

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 6

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (395) 649-54-95 или по факсу: +7 (395) 649-54-96.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.373>

Вопрос о необходимости и показаниях к проведению генетического скрининга в акушерско-гинекологической практике

К.Н. Григорьева¹, Е.Г. Демьяновская², В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹,
Н.Р. Гашимова¹, Е.В. Слуханчук¹, И.С. Калашникова¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации;
Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

Для контактов: Кристина Николаевна Григорьева, e-mail: grigkristik96@gmail.com

Резюме

В статье обсуждается важность и необходимость генетических исследований в работе врача акушера-гинеколога первичного медико-санитарного звена при оказании медицинской помощи. Бесплодие, привычное невынашивание, рождение детей с врожденными пороками очень сильно влияют на психоэмоциональное состояние как женщины, так и мужчины, именно поэтому каждому практикующему врачу необходимо иметь хотя бы минимальные знания о генетических исследованиях для предотвращения/предупреждения негативных последствий тех или иных состояний. Мы считаем, что вопрос о генетическом тестировании должен вставать на этапе прегравидарной подготовки/в I триместре беременности, поскольку именно этот период является наиболее благоприятным для предупреждения многих состояний.

Ключевые слова: генетическое исследование, первичное бесплодие, привычное невынашивание, наследственные тромбофилии, прегравидарная подготовка

Для цитирования: Григорьева К.Н., Демьяновская Е.Г., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Гашимова Н.Р., Слуханчук Е.В., Калашникова И.С. Вопрос о необходимости и показаниях к проведению генетического скрининга в акушерско-гинекологической практике. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(6):706–717. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.373>.

To a question about the necessity and indications for genetic screening in obstetric and gynecological practice

Kristina N. Grigoreva¹, Ekaterina G. Demianovskaya², Viktoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹,
Nilufar R. Gashimova¹, Ekaterina V. Slukhanchuk¹, Irina S. Kalashnikova¹

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Central State Medical Academy of the office of the President of the Russian Federation;
19 bldg. 1a, Marshal Timoshenko Str., Moscow 121359, Russia

Corresponding author: Kristina N. Grigoreva, e-mail: grigkristik96@gmail.com

Abstract

Here, we discuss an importance and necessity of genetic research in work of an obstetrician-gynecologist of primary health care upon providing medical care. Infertility, habitual miscarriage, the birth of children with congenital malformations greatly affects psycho-emotional state of both women and men, which is why every practicing doctor needs to have at least minimal knowledge about genetic research to prevent/warn negative consequences of certain conditions. We believe that an issue on genetic testing should arise at the stage of preconceptional preparation/in the first trimester of pregnancy, because it is the most favorable period for prevention of multiple conditions.

Keywords: genetic research, primary infertility, habitual miscarriage, hereditary thrombophilia, preconceptional preparation

For citation: Grigoreva K.N., Demianovskaya E.G., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Gashimova N.R., Slukhanchuk E.V., Kalashnikova I.S. To a question about the necessity and indications for genetic screening in obstetric and gynecological practice. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(6):706–717. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.373>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Генетическое исследование обеспечивает фундаментальные знания о биологической структуре организма, что приводит к лучшему пониманию процесса заболевания.
- ▶ Генетическое тестирование позволяет уточнить генез нарушений репродукции, успешно решить вопрос о возможности деторождения, а также выбрать оптимальную тактику планирования и ведения беременности на любых сроках.

Что нового дает статья?

- ▶ Систематизированы данные мировой литературы о необходимости генетического исследования в акушерско-гинекологической практике для точной и ранней диагностики, предупреждения нежелательных явлений и правильного лечения в случае возникших осложнений.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Масштабное внедрение в практику генетических исследований позволит перейти на новый уровень – на уровень персонализированной медицины, благодаря чему количество нежелательных явлений/осложнений будет существенно снижено.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Genetic research provides fundamental knowledge about body biological structure, which leads to a better understanding of disease process.
- ▶ Genetic testing allows to clarify the nature of reproductive disorders, successfully resolve an issue about potential childbirth as well as choose an optimal tactics for planning and managing pregnancy at any time.

What are the new findings?

- ▶ Here, we systematize the data of the world publications on the necessity for genetic research in obstetric and gynecological practice, accurate and early diagnostics, prevention of adverse events and proper treatment in case of complications.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The large-scale introduction of genetic research into practice will allow to move to a new level, to the level of personalized medicine. We believe that owing to this, the number of adverse events/complications will be significantly reduced.

Введение / Introduction

Развитие современной медицинской науки и практики невозможно представить без генетических исследований. Благодаря внедрению медицинской генетики в работу практикующих врачей акушеров-гинекологов стало доступным управление целым рядом генетически обусловленных заболеваний, а у многих супружеских пар появилась возможность стать родителями.

Генетическое исследование обеспечивает фундаментальное понимание биологической структуры организма, что естественно приводит к лучшему пониманию процесса заболевания. Медицинская генетика занимается не только изучением, но также разработкой тактики коррекции наследственных и врожденных заболеваний. Особое место генетические аспекты занимают в акушерстве и гинекологии, поскольку нарушение репродуктивного здоровья в определенном проценте случаев обусловлено изменением наследственного материала или у самих супругов или у потомства. Основными причинами направления акушерами-гинекологами пациентов на генетические исследования сегодня являются нарушения репродуктивной функции в супружеской паре и планирование предстоящей беременности:

- первичное бесплодие;
- привычное невынашивание беременности;

- прегравидарная подготовка, особенно при отягощенном акушерском анамнезе, указаниях на наличие врожденных пороков развития у плода, неблагоприятные исходы предыдущих беременностей.

В своей ежедневной работе акушеры-гинекологи постоянно сталкиваются с ситуациями, когда семьям показано проведение определенного комплекса исследований с применением цитогенетических и молекулярно-генетических методов для диагностики причин. Генетическое тестирование позволяет уточнить генез нарушений репродукции, успешно решить вопрос о возможности деторождения, а также выбрать оптимальную тактику планирования и ведения беременности на любых сроках [1]. Важно выделить такие семьи среди общего потока пациентов и осуществить их дальнейшую маршрутизацию для эффективного генетического обследования.

По времени проведения можно выделить 2 принципиально разных вида медико-генетического обследования: проспективное и ретроспективное.

