослідження (загальноклінічні, біохімічні, мікробіологічні, імунологічні, інструментальні), огляд спеціалістів – гінеколога, андролога, терапевта, генетика, ендокринолога та інших за показаннями.

*Цитогенетичні дослідження* на препаратах метафазних хромосом лімфоцитів периферичної крові виконували за стандартною процедурою [3] у 387 жінок і 298 чоловіків з порушеннями репродуктивної функції та у 380 репродуктивно здорових подружніх пар.

*Молекулярно-цитогенетичне дослідження* включало флуоресцентну гібридизацію *in situ* (FISH) з використанням ДНК-зондів для виявлення найбільш частих анеуплоїдій 13, 16, 18, 21, 22, X і Y на ядрах 21231 сперматозоїдів у 113 інфертильних та 29 здорових чоловіків; на 286 полярних тельцях ооцитів, на 294 бластомерах ембріонів, та на 461 трофобластичних клітинах, що були отримані в цервікальному слизу жінок.

*Імуногістохімічне дослідження* проводили з використанням трофобластспецифічних моноклональних антитіл для ідентифікування трофобластичних клітин у цервікальному слизу вагітних з подальшим проведенням молекулярно-цитогенетичного дослідження (FISH).

*Ультразвукові дослідження (УЗД)* проводили за допомогою сканеру SONOASE X8 (Medison, Korea) лінійними і конвексними датчиками 5-2, 7-4 МГц

## Алгоритм послідовного моніторингу родин з ПРФ

Етап	Що включає	Ефект
Як проводиться		
Преконцепційний	1. Медико-генетичне консультування родини. 2. Цитогенетичне обстеження родини. 3. Цитогенетичне обстеження гамет.	1. Вибір оптимального протоколу ДРТ. 2. Індивідуалізована схема наступної генетичної діагностики.
Масово		
Преім-плантаційний	Преімплантаційна генетична діагностика.	Підвищення результативності програм ДРТ за рахунок зниження частоти самовільних викиднів у випадках аномального каріотипу
Селективно		
Пренатальний	1. Цитогенетичний аналіз ембріонів при за-вмерлій вагітності/викидні. 2. Комбінований ультразвуковий та біохімічний скринінг I триместру (11-13тиж-нів). 3. Неінвазивна пренатальна діагностика 4. УЗД II триместру (18-22 тижні).	1. Якісне формування груп високого генетичного ризику при вагітностях після ДРТ. 2. Зниження числа зайвих інвазивних маніпуляцій на 48%. 3. Підвищення ступеня виявлення хромосомної патології до 97%, розповсюджених ВВР плода до 85%.
Масово		
Перинатальний	1. Раннє прогнозування перинатального ризику (пreekлампсія, передчасні пологи, затрим-ка розвитку плода) в 11-13 тижнів гестації. 2. Додаткові УЗД з доплерометрією в 22-24 і 30-32 тижні вагітності	1. Ефективний антенатальний моніторинг другої половини вагітності. 2. Зниження частоти перинатальних ускладнень при індукованих вагітностях на 29%.
Масово		
Постнатальний	1. Медико-генетичне консуль-тування родин у випадках народження дитини з врод-женим/спадковим захворю-ванням або несприятли-вого закінчення вагітності.	1. Визначення прогнозу нащадків в майбутньому. 2. Вибір оптимального протоколу ВРТ.
Селективно		

і вагінальним датчиком 8-4 МГц. У I триместрі вагітності (11-13 тижнів) обов'язково вимірювалися ехо-маркери хромосомної патології – товщина комірцевого простору (ТКП), кістка носу (КН), трикуспідальна регургітація (ТР), а також додатково визначалися доплерометричні показники кровоплину у венозній протоці (КВП) та маточних артеріях (КМА). Для забезпечення якісного проведення УЗД була пройдена сертифікація у Всесвітньому фонді медицини плода (Fetal Medicine Foundation, FMF) і отримана ліцензія на оцінку ранніх ехографічних генетичних маркерів. Зовнішній аудит результатів ультразвукового скринінгу проводився щорічно у FMF. Усього проаналізовано результати 6548 пренатальних ультразвукових обстежень вагітних жінок.

