

УДК 618.244:575.224.23

ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ КАК ПРИЧИНА ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

И. Н. Фетисова^{2,1*}, доктор медицинских наук,
А. И. Малышкина^{1,2}, доктор медицинских наук,
С. Ю. Ратникова¹, кандидат биологических наук,
Н. С. Фетисов¹, кандидат медицинских наук,
Е. В. Савельева¹,
Б. С. Шабанов²,
А. В. Кручинин²,
В. С. Чериков²

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

² ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ Наличие хромосомных aberrаций в кариотипе одного из супругов является одной из причин самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки.

Цель – проанализировать частоту и качество хромосомных aberrаций в супружеских парах с привычным невынашиванием беременности (ПНБ).

Материал и методы. На базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России за период с 2016 по 2019 годы проведен ретроспективный анализ результатов кариотипирования 474 семей, страдающих ПНБ на ранних сроках (до 12 недель).

Результаты и обсуждение. Установлено, что частота носительства хромосомных aberrаций в семейных парах с ПНБ на ранних сроках составляет 2,1 %. У женщин аномалии кариотипа выявлены в 2,3 % случаев, у мужчин – в 1,4 %.

Приведены примеры тактики медико-генетического консультирования и ведения следующей беременности в семьях, где один из супругов является носителем хромосомной aberrации.

Заключение. Анализ кариотипов супругов с ПНБ является неотъемлемой частью обследования пары для исключения наличия хромосомных aberrаций и определения тактики планирования и ведения следующей беременности.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, медико-генетическое консультирование, хромосомные aberrации, супружеская пара.

* Ответственный за переписку (corresponding author): ivgenlab@gmail.com.

Нарушение репродуктивной функции (НРФ) в супружеской паре остается одной из злободневных медицинских и социальных проблем в Российской Федерации. В настоящее время около 18 % семей сталкиваются с различными формами патологии репродукции: бесплодием, невынашиванием беременности, наличием врожденных пороков развития плода (ВПР). Осложненное течение беременности может быть обусловлено большим количеством причин, среди которых весомое значение занимает генетическая аномалия развивающегося эмбриона/плода. Чем грубее отклонение в количестве и качестве наследственного материала развивающегося организма, тем ранее происходит остановка его формирования. В ряде случаев нарушение развития приходится на первую неделю эмбриогенеза и затрагивает стадии дробящейся зиготы, морулы и бластоцисты, в результате чего имплантация не происходит, беременность

не диагностируется, и данная ситуация очень раннего прерывания беременности проходит под маской бесплодия. Прерывание беременности в более поздние сроки (14 и более недель) в ряде случаев сопровождается диагностикой видимых пороков развития плода, формирование которых обусловлено численными и структурными хромосомными аномалиями.

Аномалии кариотипа плода имеют весомое значение среди причин невынашивания беременности. В подавляющем большинстве случаев хромосомный дисбаланс эмбриона является следствием вновь возникшей мутации в гамете у одного из родителей. Одним из наиболее значимых факторов риска нарушения гаметогенеза является возраст родителей [1, 2]. В последнее время появляются данные, свидетельствующие о том, что определенная патология, ограничивающая реализацию репродуктивной функции,

в частности наружный эндометриоз, ассоциирована с нарушением гаметогенеза и формированием анеуплоидных эмбрионов [3].

В случае ПНБ (наличия двух и более самопроизвольных выкидышей) возрастает вероятность присутствия хромосомной aberrации (инверсии или транслокации) в кариотипе одного из родителей. Наличие данных структурных перестроек хромосом не сопровождается изменением количества генов (дозы наследственного материала) и, следовательно, не дает фенотипического проявления у носителя этой мутации. Однако в данном случае неминуемо развивается нарушение мейоза в ходе образования половых клеток, что приводит к формированию аномальных гамет и эмбрионов с несбалансированным геномом, а следовательно, к повторяющимся самопроизвольным прерываниям беременности.

Цель настоящего исследования заключалась в анализе частоты и качества хромосомных aberrаций в супружеских парах с ПНБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России. За период с 2016 по 2019 годы проведен ретроспективный анализ результатов кариотипирования 474 семей, страдающих ПНБ. Материалом для исследования служили хромосомные препараты, полученные из культур лимфоцитов периферической крови по стандартному методу [4]. G-окраску хромосом проводили по общепринятому методу Seabright (1971) в модификации [5]. Результаты цитогенетического обследования приведены согласно Международной системе номенклатуры цитогенетики человека [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты кариотипирования представлены в таблице. Хромосомные аномалии были выявлены у 20 из 948 обследованных, что составило 2,1 %. У женщин аномалии кариотипа выявлялись чаще, чем у мужчин (табл.).