К большому сожалению, достаточно часто генетическое обследование имеет место именно ретроспективно. При ретроспективном обследовании супружеская пара проходит генетическое тестирование и общается с врачом-генетиком уже после факта рождения больного ребенка или различных осложне-

ний беременности. В данном случае медицинская генетика может постфактум помочь выяснить причины произошедших репродуктивных неудач и по возможности определить план реабилитации супружеской пары, чтобы повысить шансы на дальнейшую успешную реализацию репродуктивной функции. Но нужно понимать, что в данном случае супружеской паре пришлось пройти весьма негативные моменты, которые могут осложнять течение следующей беременности, а в ряде случаев уже иметь детей с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями, что неизбежно влияет на взаимоотношения и психологическую обстановку в семье. Практика подтверждает, что генетика интегрируется в акушерско-гинекологическую практику по большей части ретроспективно: до 70 % обращений к врачам-генетикам совершается уже после рождения ребенка с врожденной патологией и хромосомными болезнями [2].

Многие эксперты сегодня считают, что должно происходить переключение ретроспективного контекста генетических исследований в акушерстве и гинекологии на проспективный [1]. Совместная работа акушерско-гинекологической и медико-генетической служб сегодня должна быть приоритетно направлена на уровень амбулаторного звена (женские консультации). Увеличить вклад проспективного генетического обследования семьи до рождения первого ребенка могут помочь, например, программы прегравидарной подготовки. Консультирование семейной пары до наступления первой беременности в ряде случаев на основе комплексного анализа данных генеалогии, соматического, гинекологического и андрологического, а также генетического статусов поможет определить повышенные риски репродуктивных неудач с целью своевременной их профилактики и выбора подходящего способа реализации репродуктивного потенциала. Это дает возможность выявлять ведущий фактор риска и таргетно применять вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), а также предупреждать рождение ребёнка с тяжелыми генетическими патологиями.

Первичное бесплодие / Primary infertility

Статистические данные свидетельствуют, что с проблемой бесплодия сегодня сталкиваются более 15 % семейных пар. С генетическими причинами связывают до 30 % случаев бесплодия [3]. Базовым обследованием, которое показано всем семьям с нарушенным деторождением, является кариотипирование – исследование хромосомного набора, который характеризуется числом и строением хромосом. Численные аномалии, которые могут быть выявлены в семьях, планирующих деторождение, затрагивают половые хромосомы (45,X – синдром Шерешевского–

Тернера, 47,XXX – синдром поли-X, 47,XXY – синдром Клайнфельтера) и приводят к нарушению репродуктивной функции.

Генетическое обследование женщины / Female genetic testing

Согласно клиническим рекомендациям [4], необходимо проводить цитогенетическое исследование (исследование кариотипа) пациенткам с гипергонадотропной формой аменореи или при отсутствии матки с целью диагностики хромосомных аномалий. Кариотип 45-X0, 45-X0/46-XX свидетельствуют о синдроме Тернера, кариотип 46 XY – о синдроме Свайера, 45-X0/46-XY – о смешанной форме дисгенезии гонад. При развитии вторичных половых признаков и отсутствии матки цитогенетическое исследование целесообразно проводить для дифференциальной диагностики синдрома Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера (кариотип 46 XX) с синдромом нечувствительности к андрогенам (кариотип 46XY).

При выявлении синдрома Шерешевского–Тернера следует иметь в виду вероятность мозаичного варианта синдрома, при котором в разных клетках организма содержится разный набор хромосом. При этом клон с нормальным кариотипом (46,XX) может занимать в процентном отношении существенное место по отношению к патологическому (45,X/46,XX). Также возможен делеционный вариант, который характеризуется присутствием в кариотипе пациентки двух X хромосом, из которых одна имеет неизменную структуру, а другая содержит делецию (потеря участка короткого или длинного плеча хромосомы); кроме того, описаны не только структурные, но и пространственные аномалии одной из X-хромосом (круговая незамкнутая, кольцевидная и т. д.), что также может приводить к нарушению функциональной способности хромосомы и развитию фенотипических проявлений синдрома Шерешевского–Тернера [5]. В случае мозаицизма у пациентки, как правило, наблюдается дисгенезия гонад, характеризующаяся снижением объема яичниковой ткани и примордиальных фолликулов. Самостоятельная беременность в данном случае возможна и возникает приблизительно у 4–7 % женщин с синдромом Шерешевского–Тернера [6]. Первое исследование было проведено в Дании, в него вошли 412 женщин, и частота естественных беременностей составила 7,6 % [7]. Исследование, проведенное в Швеции, включало 482 пациентки с синдромом Шерешевского–Тернера, при этом самостоятельная беременность наступила у 4,8 % [8]. В основном, беременность у этих пациенток возможна после применения ВРТ с обязательным выполнением преимплантационного генетического тестирования эмбрионов с целью исключения хромосомной патологии – анеуплоидии. Однако мы должны понимать, что все эти беременности связаны со многими осложнениями

в системе мать–плод. Основной проблемой является уровень материнской смертности, который выше, чем в общей популяции. Это связано с сердечно-сосудистыми аномалиями и особенно с расслоением аорты [9, 10]. Сам по себе синдром Шерешевского–Тернера не является противопоказанием к беременности, но перед началом беременности необходимо пройти мультидисциплинарный скрининг [11].

По результатам кариотипирования нередко возникает необходимость дополнительного генетического дообследования. Например, целесообразно проводить анализ на наличие премутации в гене *FMR-1* (число CGG-повторов в диапазоне 55–200) на предмет носительства синдрома «ломкой X-хромосомы» или синдрома Мартина–Белл пациенткам с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) с целью выявления генетически детерминированной формы ПНЯ [4, 12]. Женщины с премутацией в гене *FMR-1* (55–200 повторов) имеют повышенный риск развития ПНЯ на 13–26 % и повышенный риск рождения ребенка с синдром Мартина–Белл (у мальчиков – умственная отсталость и количество CGG-повторов более 200) [13].

Генетическое обследование мужчины / Male genetic testing

В структуре бесплодного брака на долю мужского бесплодия приходится до 50 % случаев, из них 30 % – пары только с мужским бесплодием, 20 % – пары с сочетанным бесплодием [14, 15]. Причиной бесплодного брака со стороны мужчины может быть азооспермия или олигозооспермия тяжелой степени. При подозрении на генетические или хромосомные аномалии могут быть рекомендованы цитогенетические анализы (исследование кариотипа) крови для оценки количества и структуры хромосом, а также на предмет наличия аномальных участков мужских (Y) хромосом. В исследованиях показано, что в 10–12 % случаев причиной нарушения сперматогенеза является хромосомная патология – полисомия X – синдром Клайнфельтера [16, 17]. Синдром Клайнфельтера – причина необратимого мужского бесплодия, которая требует применения ВРТ с донорской гаметой. В последние десятилетия также применяются способы получения тестикулярных сперматозоидов из семенных канальцев методом микрохирургической экстракции сперматозоидов из ткани яичка (англ. microdissection testicular sperm extraction, microTESE) [18]. Вероятность получения сперматозоидов хирургическим путем составляет 50–60 %, в дальнейшем полученный материал возможно использовать в программе ЭКО–ИКСИ (экстракорпоральное оплодотворение–интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида).