**Біохімічний скринінг** маркерів материнської сироватки – альфа-фетопротейну (АФП), вільної β-субодиниці хоріонічного гонадотропіну (вільний β-ХГЛ), некон'югованого естріолу (НЕ), пов'язаного з вагітністю білку плазми А (РАРР-А) проводили методом імунофлуоресцентного аналізу за технологією TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) на тест-системах виробництва „BRANMS” (Німеччина). Усього проведено 5966 досліджень маркерів материнської сироватки у 1 та 2 триместрах вагітності.

**Інвазивні методи** включали біопсію ворсин хоріону, трансабдомінальний амніоцентез, трансабдо-мінальну біопсію плаценти, кордоцентез. Приготування препаратів метафазних хромосом з біоптату ворсин хоріону та плаценти проводили „прямим” методом [3]. Культивування амніотичної рідини про-водилось за стандартною методикою (**табл.**).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили із використанням комп'ютерних програм “Statistica”, версія 6.0 (StatSoft Inc., США) та Microsoft Excel, версія 7.0 (Microsoft, США).

**Результати досліджень та їх обговорення.** В таблиці представлено систему медичного супроводу сімей з порушеннями репродуктивної функції, яка охоплює прекоцепційний, преімплантаційний, пренатальний, перинатальний і постнатальний етапи.

*Преконцепційний* етап дозволяє провести ефективну первинну профілактику вродженої та спадкової патології. Він проводиться безвибірково і включає:

1) Медико-генетичне консультування родин з генеалогічним аналізом, оскільки безпліддя є спадково асоційованим патологічним станом, що розвивається внаслідок геномних, хромосомних, генних мутацій, або має мультифакторний характер [5]. Наприклад, проведений нами аналіз родоводів родин із ендокринним безпліддям і ендокринним невиношуванням вагітності виявив схожу картину: високу частоту серцево-судинних захворювань (у середньому 25%), ожиріння (23%), цукрового діабету II типу (8%) у пробандів і домінування таких же патологічних станів, але з меншою частотою, у родичів. Це свідчить на користь їхнього загального етіопатогенезу і наявності проявів ефекту антиципації.

2) Обов'язкове цитогенетичне обстеження подружньої пари з ПРФ. В обстеженій вибірці пацієнтів анеуплоїдія та хромосомні перебудови у жінок з безпліддям зустрічались у 2,4%, а у чоловіків з безпліддям – у 14,2% (p<0,05). При ідіопатичному

невиношуванні вагітності порушення хромосомного набору були виявлені у 6,8% жінок і у 7,6% чоловіків ( $p < 0,05$ ). В структурі хромосомної патології при безплідді переважали регулярні ( $1/3$ ) або мозаїчні ( $2/3$ ) моносомії та трисомії статевих хромосом.

При невиношуванні вагітності, навпаки, найчастіше зустрічалися структурні хромосомні перебудови: робертсоновські транслокації аутосом ( $3/5$ ), інверсії ( $2/5$ ) та реципрокні транслокації аутосом ( $1/5$ ).

Своєчасне цитогенетичне тестування родин перед застосуванням ДРТ дозволяє вибрати адекватну схему репродуктивних програм та подальших преімплантаційних і пренатальних обстежень.

3) Якщо каріотип подружжя в нормі, рекомендується дослідити частоту анеуплоїдії в яйцеклітинах та сперматозоїдах. За даними проведеного нами молекулярно-цитогенетичного аналізу було встановлено, що частота анеуплоїдних ооцитів у жінок в програмах ДРТ складала 46,2%. При індукції овуляції частота хромосомних аберацій в ооцитах була в 2,4 рази вище, ніж у природних циклах (47,4% і 20,0% відповідно,  $p < 0,05$ ). Найчастіше зустрічалися анеуплоїдія по хромосомах 21 і 22 – відповідно в 12,6% і 12,2% від досліджених у FISH ооцитів. Також було відзначено, що зі збільшенням віку жінки частота анеуплоїдії зростала. Так, у віці до 30 років більше третини жінок (32,6%) мали анеуплоїдні ооцити, в 30-34 роки – 44,4%, а в 35-39 років – більше половини (52,9%), а у віці більше 40 років – 63,0% ( $P_{<30-35-39, >40} < 0,05$ ). Частота анеуплоїдії в сперматозоїдах була найвищою у чоловіків зі змінами каріотипу (близько 15%), серед чоловіків з безпліддям і нормальним каріотипом – близько 7%. Найчастіше зустрічалася анеуплоїдія за хромосомами X, Y, 21 і 22.

