

© К. Ю. Боярский, С. Н. Гайдуков,
В. В. Леонченко

Кафедра акушерства и гинекологии
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии,
Клиника лечения бесплодия «ИнАлМед»

ПРИЧИНЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО И ИКСИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

УДК: 618.39-021.3:618.177—089.888.11

■ В настоящей работе проанализированы цитогенетические данные 31 неразвивающейся беременности, наступившей в результате применения ЭКО-ПЭ и ИКСИ. Выяснилось, что основной хромосомной аномалией являются трисомии по различным хромосомам, причем традиционная предимплантационная диагностика, базирующаяся на исследовании 13, 18, 21-й, X- и Y-хромосом не смогла бы выявить эту патологию. Частота и характер хромосомной патологии оказалась идентичной той, что наблюдается при потере беременности после естественного зачатия.

■ **Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность; ЭКО и ИКСИ; цитогенетический анализ.

Введение

Спонтанное прерывание беременности происходит в 10–15% клинически диагностированных случаев [4]. В подавляющем большинстве случаев беременность прерывается в первом триместре. Отечественные и зарубежные исследователи с середины 1970-х годов подчеркивали важность аномалий кариотипа для определения причины выкидыша в первом триместре [1, 2, 5]. Как показали современные цитогенетические исследования, в 70% случаев неразвивающаяся беременность несет различные хромосомные аномалии [9]. Спонтанное прерывание беременности следует отличать от привычного невынашивания, которое характеризуется наличием более двух или трех последовательных потерь беременности. Это состояние относительно редкое и наблюдается у 1–5% женщин репродуктивного возраста. Из всех причин привычного невынашивания беременности только в случаях носительства транслокаций у одного из родителей основной причиной прерывания беременности являются хромосомные аномалии плода. Носительство транслокаций встречается менее чем в 3–5% от всех случаев привычного невынашивания. В остальных случаях невынашивания беременности, наоборот, вероятность наличия хромосомной патологии падает с каждой последующей неразвивающейся беременностью.

Наличие хромосомной патологии при спорадической неразвивающейся беременности является случайным процессом, который зависит от возраста пациентки и не требует особой генетической консультации.

Прерывание беременности после ВРТ является одной из важных проблем в лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. Согласно отчету Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), около 30% беременностей, которые наступили в результате экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО-ПЭ) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), не завершается родами [3]. Причем 90% всех потерь приходится на первый триместр.

Цель исследования

Проанализировать частоту встречаемости прерывания беременности в первом триместре после ЭКО-ПЭ и ИКСИ, и определить роль хромосомных аномалий в этом процессе.

Материалы и методы

С целью определения причин прерывания беременности после ЭКО-ПЭ и ИКСИ были проанализированы случаи неразвивающейся беременности в первом триместре. Неразвивающаяся беременность диагностировалась как от-

Таблица 1

Характеристика хромосомных аномалий

Хромосомная патология	Абсолютное число	%
Триплоидия (69, XXУ)	1	5
Моносомия (45, X0, 45,XY,-21)	2	10
Трисомия по 2 хромосомам (48, XX, +13, +14)	1	5
Трисомии из них:	16	80
по 16-й хромосоме (3 случая 47, XX, +16 и 2 случая 47, XY, +16)	5	25
по 22-й хромосоме (2 случая 47, XX, +22 и 2 случая 47, XY, +16)	4	20
по 15-й хромосоме (2 случая 47, XX, +15 и 1 случай 47, XY, +15)	3	15
по 9-й хромосоме 47, XY, +9	1	5
по 14-й хромосоме 47, XY, +14	1	5
по 18-й хромосоме 47, XX, +18	1	5
по 21-й хромосоме 47, XY, +21	1	5

сутствие сердцебиения плода при ультразвуковом исследовании при беременности 5–12 недель.