При направлении семейной пары на ЭКО–ИКСИ следует учитывать возможность передачи от мужчин с аномалиями кариотипа по наследству генетических

дефектов, которые не были распознаны при обследовании. Поэтому таким супружеским парам целесообразно рекомендовать преимплантационное генетическое тестирование полученных в результате применения ВРТ эмбрионов для оценки рисков рождения ребенка с генетическими дефектами [16].

Нарушение сперматогенеза при мужском бесплодии может быть обусловлено как хромосомными аномалиями, так и генетическими дефектами, с наивысшей частотой у пациентов с необструктивной азооспермией [16, 19, 20]. Поэтому после кариотипирования и исключения хромосомной патологии пациентам с азооспермией и олигозооспермией (< 5 млн сперматозоидов/мл) для выявления генетических дефектов показано тестирование AZF локуса Y хромосомы (фактор азооспермии), который контролирует сперматогенез. В случае выявления микроделеции – выпадения участка молекулы ДНК – диагностируется генетически обусловленная форма мужского бесплодия. Делеции AZF-локуса обнаруживаются в среднем в 10–15 % случаев при азооспермии и в 5–10 % при олигозооспермии тяжелой степени. Как правило, у пациентов с тяжелой олигозооспермией единственным шансом на зачатие является применение ВРТ.

Следует учитывать, что делеции AZF являются причиной нарушения сперматогенеза с диагностическим и прогностическим значением для экстракции сперматозоидов из ткани яичка (TESE). В случае полной делеции локуса AZFa и/или AZFb вероятность выделения сперматозоидов стремится к нулю, поэтому метод TESE не рекомендован. Микроделеции Y-хромосомы наследуются сыновьями [21].

Также мужчина может являться носителем мутаций, связанных с муковисцидозом, что может привести к бесплодию из-за низкого количества сперматозоидов [22]. Приблизительно 97 % мужчин с муковисцидозом бесплодны. Самая частая мутация – F508del (делеция фенилаланина в положении 508) в гене *CFTR*. У мужчин-носителей гетерозиготной мутации *CFTR*-F508del нет классических признаков муковисцидоза, таких как заболевания легких или желудочно-кишечного тракта; единственным симптомом носительства может быть нарушение репродуктивной функции. Только у гомозиготных пациентов наблюдается тяжелое течение муковисцидоза. Поэтому с целью выявления причин мужского бесплодия и определения рисков развития генетических заболеваний у потомства рекомендуется пациентам с врожденным одно- и двусторонним отсутствием семявыносящих протоков выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *CFTR* (муковисцидоз) в крови. В случае выявления у мужчины мутации гена *CFTR* важно также рекомендовать его партнерше выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *CFTR* (муковисцидоз). Если окажется, что женщина является носителем такой же мутации, то вероятност

рождения ребенка с муковисцидозом составляет 25 %, а с врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока – 50 %.

Привычное невынашивание / *Habitual miscarriage*

Генетические причины во многих случаях могут являться причиной привычного невынашивания беременности (привычного выкидыша), с которым наблюдаются до 6–7 % бесплодных пар [23]. Если говорить об отклонениях кариотипа, то трисомия по X хромосоме отмечается с частотой 1:1000 новорожденных девочек. В подавляющем большинстве случаев данная анеуплоидия не имеет фенотипического проявления, вследствие чего остается невыявленной. Клинические проявления заболевания чрезвычайно разнообразны и могут варьировать от присутствия в фенотипе женщины некоторых стигм дизэмбриогенеза (гипертелоризм глаз, эпикант, клинодактилия) до различных вариантов нарушения менструальной функции и невынашивания беременности [24, 25]. Хромосомная анеуплоидия у эмбриона/плода является наиболее частой причиной выкидыша в I триместре беременности и возникает в 50–70 % случаев. Чем раньше во время беременности произошел выкидыш, тем выше вероятность того, что у эмбриона/плода были хромосомные анеуплоидии. Риск трисомии у эмбриона/плода в результате хромосомной анеуплоидии возрастает по мере увеличения возраста матери. Наиболее распространенной причиной выкидыша является трисомия по 16-й хромосоме, второе место занимает трисомия по 22-й хромосоме [24, 25].

Наследственная тромбофилия также может быть одной из причин привычного невынашивания беременности [26, 27]. На прегравидарном этапе или при первом визите во время беременности рекомендовано направлять пациентку с привычным выкидышем на молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания, FVL), определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови, определение активности протеина S в крови с целью диагностики наследственной тромбофилии. В норме беременность характеризуется гиперкоагуляцией; известно, что дополнительные нарушения в каскаде свертывания крови могут способствовать различным осложнениям беременности, таким как преэклампсия, задержка роста плода, преждевременная отслойка плаценты и потери беременности. Мутация в FVL наиболее тесно связана с тромбозом; риск возникновения тромбоза у гетерозиготных носителей составляет приблизительно 7 %, у гомозиготных – 80 % [28, 29]. Также было отмечено, что гомозиготная мутация является основной наследственной причиной невынашивания беременности и бесплодия;

кроме того, имеются данные о том, что эта мутация увеличивает риск развития преэклампсии [30–35]. Точный механизм влияния мутации фактора V на привычное невынашивание до сих пор точно не известен; однако несколько исследований продемонстрировали, что в плаценте образуются микротромбы, которые могут приводить к инфаркту плаценты и вызывать последующие осложнения у матери и плода [36–40]. Механизм повышенного риска тромбозов объясняется резистентностью активированного протеина C (АПС) к белку фактора V из-за мутаций в определенных участках расщепления АПС, что приводит к бесконтрольной коагуляции и образованию тромбов [41]. Мутация гена протромбина F2(20210)A встречается у 1–6 % лиц в общей популяции [42]; эта мутация также приводит к гиперкоагуляции [43]. В недавнем исследовании X. Liu с соавт. продемонстрировали, что у пациенток с мутацией в гене протромбина в 2 раза выше вероятность развития привычного невынашивания [44]. В метаанализе 37 исследований случай-контроль в 2015 г. была обнаружена значительная связь между мутацией фактора II и привычным невынашиванием (отношение шансов – 1,81). Этот риск был особенно высок у европейцев и женщин старше 29 лет [45]. Несмотря на наличие значительного количества данных о мутациях FVL и протромбина, а также об их влиянии на невынашивание беременности, до сих пор существуют разногласия, и нельзя сделать определенный вывод о влиянии этих мутаций на привычное невынашивание [46, 47]. Различные факторы, такие как дизайн исследований, предвзятость исследований и расовые различия были предложены в качестве причин таких неоднозначных и неубедительных результатов. Необходимы дальнейшие исследования для установления более надежной взаимосвязи между генетической тромбофилией и невынашиванием беременности, а также для разработки стандартизированных руководств по ведению беременности и скрининга беременных. Однако стоит помнить, что мутации FVL G1619A и фактора II G20210A считаются наиболее распространенными наследственными тромбофилиями, а венозный тромбоз продолжает оставаться одной из ведущих причин тромбоэмболии легочной артерии и материнской смертности, особенно в развитых странах [48, 49]. Также в недавних исследованиях была продемонстрирована связь между мутацией в гене ингибитора эндотелиального активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1, Serpine 1) и невынашиванием беременности [50–53]; однако G. Adler с соавт. в своем метаанализе не подтвердили данную гипотезу [54].