Таким чином, у інфертильних пацієнтів формуються гамети з мутаціями *de novo*, використання яких в програмах ДРТ може призвести до народження дитини з хромосомною патологією. Подружні пари, у яких чоловіки мають підвищений рівень анеуплоїдії в сперматозоїдах, повинні бути орієнтовані на преімплантаційну генетичну діагностику (ПГД) і кваліфіковану пренатальну діагностику.

У разі настання вагітності після застосування методів ДРТ *преімплантаційний етап* повинен включати преімплантаційний генетичний скринінг анеуплоїдії у ембріонів, який застосовується селективно у попередньо сформованих групах ризику, до яких входять: жінки віком 40 років і більше; жінки, які при попередніх вагітностях мали дитину/плід з хромосомною патологією; жінки з більше ніж двома невдалими спробами екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) або перериваннями вагітності у ранніх термінах; родини зі змінами каріотипу [7]. Окрему специфічну ПГД проходять родини з моногенними або сцепленими зі статтю спадковими хворобами. За даними проведеного нами FISH-аналізу 294 ядер бластомерів в 79 програмах ДРТ було встановлено, що частота анеуплоїдії ембріонів при жіночому безплідді в 2 рази перевищувала цей показник при чоловічому безплідді (48,4% і 23,2% відповідно,  $p < 0,05$ ), тобто, має місце переважний материнський вплив

на формування анеуплоїдії ембріонів. Найбільш часто при ПГД бластомерів в анеуплоїдію були залучені хромосоми 21 (24,0%), XY (21,0%) і 16 (18,0%). Завдяки селективному проведенню ПГД у визначених групах ризику досягається підвищення результативності програм ДРТ за рахунок зниження частоти самовільних викиднів у випадках аномального каріотипу.

*Пренатальний етап* охоплює стадії активного ембріогенезу і є основним для вторинної профілактики вроджених вад розвитку в родинах з ПРФ. Він повинен забезпечити:

1) цитогенетичне обстеження ембріону при зазвертванні на ранніх стадіях індукованих вагітностей – для встановлення причини несприятливого закінчення вагітності і оптимізації наступних протоколів лікування.

2) безвибірковий комбінований ультразвуковий і біохімічний скринінг 1 триместру вагітності (11-13 тижнів) для діагностики хромосомної патології і грубих ВВР плода [2, 8]. Умовами забезпечення максимальної точності обстеження і запобігання завищеного числа хибнопозитивних результатів обстеження є:

- обов'язкова оцінка при УЗД чотирьох маркерних ознак (комірцевий простір, кістка носу, кровоплин у венозній протоці, трикуспідальна регургітація);

- використання для розрахунку індивідуального ризику жінки програмного забезпечення, яке враховує всі ці чотири показники;

- проведення корекції рівня біохімічного маркеру плацентарного білку PAPP-A, який згідно власних даних має достовірну тенденцію до зниження при вагітностях після ДРТ – 0,84 МоМ порівняно з 1,04 МоМ в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Призначення інвазивних маніпуляцій жінкам з індукованою вагітністю доцільно, починаючи з 40 років. В групі жінок віком 35-39 років слід використовувати диференційований підхід з урахуванням результатів пренатального генетичного скринінгу I триместру для запобігання зайвих інвазивних втручань. Нами було проаналізовано, як корелювало рішення вагітних жінок «за» або «проти» інвазивної маніпуляції зі значенням її індивідуального генетичного ризику.

При ризику 1:2 – 1:50 інвазивне обстеження погоджувалися пройти 94% жінок, при ризику 1:51-1:100 – 89%, при ризику 1:101-1:150 – 82%; при ризику 1:201-1:250 – 71%. Якщо ж інвазивну маніпуляцію рекомендували тільки за показаннями віку (без урахування результатів пренатального скринінгу), то рішення «за» приймали не більше 62% жінок з індукованою вагітністю.