Численная хромосомная аномалия была диагностирована в единственном случае: одна пациентка (0,2 %) имела мозаичный вариант синдрома поли-Х (46,XX/47,XXX). У больной определялось нарушение менструальной функции по типу недостаточности лютеиновой фазы и перемежающейся ановуляции, соматические аномалии отсутствовали. Полученные результаты были вполне ожидаемы, так как численные аномалии хромосом сопряжены с выраженным генетическим дисбалансом, что в подавляющем большинстве случаев приводит к внутриутробной гибели организма или формированию грубых пороков развития. Численные аномалии половых хромосом определяют грубые нарушения закладки половых желез и отсутствие гаметогенеза, а следовательно, к развитию бесплодия. В нашем исследовании имел место мозаичный вариант, при котором в организме имеются клоны клеток с разным кариотипом. Причем чем меньшее число клеток в пределах организма имеет аномальный кариотип, тем менее выражены фенотипические отклонения у пациента. Исследованию подвергались только лимфоциты крови. Наличие у данной больной менструальной функции и факт наступления беременности позволяет предположить, что подавляющее количество соматических клеток ее организма имеет нормальный кариотип [8].

Носительницами структурных хромосомных aberrаций являлись 11 пациенток с ПНБ (2,1 %): у 8 женщин были диагностированы транслокации (1,5 %), в двух случаях выявлены инверсии (0,4 %). Трансло-

Таблица. Результаты кариотипирования супружеских пар с привычным невынашиванием беременности

№ п/п	Носители хромосомных аномалий (n = 20)	
	женщины (n = 12 (2,3 %))	мужчины (n = 8 (1,4 %))
1.	46,XX/47,XXX	46, XY, t(3; 13) (p26 q23)
2.	mos47, XX, + mar[21]/46, XX[20]	45, XY, rob(14;21) (q10;q10)
3.	46, XX, t(5;18) (q13.1; q23)	46, XY, t(3;21) (q21; q21)
4.	45, XX, der(13;15) (q10; q10)	46, XY, t(2;13) (q12; q31)
5.	46, XX, t(8;9) (p12; q34,2)	45, XY, der(15;22) (q10;q10)
6.	45, XX, rob(13;22) (q10;q10)	45,XY, der(13;14)(q10;q10)
7.	46, XX, t(3;22) (q27.1; q13.2)	46,XY, t(2;15) (q37;q15)
8.	45, XX, rob(13; 14) (q10; q10)	46,XY t(13;22) (q13;q12.2)
9.	46, XX t,(2; 13) (p21; q12)	-
10.	46,XX, t(18;10)(p11;p12)	-
11.	46, XX, inv(7) (p11.1 q11.2)	-
12.	46, XX, inv(10) (p12.1 q 21.1)	-

кации типа «центрического соединения» с участием хромосом 13 и 15, 13 и 22, 13 и 14 пар определялись у 3 обследованных. Обращает внимание участие во всех случаях робертсоновской транслокации хромосом 13 пары. У 5 пациенток были диагностированы неробертсоновские транслокации с участием хромосом 5 и 18, 8 и 9 (рис.), 3 и 22, 2 и 13, 18 и 10 пар. У двух женщин с ПНБ были диагностированы парацентрические инверсии (хромосомы 7 и 10).

У мужчин из супружеских пар с ПНБ все выявленные хромосомные мутации ($n = 8$) пришлись на долю транслокаций (1,5 %). Робертсоновские транслокации с участием хромосом 14 и 21, 15 и 22, 13 и 14, 13 и 22 имели четверо пациентов. В трех других случаях имели место неробертсоновские транслокации с участием хромосом 3 и 13, 3 и 21, 2 и 13 пар. У одного обследованного была диагностирована сбалансированная хромосомная aberrация с участием четырех хромосом (2 и 15, а также 4 и 10 пары). Соматические аномалии у пациента отсутствовали. Имела место астенозооспермия.

Диагностика носительства структурной хромосомной aberrации у одного из супругов позволяет определить повышенный генетический риск неблагоприятного исхода беременности, который варьирует в зависимости от типа перестройки и может дости-

гать 100 % в случае сцепления двух гомологичных хромосом. Если процент нормальных гамет у пациента крайне низок или равен нулю, данной паре показано применение вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорской гаметы [9].

В случае, когда у пациента наряду с аномальными гаметами формируются в достаточном количестве сбалансированные половые клетки, возможны два варианта ведения данной супружеской пары при последующей беременности.

Первый вариант состоит в применении преимплантационного генетического тестирования эмбрионов, полученных в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), с целью выявления анеуплоидии, то есть выявления генетически аномальных эмбрионов до переноса в полость матки. Переносу подлежат только эмбрионы со сбалансированным геномом, что значительно повышает вероятность благоприятного течения и исхода беременности [1, 7].