Выявить тромбофилию до первого тромботического эпизода крайне сложно, так как её клинические проявления, как правило, минимальны и неспецифичны. Выявление носительства наследственных

факторов тромбогенного риска без их реализации в виде тромбозов крайне затруднено. Поэтому на сегодняшний день достаточно остро стоит вопрос необходимости расширения рутинного обследования пациенток без тромбозов, отягощенного акушерского анамнеза или с одним фактором невынашивания беременности. Такие женщины далеко не всегда попадают в поле зрения генетиков, но вероятность, что такая пациентка придет на прием к акушеру-гинекологу, гораздо выше. Таким образом, именно акушер-гинеколог может стать тем специалистом, который маршрутизирует пациентку по оптимальному диагностическому сценарию.

Кроме рутинного цитогенетического исследования, позволяющего диагностировать числовые аномалии хромосом и грубые структурные хромосомные перестройки, для обнаружения микроделеций и микродупликаций может использоваться хромосомный микроматричный анализ. Это тест высокого разрешения и точности, который применяется в пренатальной и постнатальной диагностике (в том числе абортного материала) и позволяет уточнить диагноз в тех случаях, когда исследование кариотипа не дает однозначного ответа на вопросы, поставленные перед клиницистом.

Во время беременности рекомендовано направлять пациентку с привычным невынашиванием и высоким риском хромосомных анеуплоидий по данным скрининга на консультацию к врачу-генетику с целью определения показаний к инвазивной пренатальной диагностике с исследованием полученного материала методами цитогенетического или молекулярного кариотипирования.

Генетические исследования в пренатальной диагностике / Genetic testing in prenatal diagnostics

Пренатальная диагностика – относительно новое направление медицинской генетики, которое работает на стыке нескольких клинических дисциплин (акушерства, гинекологии, перинатологии, неонатологии) и фундаментальных наук (генетики, биохимии, патофизиологии, тератологии, эмбриологии, молекулярной биологии). Целью пренатальной диагностики является диагностика, профилактика и внутриутробное лечение наследственных и врожденных заболеваний человека. Современная пренатальная диагностика обладает комплексом методов и клинических приемов, позволяющих выявлять врожденную патологию у плода, начиная с ранних сроков беременности, среди которых одно из ведущих мест принадлежит генетическим исследованиям.

С научной точки зрения, проблемы, связанные с генетической пренатальной диагностикой, в настоящее время уже по большей части решены, и первостепен-

ную важность имеет практическое внедрение и применение дородовых профилактических мероприятий. Главная роль в системе мероприятий по профилактике генетической патологии плода принадлежит врачам первого контакта с беременной – акушерам-гинекологам [55].

В России пренатальная диагностика ранее была регламентирована Приказом Министерства здравоохранения № 457 от 28 ноября 2000 г. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей». Сегодня пренатальная диагностика определяется Приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» [56], Приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 917н «Об утверждении порядка оказания помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» [57] и Приказом Минздравсоцразвития России от 22.03.2006 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» [58], которые до настоящего времени являются основополагающими и предусматривают двухуровневый порядок обследования беременных. Первый уровень заключается в проведении массового скрининга беременных акушерско-гинекологическими учреждениями (женскими консультациями, кабинетами и другими родовспомогательными учреждениями) в I и II триместрах беременности на основе использования фетальных биохимических и ультразвуковых маркеров. Второй уровень включает мероприятия по диагностике конкретных форм поражения плода, оценке тяжести болезни и прогнозу состояния здоровья ребенка, а также решение вопросов о прерывании беременности в случаях тяжелого, не поддающегося лечению заболевания плода, которые осуществляются в региональных (межрегиональных) медико-генетических консультациях.

Маршрутизация пациента и организация генетических исследований / Patient routing and organization of genetic studies

Наследственные и врожденные патологии оказывают колоссальное влияние на репродуктивный потенциал населения и здоровье будущих поколений. Абсолютному большинству семейных пар неизвестен «генетический груз», обладателями которого могут являться партнеры. Акушеру-гинекологу, который ведёт пациенток «на потоке», следует уделять больше внимания генетическим методам диагностики: это поможет более полному обследованию пациенток, формулированию показаний для генетического обследования партнера, определению дальнейшей тактики работы с пациентками. В качестве показаний

к генетическому обследованию в гинекологии первичного звена и репродуктологии можно ориентироваться на следующие:

- возрастной фактор (возраст будущей мамы старше 35 лет, отца – старше 45 лет);
- аменорея или нарушения менструального цикла неясного генеза;
- наличие выкидышей, замершей беременности, мертворождений в анамнезе, особенно если причина этих явлений не была ранее установлена;
- наличие в семье детей с хромосомной аномалией, нарушениями развития, наследственными заболеваниями обмена веществ;
- выявлен риск развития хромосомной патологии плода по результатам пренатального скрининга в I триместре (ультразвуковое исследование + биохимический скрининг);
- наличие у второго партнера хромосомных или генных нарушений;
- повторные неудачные попытки переноса нативных или размороженных эмбрионов (3 попытки у женщин моложе 35 лет, 2 попытки у женщин 35 лет и старше);
- тяжелые нарушения сперматогенеза у мужчины;
- планирование донорства ооцитов и эмбрионов, спермы.

Сегодня в акушерстве и гинекологии существует реальная насущная потребность в активном применении следующих методов генетической диагностики:

- цитогенетическое исследование;
- хромосомный микроматричный анализ;
- выявление точечных мутаций: X-хромосома у мужчин (AZF), ген *CFTR*, ген фактора V свертывания крови, ген протромбина и др.;
- комплексные генетические исследования, позволяющие выявить носительство наиболее частых моногенных мутаций;
- комплексное генетическое исследование носительства генов – факторов риска развития преэклампсии.