3) ультразвукове обстеження 2 триместру (18-22 тижні) для виключення ВВР плода нехромосомної етіології.

Власний досвід проведення комплексної пренатальної діагностики за такою схемою при вагітностях після ДРТ свідчить, що ступінь виявлення хромосомної патології може скласти 97%, розповсюджених вроджених вад розвитку – 85% [6].

Завданням *перинатального етапу*, який включає стадію активного росту і розвитку плода, є забезпечення ефективного антенатального моніторингу другої половини вагітності. Для його успішності потрібно:

1) раннє прогнозування для кожної жінки з індукованою вагітністю ступеня перинатального ризику – внаслідок майже двократно збільшеної частоти спонтанного переривання вагітності (11,7% в 1 триместрі і 2,7% в 2 триместрі), передчасних пологів (11,6%), прееклампсії (13,2%) порівняно з фізіологічною вагітністю (6,3%, 0,7%, 5,8% і 7,5% відповідно,  $p < 0,01$ ).

Паралельний аналіз виходів вагітностей і рівнів біохімічних маркерів в загальній обстеженій вибірці вагітних дозволив визначити комбінації змін сироваткових показників, які корелювали з тим чи іншим ускладненням. Найбільшу прогностичну цінність мали рівні PAPP-A і вільного Я-ХГЛ у 1 триместрі, зниження яких менше 0,4 МоМ в 29,5% зустрічалося при передчасних пологах, затримці розвитку плода, внутрішньоутробній загибелі плода після 20 тижнів, прееклампсії. Ще більшу прогностичну значущість (36,7%) мало ізольоване зниження рівня PAPP-A в 11-13 тижнів менше 0,3 МоМ, особливо для розвитку прееклампсії, при цьому важкість протікання прееклампсії зворотно корелювала з рівнем PAPP ( $r = -0,396$ ,  $p < 0,01$ ).

Із ультразвукових маркерів виражені зміни зареєстровано в доплерометричних показниках пульсаційного індексу в маточних артеріях в 11-13 тижнів гестації. Вагітності після ДРТ з прееклампсією і ті, що закінчилися самоабортom до 20 тижнів вагітності супроводжувалися появою ранньої діастолічної в'їмки, низьким діастолічним кровоплином і збільшенням індексу пульсації в 47% випадків.

2) проведення додаткових ультразвукових досліджень з доплерометрією маточно-плодового кровоплину у термінах 22-24 і 30-32 тижні гестації у сформованих в 1 триместрі групах високого перинатального ризику.

За модельованими даними чутливість такого алгоритму (рання оцінка індивідуального перинатального ризику жінки в 11-13 тижнів вагітності за рівнем PAPP-A, показником пульсаційного індексу в маточних артеріях, соматичним анамнезом (вік, індекс маси тіла, артеріальний тиск, діабет, захворювання нирок) і родинним анамнезом з наступним ультразвуковим моніторингом у 2-3 триместрах) складає 64,8% і дозволяє в цілому знизити частоту перинатальних ускладнень при індукованих вагітностях на 29%.

Нарешті, на *постнатальному етапі* медико-генетична допомога потрібна родинам з ПРФ, в яких народилася дитина з вродженою або спадковою патологією. Повторне медико-генетичне консультування призначається також у випадках несприятливого закінчення вагітності (ранній або пізній самовільний викидень, антенатальна загибель плода). Це дозволяє визначити прогноз потомства в майбутньому та вибрати оптимальний наступний протокол ДРТ.

**Висновки.** У дослідженні на підставі комплексного клініко-генетичного обстеження обґрунтовано послідовний алгоритм на прекоцепційному, преімплантаційному, пренатальному і перинатальному етапах та визначено відповідні обсяги генетичних обстежень, які сприяють підвищенню якості надання медичної допомоги родинам з порушеннями репродуктивної функції.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведення подальших досліджень у галузі неінвазивної пренатальної діагностики та дослідження інформативності нових біохімічних маркерів, що дозволяють прогнозувати ускладнення індукованих вагітностей.