В случае диагностики неразвивающейся беременности пациентка направлялась в стационар для выскабливания полости матки. Полученная ткань хориона помещалась в стерильный физиологический раствор и в течение двух часов доставлялась в генетическую лабораторию, где проводился цитогенетический анализ и определялся кариотип образца.

Полученные результаты и их обсуждение

Было исследовано 36 экземпляров ткани хориона неразвивающейся беременности на сроке от 5 до 12 недель. В 5 случаях анализ не был произведен по техническим причинам. Возраст обследованных пациенток от 23 лет до 41 года, в среднем 32,5±5,2; срок, на котором беременность перестала развиваться, был от 5 до 12 недель беременности, в среднем 7,6±1,3 недели. Число попыток ЭКО-ПЭ и ИКСИ составляло от 1 до 3, в среднем 1,2±0,4.

Из 31 исследованного случая (27 ЭКО и 4 ИКСИ) в 11 был выявлен нормальный кариотип и в 20 слу-

чаях была диагностирована различная хромосомная патология. В таблице дана характеристика хромосомных аномалий. В одном случае была выявлена триплоидия, кариотип (69, XXУ), в двух случаях моносомия (45, X0, 45,XY,-21), в одном случае трисомия по двум хромосомам (48, XX, +13, +14). В остальных 16 случаях была выявлена изолированная трисомия по различным хромосомам. В 5 случаях была диагностирована трисомия по 16-й хромосоме, в 4 по 22 хромосоме, в трех случаях трисомия по хромосоме 15 и по одному случаю трисомии по 9, 14, 18 и 21-а хромосоме.

Полученные данные показывают, что цитогенетические исследования позволили выявить хромосомные аномалии в 65% неразвивающихся беременностей после ЭКО и ИКСИ. Стоит отметить, что эти данные совпадают с частотой хромосомной патологии, которая была найдена при анализе замерших беременностей при естественном зачатии. В 80% случаев хромосомная аномалия представлена изолированной трисомией. Распределение по хромосомам также совпадает с полученными данными, что наиболее часто встречается при генетическом анализе материала спонтанных выкидышей трисомии по 16, 15 и 22-м хромосомам [9, 8, 11]. Следует отметить, что большинство выявленных хромосомных аномалий не были бы выявлены даже в случае применения предимплантационной диагностики, которая обычно включает исследование на хромосомы 13, 18, 21, X и Y. Выбор хромосом делается на основании предположения, что только эмбрионы, несущие трисомии по данным хромосомам, могут развиваться внутриутробно до родов. Однако недавно проведенное рандомизированное контролируемое исследование показало, что применение предимплантационной диагностики не увеличивает числа родов в программе ЭКО-ПЭ, что можно объяснить как недостаточной информативностью исследования, не включающего в себя всех хромосом, так и отрицательного влияния биопсии на качество эмбриона [10].

Наше исследование показало, что использование традиционной предимплантационной диагностики в 70% не могло бы выявить хромосомной аномалии у данных эмбрионов. Стоит отметить, что хромосомная патология при неразвивающейся беременности в программах ЭКО и ИКСИ носит случайный характер и по своей структуре полностью совпадает с вероятностью возникновения хромосомной аномалии при спонтанной неразвивающейся беременности. Это позволяет сделать вывод, что вероятность последующей попытки ЭКО и ИКСИ не высока и соответствует популяционному риску для женщины данного

возраста. Более того, женщины с неразвивающейся беременностью в первом триместре имеют большую вероятность родов в последующей попытке ЭКО и ИКСИ, чем женщины, у которых беременность в первой попытке не наступила. Среди нашей группы пациенток у трех беременность наступила в следующем цикле, и она успешно закончилась родами.

Наши наблюдения совпали с наблюдениями G. W. Bates и E. Ginsburg, которые обнаружили, что пациентки в программе ЭКО-ПЭ, которые имели в анамнезе ранние потери беременности после ЭКО, в последующих циклах лечения имели вероятность родов выше, чем у пациенток, у которых все попытки были неудачными [7].