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение. Пациентка К., 34 лет, обследовалась по поводу ПНБ на ранних сроках. В анамнезе имеются четыре самопроизвольных выкидыша до 12 недель беременности. При цитогенетическом обследовании пары у мужа была выявлена сбалансированная реципрокная транслокация между хромо-

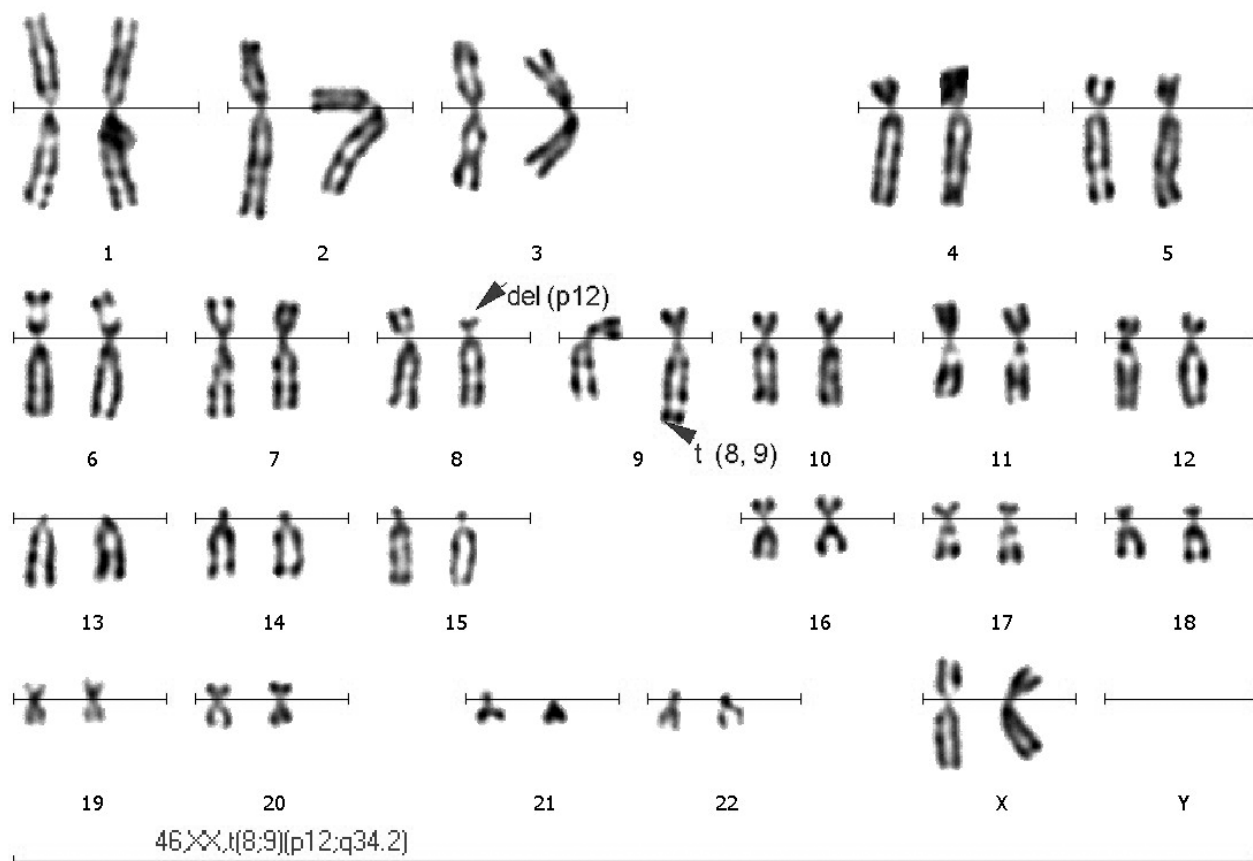


Рис. Неробертсоновская транслокация с участием хромосом 8 и 9 пары.

сомами 13 (q13→qter) и 22 (q12.2→qter). Паре было рекомендовано ЭКО с генетической экспертизой полученных эмбрионов. Проведено преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов с целью исключения анеуплоидии (ПГТ-А) пяти образцов трофэктодермы, в ходе которого выявлены два эмбриона со сбалансированным геномом, которые были рекомендованы к переносу в полость матки. В трех случаях были диагностированы грубые хромосомные аномалии.

Второй вариант ведения семейных пар, где один из супругов является носителем хромосомной aberrации, предполагает, что паре проводят инвазивную пренатальную диагностику при следующей беременности с целью анализа кариотипа плода. Пролонгирование беременности рекомендуется в случае диагностики нормального или сбалансированного кариотипа.