Все перечисленные исследования практикующий акушер-гинеколог может и должен использовать в своей практике. Предпочтительным представляется проспективный паттерн использования генетического консультирования в клинической практике. С целью оптимизации диагностического процесса, экономии времени и финансов пациента при наличии сомнений в конкретных назначениях поддержку первичному звену может оказать мультидисциплинарный подход с привлечением при выявлении отклонений врача-генетика к назначениям и интерпретации результатов исследований, а также формированию тактики продолженного обследования. Иными словами, при выявлении отклонений по результатам генетического тестирования врач первичной помощи направляет на консультацию к генетику. Такой подход возможно ре-

ализовать путем направления в крупные лаборатории, располагающие современными диагностическими мощностями для проведения генетических исследований и их интерпретации. Примером такой лаборатории является «Гемотест», возможности которой позволяют провести комплексное обследование, в том числе генетическое, всего лишь за одно посещение. В лаборатории «Гемотест» проводятся комплексные лабораторные исследования, в том числе все перечисленные выше генетические тесты, включающие основные параметры для оценки состояния репродуктивного здоровья супружеской пары и выявления причин отклонений у потомства. Технологические мощности лаборатории «Гемотест» представлены высокоточным современным оборудованием; интерпретацией результатов занимается штат квалифицированных лабораторных генетиков. Лаборатория «Гемотест» располагает более чем 1500 отделениями по всей стране и отлаженной системой логистики, что повышает качество и доступность современного обследования для пациентов. Все исследования проводятся на собственной технологической базе, включающей 5 многопрофильных лабораторий и сеть экспресс-лабораторий. В зависимости от клинической ситуации и результатов генетических тестов может быть рекомендовано дополнительное генетическое консультирование, где пару проинформируют о возможности и потенциальных последствиях передачи генетических аномалий потомству. В нашей стране создано и функционирует 76 медико-генетических консультаций (центров) в 67 субъектах Федерации [2]. Их деятельность регламентируется приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 917н «Порядок оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» [57]. Получив результаты генетического тестирования, есть возможность направить пациентку с предполагаемым диагнозом наследственного или врожденного заболевания на расширенную консультацию на бюджетной основе (при наличии удостоверения личности, копии истории болезни или подробной выписки из истории болезни, необходимой медицинской документации, полиса ОМС и СНИЛС), запись на консультацию осуществляется по телефону или по электронной почте.

Заключение / Conclusion

В современной медицине молекулярно-генетическая диагностика крайне необходима, потому что без нее невозможно представить персонифицированную медицину. Анализ материнской смертности в мире показал, что если возникают осложнения, то они, как правило, выходят за пределы возможностей клинических рекомендаций, именно поэтому мы ставим персонифицированную медицину на первое место. Однако такой подход ставит перед врачами другие

задачи, так как этот принцип исследования подразумевает знание патофизиологических механизмов, лежащих в основе тех или иных генетических изменений, и знание клинической фармакологии. В клинической практике не бывает так, как в эксперименте, как правило, здесь имеются сочетанные нарушения, кото-

рые требуют применения разнообразных препаратов и понимания об их взаимодействии друг с другом. Мы полагаем, что углубление теоретической базы и клинических навыков по назначению генетического тестирования в акушерско-гинекологической практике выведет медицину на новый уровень развития.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 21.09.2022. В доработанном виде: 22.11.2022.	Received: 21.09.2022. Revision received: 22.11.2022.
Принята к печати: 28.11.2022. Опубликовано: 30.12.2022.	Accepted: 28.11.2022. Published: 30.12.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Опубликовано при поддержке компании Гемотест.	The publication funded by Gemotest.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Фетисов Н.С., Ратникова С.Ю. Работа будни акушера-гинеколога: вопросы к генетику. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2021;26(4):32–7. https://doi.org/10.52246/1606-8157_2021_26_4_32.
- О деятельности медико-генетических консультаций и центров в субъектах Российской Федерации. *Аналитический вестник*. 2020;(14):1–64. Режим доступа: <http://council.gov.ru/media/files/oPnf3ZdrMBAOBrNTPEhzA6hL1cNtwgpr.pdf>. [Дата обращения: 20.09.2022].
- Shi Y.-C., Cui Y.-X., Wei L. et al. AZF microdeletions on the Y chromosome in infertile Chinese men: a five-year retrospective analysis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2010;16(4):314–9. [Article in Chinese].
- Клинические рекомендации. Аменорея и олигоменорея. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 57 с. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr644.pdf>. [Дата обращения: 20.09.2022].
- Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х., Мухаметова Д.Д. и др. Беременность на фоне мозаичного синдрома Шерешевского-Тернера и цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(5):70–3.
- Bernard V., Donadille B., Zenaty D. et al. CMERC Center for Rare Disease. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod*. 2016;31(4):782–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew012>.
- Birkebaek N.H., Crüger D., Hansen D. et al. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Genet*. 2002;61(1):35–9. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2002.610107.x>.
- Bryman I., Sylvén L., Berntorp K. et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2507–10. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.039>.
- Gravholt C.H., Andersen N.H., Conway G.S. et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati international Turner syndrome meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1–G70. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0430>.
- Hadnott T.N., Gould H.N., Gharib A.M., Bondy C.A. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: The U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2251–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.085>.
- Cameron-Pimblett A., La Rosa C., King T.F.J. et al. The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clin Endocrinol*. 2017;87(5):532–8. <https://doi.org/10.1111/cen.13394>.
- Ebrahimi M., Asbagh F.A. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril*. 2011;5(2):54–65.
- ESHRE Guideline Group on POI; Webber L., Davies M., Anderson R. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926–37. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>.
- Poongothai J., Gopenath T.S., Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med J*. 2009;50(4):336–47.
- Jarow J., Sigman M., Kolettis P.N. et al. The optimal evaluation of the infertile male: AUA Best Practice Statement. *American Urological Association, Education and Research, Inc.*, 2010. 39 p.
- Hawthornthwaite D.J., Szafran A.A., Jordan P.W. et al. Infertility in patients with Klinefelter syndrome: optimal timing for sperm and testicular tissue cryopreservation. *Rev Urol*. 2018;20(2):56. <https://doi.org/10.3909/riu0790>.
- Bradshaw A.W., Deebel N.A., Xu M.C. et al. Examining potential mechanisms of testicular fibrosis in klinefelter syndrome: a review of current understanding. *Andrology*. 2022 Oct 17. <https://doi.org/10.1111/andr.13327>. Online ahead of print.
- Клинические рекомендации. Мужское бесплодие. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 25 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/101013_kr21N46mz.pdf. [Дата обращения: 20.09.2022].
- Deebel N.A., Galdon G., Zarandi N.P. et al. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(1):58–72. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz038>.
- Van Saen D., Vloeberghs V., Gies I. et al. When does germ cell loss and fibrosis occur in patients with Klinefelter syndrome? *Hum Reprod*. 2018;33(6):1009–22. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey094>.
- Zhang H.-L., Zhao L.-M., Mao J.-M. et al. Sperm retrieval rates and clinical outcomes for patients with different causes of azoospermia who undergo microdissection testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection. *Asian J Androl*. 2021;23(1):59–63. https://doi.org/10.4103/aja.aja_12_20.
- Cystic Fibrosis Foundation. Fertility in men with CF. Режим доступа: <https://www.cff.org/managing-cf/fertility-men-cf>. [Дата обращения: 20.09.2022].
- Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М., 2007. 448 с.
- Клинические рекомендации. Привычный выкидыш. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 56 с. Режим доступа: <http://www.medicocrimea.com/cpro/KP721.pdf>. [Дата обращения: 20.09.2022].
- Hyde K.J., Schust D.J. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(3):a023119. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023119>.
- Quintero-Ronderos P., Mercier E., Fukuda M. et al. Novel genes and mutations in patients affected by recurrent pregnancy loss. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186149. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186149>.
- Liatsikos S.A., Tsikouras P., Manav B. et al. Inherited thrombophilia and

- reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016; 17:45–50. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2016.15212>.
28. Mohammad M.M.A., Al-Halabi M.G., Monem F.M.S. Prevalence of factor V Leiden mutation and its relation with recurrent spontaneous pregnancy loss in a group of Syrian women. *MEFSJ.* 2007;12(3):179–83.
 29. Djordjevic V., Pruner I., Rakievic L.J. et al. FV Leiden, FII G20210A and MTHFR C677T mutations in patients with lower or upper limb deep vein thrombosis. *Genetika.* 2011;43(2):371–80. <https://doi.org/10.2298/GENSR1102371D>.
 30. D'Amico M., Sammarco P., Pasta L. Thrombophilic genetic factors PAI-1, MTHFR C677T, V Leiden 506Q, and prothrombin 20210A in noncirrhotic portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome in a Caucasian population. *Int J Vasc Med.* 2013;2013:717480. <https://doi.org/10.1155/2013/717480>.
 31. Biron-Andreani C., Bauters A., Le Cam-Duchez V. et al.; PROCARE-GEHT Group. Factor V Leiden homozygous genotype and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1249–53. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c2243d>.
 32. Mierla D., Szmál C., Neagos D. et al. Association of prothrombin (A20210G) and factor V Leiden (A506G) with recurrent pregnancy loss. *Maedica (Bucur).* 2012;7(3):222–26.
 33. Djurovic J., Stojkovic O., Todorovic J. et al. Genetics of suspected thrombophilia in Serbian females with infertility, including three cases, homozygous for FII 20210A or FV 1961A mutations. *Hum Fertil (Camb).* 2017;20(2):132–9. <https://doi.org/10.1080/14647273.2016.1255785>.
 34. Kovac M., Mitic G., Mikovic Z. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol Obst Invest.* 2010;69(4):233–8. <https://doi.org/10.1159/000274012>.
 35. Mitic G., Kovac M., Povazan L. et al. Inherited thrombophilia is associated with pregnancy losses that occur after 12th gestational week. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010;16(4):435–9. <https://doi.org/10.1177/1076029609335518>.
 36. Jivraj S., Makris M., Saravelos S., Li T.C. Pregnancy outcome in women with factor V Leiden and recurrent miscarriage. *BJOG.* 2009;116(7):995–8. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02168.x>.
 37. Baek K.-H., Lee E.-J., Kim Y.-S. Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. *Trends Mol Med.* 2007;13(7):310–7. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.05.005>.
 38. Kashif S., Kashif M.A., Saeed A. The association of factor V Leiden mutation with recurrent pregnancy loss. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(11):1169–72.
 39. Mahmutbegović E., Marjanović D., Medjedović E. et al. Prevalence of F5 1691G>A, F2 20210G>A, and MTHFR 677C>T polymorphisms in Bosnian women with pregnancy loss. *Bosn J Basic Med Sci.* 2017;17(4):309. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2017.1954>.
 40. Jusić A., Balić D., Avdić A. et al. The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women. *Med Glas (Zenica).* 2018;15(2):158–63. <https://doi.org/10.17392/948-18>.
 41. Kujovich J.L. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med.* 2011;13(1):1–16. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181fa0f2>.
 42. Dziadosz M., Baxi L.V. Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and implications in women's health: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(5):481–9. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000562>.
 43. Mannucci P.M., Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost.* 2015;114(5):885–9. <https://doi.org/10.1160/TH15-02-0141>.
 44. Liu X., Chen Y., Ye C. et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2021;36(5):1213–29. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab010>.
 45. Gao H., Tao F.-b. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res.* 2015;135(2):339–46. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.12.001>.
 46. Silver R.M., Zhao Y., Spang C.Y. et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):14–20. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c88918>.
 47. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P. et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med.* 2010;7(6):e1000292. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000292>.
 48. Kuriya A., Piedimonte S., Spence A.R. et al. Incidence and causes of maternal mortality in the USA. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(6):661–8. <https://doi.org/10.1111/jog.12954>.
 49. Greer I.A. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet.* 1999;353(9160):1258–65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10265-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10265-9).
 50. Pandey S., Pandey A., Chauhan U.K. et al. Recurrent pregnancy loss and association of MTHFR, PAI-1 and ACE gene polymorphisms in women. *Int J Clin Biomed Res.* 2015;1(4):50–5.
 51. Su M.-T., Lin S.-H., Chen Y.-C., Kuo P.-L. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2013;109(1):8–15. <https://doi.org/10.1160/TH12-08-0584>.
 52. Khosravi F., Zarei S., Ahmadvand N. et al. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene mutation and different subgroups of recurrent miscarriage and implantation failure. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(1):121–4. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0125-8>.
 53. Magdoud K., Herbepin V.G., Touraine R. et al. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G and -844G/A variants in idiopathic recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(3):246–52. <https://doi.org/10.1111/aji.12116>.
 54. Adler G., Mahmutbegović E., Valjevac A. et al. Association between-675 ID, 4G/5G PAI-1 gene polymorphism and pregnancy loss: a systematic review. *Acta Inform Med.* 2018;26(3):156–9. <https://doi.org/10.5455/aim.2018.26.156-159>.
 55. Акуленко Л.В., Манухин И.Б., Мачарашвили Т.К., Ибрагимова Э.О. Проблемы пренатальной диагностики генетической патологии плода на уровне женской консультации. *Лечащий врач.* 2015-05-19. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436230>. [Дата обращения: 20.09.2022].
 56. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "неонатология"». М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2012. 26 с. Режим доступа: <https://umedcentr.ru/upload/iblock/7e4/921.pdf>. [Дата обращения: 20.09.2022].
 57. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 917н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2012. 22 с. Режим доступа: <https://umedcentr.ru/upload/iblock/551/917.pdf>. [Дата обращения: 20.09.2022].
 58. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» (вместе с «Положением об организации проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания», «Рекомендациями по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания»). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2006. 5 с. Режим доступа: <http://krasngc.ru/upload/doc/Prikaz%20185.pdf>. [Дата обращения: 20.09.2022].