### Література

1. Авраменко Н. В. Аспекти репродуктивного здоров'я населення України / Н. В. Авраменко, Д. Е. Барковский // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 71–73.
2. Арбузова С. Б. Ранній пренатальний генетичний скринінг – діагностичні можливості та умови ефективності. Регіональний досвід / С. Б. Арбузова, М. І. Ніколенко // Міжнародний вісник медицини. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 8–13.
3. Баранов В. С. Цитогенетика эмбрионального развития человека / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова. – Санкт-Петербург: Н-Л, 2007. – 640 с.
4. Венцьківський Б. М. Нові аспекти патогенезу, лікування та профілактики невиношування вагітності / Б. М. Венцьківський // Здоров'я жінчини. – 2005. – № 2 (22). – С. 10–12.
5. Грабарь В. В. Медико-генетическая характеристика супружеских пар с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / В. В. Грабарь, А. М. Феськов, Е. С. Жилкова // Таврийский медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3, Ч. 2 (55). – С. 79–83.
6. Грабарь В. В. Ультразвуковой скрининг врожденной патологии плода при индуцированной беременности в I триместре / В. В. Грабарь // Український радіологічний журнал. – 2014. – № 2. – С. 145–149.
7. Феськов А. М. Результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий при проведении преимплантационного генетического скрининга / А. М. Феськов А. М., В. В. Грабарь, Сомова Е. В., Жилкова Е. С. // Здоров'я жінчини. – 2010. – № 7 (53). – С. 222–225.
8. Lambert-Messerlian G. First- and second-trimester Down syndrome screening markers in pregnancies achieved through assisted reproductive technologies (ART): a FASTER trial study / G. Lambert-Messerlian, L. Dugoff, J. Vidaver [et al.] // Prenatal Diagnosis. – 2006. – Vol. 26. – P. 672–678.

УДК 575. 116:616-076. 4-053. 13

### **АЛГОРИТМИ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОГО І ПРЕНАТАЛЬНОГО МОНІТОРИНГУ В РОДИНАХ З ПОРУШЕННЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ**

**Грабар В. В., Арбузова С. Б., Феськов О. М., Ніколенко М. І., Телітченко А. Г.**

**Резюме.** Метою роботи стало обґрунтування алгоритму прекоцепційного і пренатального моніторингу в системі допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) для підвищення якості надання медичної допомоги сім'ям з порушеннями репродуктивної функції (ПРФ). Дослідження включало два етапи – на 1-му було проведено комплексне обстеження 858 сімей з ПРФ, в тому числі вивчався їх сімейний анамнез, проведено дослідження їх каріотипів, частоти анеуплодії в їх гаметах, у ембріонів при ДРТ. На 2-му етапі проводилась комплексна пренатальна діагностика при індукованих вагітностях. На підставі цього обстеження розроблена система медичного супроводу сімей з ПРФ, яка охоплює прекоцепційний, преімплантаційний, пренатальний, перинатальний і постнатальний етапи. Виявлено, що анеуплодія та хромосомні перебудови у жінок з безпліддям зустрічалися у 2,4%, а у інфертильних чоловіків в 14,2%; при ідіопатичному невиношуванні вагітності у 6,8% жінок і у 7,6% чоловіків; частота анеуплоїдних ооцитів в програмах ДРТ склала 46,2%, анеуплоїдних сперматозоїдів у чоловіків з аномальним каріотипом близько 15%, у чоловіків з безпліддям і нормальним каріотипом близько 7%; частота анеуплоїдії у ембріонів при жіночому безплідді становить 48,4%, при чоловічому – 23,2%. Проведення комплексного пренатального та перинатального скрінінгу дозволило виявити 97% хромосомної патології і 85% ВПР, знизити частоту перинатальних ускладнень при індукованих вагітностях на 29%.

**Ключові слова:** порушення репродуктивної функції, прекоцепційний період, пренатальний період, алгоритм моніторингу.

УДК 575. 116:616-076. 4-053. 13

### **АЛГОРИТМЫ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОГО И ПРЕНАТАЛЬНОГО МОНИТОРИНГА В СЕМЬЯХ С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ**