В качестве примера приводим следующее наблюдение. Семейная пара, в анамнезе которой были одни своевременные роды и два самопроизвольных прерывания в ранние сроки беременности, обратилась к врачу-генетику в связи с нарушением репродуктивной функции. На момент консультации в семье имелась здоровая дочь пятилет. Было выполнено цитогенетическое обследование супругов, в ходе которого у мужчины в кариотипе была выявлена сбалансиро-

ванная транслокация между хромосомами 2 и 15. Кариотип пациента – 46,XY, t(2;15)(q37;q15). После выявления носительства данной транслокации у отца было проведено кариотипирование здоровой дочери, в ходе которого установлено, что ребенок унаследовал от отца данную транслокацию. Кариотип девочки – 46,XX, t(2;15)(q37;q15). Были даны рекомендации по реализации репродуктивной функции семейной паре и на будущее – девочке-носителнице хромосомной aberrации. От программы ЭКО и ПГТ-А пара отказалась. В марте 2020 года пара повторно обратилась к врачу-генетику в связи с наступившей беременностью. Была рекомендована инвазивная пренатальная диагностика с целью определения кариотипа плода. В гинекологической клинике ФГБУ Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова Минздрава России выполнена биопсия хориона и последующий цитогенетический анализ хромосомного набора плода. Выявлен кариотип плода мужского пола без численных и структурных аномалий – 46,XY. Даны рекомендации по дальнейшему ведению беременности.

Таким образом, анализ кариотипов супругов с ПНБ является неотъемлемой частью обследования пары для исключения наличия хромосомных aberrаций и определения тактики планирования и ведения следующей беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Преимплантационная генетическая диагностика эмбрионов в программе ЭКО как способ профилактики наследственной патологии / И. Н. Фетисова [и др.] // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 10–13.
2. Результаты преимплантационного генетического тестирования эмбрионов у пациенток позднего репродуктивного возраста. / И. Н. Фетисова [и др.] // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 36–38.
3. Фетисов, Н. С. Преимплантационное генетическое тестирование при эндометриозассоциированном бесплодии / Н. С. Фетисов, И. Н. Фетисова // «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека»: XV областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области»: V Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием. – Иваново : ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, 2019. – С. 3–6.
4. Hungerford, D. A. Leucocytes cultured from small inocula of the whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl / D. A. Hungerford // Stain Techn. – 1965. – Vol. 40. – P. 333–338.
5. Захаров, А. Ф. Генетические исследования в акушерстве и гинекологии / А. Ф. Захаров, Н. М. Побединский // Вестн. АМН. СССР. – 1982. – № 6. – С. 18–24.
6. ISCN 2005. A System of Human Cytogenetic Nomenclature / ed. by L. G. Shaffer, N. Tommerup. – Basel : Karger, 2004. – 130 p.
7. Reproductive success of assisted reproductive technology in couples with chromosomal abnormalities / A. R. Jesus [et al.] // J. of Assisted Reproduction and Genetics. – 2019. – № 36(7). – P. 1471–1479.
8. Chromosomal aberrations in women with primary and secondary amenorrhea: A cross sectional study / D. Al-Jaroudi [et al.] // J. of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2019. – № 45(8). – P. 1497–1505.
9. Genetic investigations on causes of male infertility in Western Saudi Arabia / M. A. Beg [et al.] // Andrologia. – 2019. – № 51(6). – P. 13272.

CHROMOSOME ABERRATIONS AS THE CAUSE OF HABITUAL INCOMPLETE PREGNANCY

I. N. Fetisova, A. I. Malyshkina, S. Yu. Ratnikova, N. S. Fetisov, E. V. Saveliyeva, B. S. Shabanov, A. V. Kruchinin, V. S. Cherikov

ABSTRACT. Chromosome aberrations presence in the karyotype of one of the spouses is one of the causes of spontaneous abortions in early terms.

Objective – to analyze the frequency and quality of chromosome aberrations in spouses with habitual incomplete pregnancy (HIP).

Material and methods. Retrospective analysis of karyotyping findings in 474 families suffered from HIP at early terms (to 12 weeks) was made at the Federal State Budgetary Institution «Ivanovo Research Institute of Maternity&Childhood by V.N.Gorodkov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation from 2016 to 2019.

Results and discussion. It was determined that the frequency of chromosome aberration carriage in spouses with HIP at early terms was amounting to 2,1 %. Karyotype abnormalities were revealed in 2,3% women and in 1,4 % men.

Some examples of the tactics of medico-genetic consultation and the treatment of following pregnancy in families where one of the spouses was chromosome aberrations carrier were adduced.

Conclusions. The karyotype analysis in spouses with HIP is the integral part of the examination of spouses in order to exclude the presence of chromosome aberrations and to determine the tactics of planning and treatment for following pregnancy.

Key words: habitual incomplete pregnancy, medical genetic consultation, chromosome aberrations, spouses.