Чиряева О. Г. с соавт. обнаружили, что при цитогенетическом исследовании абортусов в общей популяции около 35 % имеют нормальный кариотип. В остальных случаях в 35 % были обнаружены трисомии по различным хромосомам, в 5 % множественные трисомии, в 2,5 % моносомии, в 12 % полиплоидии и в 6 % случаев различные сочетанные и структурные хромосомные перестройки и аномалии [6]. Эти данные совпадают со сделанными нами наблюдениями на популяции неразвивающихся беременностей после применения процедур ЭКО-ПЭ и ИКСИ.

В заключение хочется отметить, что исследование кариотипа неразвивающейся беременности в первом триместре после применения ЭКО и ИКСИ позволяет выявить хромосомные аномалии в 65 % случаев. Эти аномалии носят спорадический характер и частота и их цитогенетические характеристики совпадают с теми находками, что были сделаны при исследовании замерших беременностей при естественном зачатии. Внедрение цитогенетического анализа хориона неразвивающейся беременности в клиническую практику позволит выявить причину в большинстве случаев и дать клинические рекомендации. Наличие хромосомной аномалии при неразвивающейся беременности после ЭКО и ИКСИ не означает, что следующая беременность будет нести также хромосомную аномалию и то, что вероятность последующей беременности снижена.

Литература

- Кулиев, А. М. Фенотипические эффекты хромосомных эмбриолеталий человека: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1976. — 39 с.
- Пrenатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / ред. Э. К. Айламазян, В. С. Баранов. — М.: МЕД-пресс-информ, 2006. — 416 с.
- Регистр центров вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): отчет за 2004 год / Российская ассоциация репродукции человека (РАРЧ). — СПб., 2006.
- Сидельникова, В. М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В. М. — М.: Триада-X, 2002. — 400 с.
- Структура хромосомных нарушений у 552 спонтанных абортусов Томской популяции / Назаренко С. А., Суханова Н. Н., Лебедев И. Н. [и др.] // Медицинская генетика. — 2002. — Т. 1, № 6. — С. 271–276.
- Цитогенетический анализ хориона при неразвивающейся беременности / Чиряева О. Г., Петрова Л. И., Садик Н. А. [и др.] // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2007. — Вып. 1. — С. 35–45.
- Bates, G. W. Early pregnancy loss in IVF is a positive predictor of subsequent IVF success / Bates G. W., Ginsburg E. // Fertility and Sterility. — 2002. — Vol. 77. — P. 337–341.
- Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan / Nagaishi M., Yamamoto T., Iinuma K. [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2004. — Vol. 30. — P. 237–41.
- Goddijn, V. Genetic aspects of miscarriage / Goddijn V., Leschot N. // Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. — 2000. — Vol. 14. — P. 855–865.
- In vitro fertilization with preimplantation genetic screening / Mastenbroek S., Twisk M., van Echten-Arends J. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 9–17.
- Stephenson, M. D. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study / Stephenson M. D., Awartani K. A., Robinson W. P. // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17. — P. 446–451.

Статья представлена И. Ю. Коганом,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

THE CAUSES OF ARRESTED IVF AND ICSI PREGNANCIES IN THE FIRST TRIMESTER: ANALYSIS OF CLINICAL AND CYTOGENETIC DATA

Boyarsky C. Y., Gaidukov S. N., Leonchenko V. V.

■ **Summary:** The present study summarizes results of cytogenetic investigations of 31 pregnancy losses after IVF-ET and ICSI treatments. The main cause of these losses are trisomies by different chromosomes, which are not diagnosed by conventional preimplantation diagnostics with using of 13, 18, 21, X and Y chromosomes probes. The frequency and characteristics of chromosomal abnormalities, which have lead to first trimester pregnancy failure, are equal to these are observed after spontaneous conception.

■ **Key words:** arrested pregnancies; IVF and ICSI; cytogenetic analysis.