**Грабарь В. В., Арбузова С. Б., Феськов А. М., Николенко М. И., Телитченко А. Г.**

**Резюме.** Целью работы явилось обоснование алгоритма прекоцепционного и пренатального мониторинга в системе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для повышения качества оказания медицинской помощи семьям с нарушениями репродуктивной функции. Исследование включало два этапа – на 1-м было проведено комплексное обследование 858 семей с нарушением репродуктивной функции, в том числе изучался их семейный анамнез, проведено исследование их каріотипов, частоты анеуплоидии в их гаметах, у эмбрионов при ВРТ. На 2-м этапе проводилась комплексная пренатальная диагностика при индуцированных беременностях. На основании этого обследования разработана система медицинского сопровождения семей с ПРФ, которая охватывает прекоцепционный, преимплантационный, пренатальный, перинатальный и постнатальный этапы. Виявлено, что анеуплодия и хромосомные перестройки у женщин с бесплодием встречались у 2,4%, а у мужчин с бесплодием – у 14,2%; при идиопатическом невынашивании беременности – у 6,8% женщин и у 7,6% мужчин; частота анеуплоидных ооцитов в программах ВРТ составила 46,2%, анеуплоидных сперматозоидов у мужчин с аномальным каріотипом – около 15%, у мужчин с бесплодием и нормальным каріотипом около 7%; частота анеуплоидии у эмбрионов при женском бесплодии составляет 48,4%, при мужском – 23,2%. Проведение комплексного пренатального и перинатального скрининга позволило выявить 97% хромосомной патологии и 85% распространенных ВПР, снизить частоту перинатальных осложнений при индуцированных беременностях на 29%.

**Ключевые слова:** нарушение репродуктивной функции, прекоцепционный период, пренатальный период, алгоритм мониторинга

UDC 575. 116:616-076. 4-053. 13

### **Algorithms of Preconception and Prenatal Monitoring in Families with Reproductive Disorders**

**Grabar V. V., Arbusova S. B., Feskov O. M., Nikolenko M. I., Telitchenko A. G.**

**Abstract.** The aim of work was to make a rationale algorithm of preconception and prenatal monitoring in the system of assisted reproductive technologies (ART) to increase the quality of medical assistance in families with complicated reproductive function. Investigation included two phases: within the 1st stage the complex investigation in 858 families with reproductive disorders was done, including, families history, investigation of karyotype, frequency of aneuploidy in their gametes and embryos at ART; at the 2nd stage the complex prenatal diagnostic was performed in induced pregnancies. On the grounds of this investigation the system of medical assistance in families after ART was designed, it includes preconception, preimplantation, prenatal and postnatal stages. In preconception stage, complex medical and genetic consultation, cytogenetic investigation of families, gametes were done. Been detected, that infertility and miscarriage are the conditions associated with heredity due to genomic, chromosomal, genes mutations or have multifactor origin. Aneuploidy and chromosomal rearrangements in women with infertility occurred in 2,4%, in men with infertility – at 14,2%; with idiopathic miscarriage in 6,8% of women and in

7,6% of men. The frequency of aneuploid oocytes in ART programs amounted to 46,2%, aneuploid sperm in men with an abnormal karyotype was about 15% of men with infertility and normal karyotype about 7%. On the preimplantation stage the preimplantation genetic screening of aneuploidy in embryos was performed selectively and showed that the frequency of aneuploidy in embryos under female infertility was 48,4%, men infertility – 23,2%. At the prenatal stage a randomized ultrasound and biochemical screening of 1st trimester (11-13 weeks) for the diagnosis of chromosomal aberrations and congenital malformations (CM) of the fetus was done; the 2nd trimester ultrasound examination (18-22 weeks) to avoid the CM of non-chromosomal etiology was performed, and such an approach made it possible to revealed 97% of chromosomal aberrations and 85% common CM. On the perinatal stage the perinatal risk were determined through a comprehensive analysis of biochemical markers and dopplerometric indicators. The sensitivity of this algorithm is 64.8% and it reduces the incidence of perinatal complications in induced pregnancies by 29%. On postnatal stage medical and genetic assistance was provided to families with reproductive dysfunction in which the child with CM was born as well as in cases of adverse pregnancy outcomes, which allowed to determine the prognosis of offspring in the future and to choose the optimal next protocol of ART.

**Keywords:** reproductive disorders, preconception, prenatal period, algorithm of monitoring.

*Рецензент – проф. Ліхачов В. К.*

*Стаття надійшла 16. 12. 2014 р.*