References:

1. Fetisova I.N., Malysheva A.I., Fetisov N.S., Ratnikova S.Yu. Working days of obstetricians-gynecologists: questions to the geneticists. [Rabochie budni akushera-ginekologa: voprosy k genetiku]. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii.* 2021;26(4):32–7. (In Russ.). https://doi.org/10.52246/1606-8157_2021_26_4_32.
2. On the activity of medical genetic consultations and centers in the subjects of the Russian Federation. [O deyatel'nosti mediko-geneticheskikh konsul'tacij i centrov v sub'ektah Rossijskoj Federacii]. *Analiticheskij vestnik.* 2020;(14):1–64. (In Russ.). Available at: <http://council.gov.ru/media/files/oPnf3ZdrMfAObRNTPEhA6hL1cNtwgpr.pdf>. [Accessed: 20.09.2022].
3. Shi Y.-C., Cui Y.-X., Wei L. et al. AZF microdeletions on the Y chromosome in infertile Chinese men: a five-year retrospective analysis. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2010;16(4):314–9. [Article in Chinese].
4. Clinical recommendations. Amenorrhea and oligomenorrhea. [Klinicheskie rekomendacii. Amenoreya i oligomenoreya]. Moscow: Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 57 p. (In Russ.). Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr644.pdf>. [Accessed: 20.09.2022].
5. Abdulganjeva D.I., Odintsova A.K., Mukhametova D.D. et al. Pregnancy in patient with mosaic Turner's syndrome and cirrhosis in the outcome of autoimmune hepatitis type 1. [Beremennost' na fone mozaichnogo

- sindroma Shereshevskogo-Ternera i cirroza pecheni v iskhode autoimmunnogo gepatita]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017;(5):70–3. (In Russ.).
6. Bernard V., Donadille B., Zenaty D. et al.; CMERC Center for Rare Disease. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod*. 2016;31(4):782–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew012>.
 7. Birkebaek N.H., Crüger D., Hansen J. et al. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Genet*. 2002;61(1):35–9. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2002.610107.x>.
 8. Bryman I., Sylvén L., Berntorp K. et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2507–10. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.039>.
 9. Gravholt C.H., Andersen N.H., Conway G.S. et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati international Turner syndrome meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1–G70. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0430>.
 10. Hadnott T.N., Gould H.N., Gharib A.M., Bondy C.A. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: The U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2251–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.085>.
 11. Cameron-Pimblett A., La Rosa C., King T.F.J. et al. The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clin Endocrinol*. 2017;87(5):532–8. <https://doi.org/10.1111/cen.13394>.
 12. Ebrahimi M., Asbagh F.A. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril*. 2011;5(2):54–65.
 13. ESHRE Guideline Group on POI; Webber L., Davies M., Anderson R. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926–37. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>.
 14. Poongothai J., Gopenath T.S., Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med J*. 2009;50(4):336–47.
 15. Jarow J., Sigman M., Kolettis P.N. et al. The optimal evaluation of the infertile male: AUA Best Practice Statement. *American Urological Association, Education and Research, Inc.*, 2010. 39 p.
 16. Hawksworth D.J., Szafraan A.A., Jordan P.W. et al. Infertility in patients with Klinefelter syndrome: optimal timing for sperm and testicular tissue cryopreservation. *Rev Urol*. 2018;20(2):56. <https://doi.org/10.3909/riu0790>.
 17. Bradshaw A.W., Deebel N.A., Xu M.C. et al. Examining potential mechanisms of testicular fibrosis in Klinefelter syndrome: a review of current understanding. *Andrology*. 2022 Oct 17. <https://doi.org/10.1111/andr.13327>. Online ahead of print.
 18. Clinical guidelines. Male infertility. [Klinicheskie rekomendacii. Muzhskoe besplodie]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 25 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_id/10/1013_kr21N46mz.pdf. [Accessed: 20.09.2022].
 19. Deebel N.A., Galdon G., Zarandi N.P. et al. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(1):58–72. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz038>.
 20. Van Saen D., Vloeberghs V., Gies I. et al. When does germ cell loss and fibrosis occur in patients with Klinefelter syndrome? *Hum Reprod*. 2018;33(6):1009–22. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey094>.
 21. Zhang H.-L., Zhao L.-M., Mao J.-M. et al. Sperm retrieval rates and clinical outcomes for patients with different causes of azoospermia who undergo microdissection testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection. *Asian J Androl*. 2021;23(1):59–63. https://doi.org/10.4103/aja.aja_12_20.
 22. Cystic Fibrosis Foundation. Fertility in men with CF. Available at: <https://www.cff.org/managing-cf/fertility-men-cf>. [Accessed: 20.09.2022].
 23. Kozlova S.I., Demikova N.S. Hereditary syndromes and medical genetic counseling. [Nasledstvennyye sindromy i mediko-geneticheskoe konsultirovanie]. Moscow, 2007. 448 p. (In Russ.).
 24. Clinical guidelines. Habitual miscarriage. [Klinicheskie rekomendacii. Privychnyy vykidys]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2022. 56 p. (In Russ.). Available at: <http://www.medico.crimea.com/cprot/KR721.pdf>. [Accessed: 20.09.2022].
 25. Hyde K.J., Schust D.J. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(3):a023119. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023119>.
 26. Quintero-Ronderos P., Mercier E., Fukuda M. et al. Novel genes and mutations in patients affected by recurrent pregnancy loss. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186149. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186149>.
 27. Liatsikos S.A., Tsikouras P., Manav B. et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016; 17:45–50. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2016.15212>.
 28. Mohammad M.M.A., Al-Halabi M.G., Monem F.M.S. Prevalence of factor V Leiden mutation and its relation with recurrent spontaneous pregnancy loss in a group of Syrian women. *MEFSJ*. 2007;12(3):179–83.
 29. Djordjevic V., Pruner I., Rakievic L.J. et al. FV Leiden, FII G20210A and MTHFR C677T mutations in patients with lower or upper limb deep vein thrombosis. *Genetika*. 2011;43(2):371–80. <https://doi.org/10.2298/GENSR1102371D>.
 30. D'Amico M., Sammarco P., Pasta L. Thrombophilic genetic factors PAI-1, MTHFR C677T, V Leiden 506Q, and prothrombin 20210A in noncirrhotic portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome in a Caucasian population. *Int J Vasc Med*. 2013;2013:717480. <https://doi.org/10.1155/2013/717480>.
 31. Biron-Andreani C., Bauters A., Le Cam-Duchez V. et al.; PROCARE-GEHT Group. Factor V Leiden homozygous genotype and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1249–53. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c2243d>.
 32. Mierla D., Szmal C., Neagos D. et al. Association of prothrombin (A20210G) and factor V Leiden (A506G) with recurrent pregnancy loss. *Maedica (Bucur)*. 2012;7(3):222–26.
 33. Djurovic J., Stojkovic O., Todorovic J. et al. Genetics of suspected thrombophilia in Serbian females with infertility, including three cases, homozygous for FII 20210A or FV 1961A mutations. *Hum Fertil (Camb)*. 2017;20(2):132–9. <https://doi.org/10.1080/14647273.2016.1255785>.
 34. Kovac M., Mitic G., Mikovic Z. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol Obst Invest*. 2010;69(4):233–8. <https://doi.org/10.1159/000274012>.
 35. Mitic G., Kovac M., Povazan L. et al. Inherited thrombophilia is associated with pregnancy losses that occur after 12th gestational week. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16(4):435–9. <https://doi.org/10.1177/1076029609335518>.
 36. Jivraj S., Makris M., Saravelos S., Li T.C. Pregnancy outcome in women with factor V Leiden and recurrent miscarriage. *BJOG*. 2009;116(7):995–8. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02168.x>.
 37. Baek K.-H., Lee E.-J., Kim Y.-S. Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. *Trends Mol Med*. 2007;13(7):310–7. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.05.005>.
 38. Kashif S., Kashif M.A., Saeed A. The association of factor V Leiden mutation with recurrent pregnancy loss. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(11):1169–72.
 39. Mahmutbegović E., Marjanović D., Medjedović E. et al. Prevalence of F5 1691G>A, F2 20210G>A, and MTHFR 677C>T polymorphisms in Bosnian women with pregnancy loss. *Bosn J Basic Med Sci*. 2017;17(4):309. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2017.1954>.
 40. Jusić A., Balić D., Avdić A. et al. The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women. *Med Glas (Zenica)*. 2018;15(2):158–63. <https://doi.org/10.17392/948-18>.
 41. Kujovich J.L. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med*. 2011;13(1):1–16. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181fa0f2>.
 42. Dziadosz M., Baxi L.V. Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and implications in women's health: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(5):481–9. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000562>.
 43. Mannucci P.M., Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost*. 2015;114(5):885–9. <https://doi.org/10.1160/TH15-02-0141>.
 44. Liu X., Chen Y., Ye C. et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1213–29. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab010>.
 45. Gao H., Tao F.-b. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res*. 2015;135(2):339–46. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.12.001>.
 46. Silver R.M., Zhao Y., Spong C.Y. et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):14–20. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c88918>.
 47. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P. et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med*. 2010;7(6):e1000292. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000292>.
 48. Kuriya A., Piedimonte S., Spence A.R. et al. Incidence and causes of maternal mortality in the USA. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(6):661–8. <https://doi.org/10.1111/jog.12954>.
 49. Greer I.A. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet*. 1999;353(9160):1258–65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10265-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10265-9).
 50. Pandey S., Pandey A., Chauhan U.K. et al. Recurrent pregnancy loss and association of MTHFR, PAI-1 and ACE gene polymorphisms in women. *Int*

- J Clin Biomed Res.* 2015;1(4):50–5.
51. Su M.-T., Lin S.-H., Chen Y.-C., Kuo P.-L. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2013;109(1):8–15. <https://doi.org/10.1160/TH12-08-0584>.
 52. Khosravi F., Zarei S., Ahmadvand N. et al. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene mutation and different subgroups of recurrent miscarriage and implantation failure. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(1):121–4. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0125-8>.
 53. Magdoud K., Herbepin V.G., Touraine R. et al. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G and -844G/A variants in idiopathic recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(3):246–52. <https://doi.org/10.1111/aji.12116>.
 54. Adler G., Mahmutbegovic E., Valjevac A. et al. Association between-675 ID, 4G/5G PAI-1 gene polymorphism and pregnancy loss: a systematic review. *Acta Inform Med.* 2018;26(3):156–9. <https://doi.org/10.5455/aim.2018.26.156-159>.
 55. Akulenko L.V., Manukhin I.B., Macharashvili T.K., Ibragimova E.O. Issues of antenatal diagnostics of genetic pathology in the fetus at the level of antenatal clinic. [Problemy prenatal'noj diagnostiki geneticheskoy patologii ploda na urovne zhenskoy konsultatsii]. *Lechashchij vrach.* 2015-05-19. (In Russ.). Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436230>. [Accessed: 20.09.2022].
 56. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated of November 15, 2012 No. 921n "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of neonatology". [Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii ot 15.11.2012 № 921n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilu "neonatologiya"»]. *Moscow: Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii*, 2012. 26 p. (In Russ.). Available at: <https://umedcentr.ru/upload/iblock/7e4/921.pdf>. [Accessed: 20.09.2022].
 57. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated of November 15, 2012 No. 917n "On approval of the procedure for providing medical care to patients with congenital and (or) hereditary diseases". [Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii ot 15.11.2012 № 917n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi bol'nym s vrozhdennymi i (ili) nasledstvennymi zabolevaniyami»]. *Moscow: Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii*, 2012. 22 p. (In Russ.). Available at: <https://umedcentr.ru/upload/iblock/551/917.pdf>. [Accessed: 20.09.2022].
 58. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated March 22, 2006 N 185 «On mass screening of newborns for hereditary diseases» (together with the «Regulations on the organization of mass screening of newborns for hereditary diseases», «Recommendations for taking blood samples during a mass screening of newborns for hereditary diseases»). [Prikaz Minzdravsocrazvitiya RF dated of 22.03.2006 N 185 «O massovom obsledovanii novorozhdennyh detej na nasledstvennye zabolevaniya»] (vmeste s «Polozheniem ob organizacii provedeniya massovogo obsledovaniya novorozhdennyh detej na nasledstvennye zabolevaniya», «Rekomendaciyami po zaboru obrazcov krovi pri provedenii massovogo obsledovaniya novorozhdennyh detej na nasledstvennye zabolevaniya»). *Moscow: Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii*, 2006. 5 p. (In Russ.). Available at: <http://krasimgc.ru/upload/doc/Prikaz%20185.pdf>. [Accessed: 20.09.2022].

Сведения об авторах:

Григорьева Кристина Николаевна – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. E-mail: grigkristik96@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Демьяновская Екатерина Геннадьевна – к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-3485>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Гашимова Нилуфар Рамиль кызы – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0764-4477>.

Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Калашникова Ирина Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-1192>.

About the authors:

Kristina N. Grigoreva – MD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: grigkristik96@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Ekaterina G. Demianovskaya – MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Central State Medical Academy of the office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-3485>.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Nilufar R. Gashimova – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0764-4477>.

Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Irina S. Kalashnikova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-1192>.

QR-код на электронную версию статьи

