

УДК 618.2/4 – 2:618.177

ГРАБАРЬ В.В.

Центр репродукции человека «САНА-МЕД», г. Харьков, Украина

РЕДКИЕ СЛУЧАИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ В АНАМНЕЗЕ И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

РЕЗЮМЕ. Цель. Анализ случаев патологической беременности у женщин с бесплодием в анамнезе, в том числе после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), для выявления возможной связи между нарушением репродуктивной функции, ВРТ, гестационными и фетальными осложнениями.

Материалы и методы. Представлено 4 случая патологической беременности: в двух наблюдениях – монозиготная близнецовость (МЗБ) после ВРТ, осложненная коллизией пуповин и неразделением плодов; синдром амниотических тяжей в сочетании с косопластостью после биопсии эмбриона и развитие текалютеиновых кист при спонтанной беременности у женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Результаты. Показана связь между микроманипуляционными техниками ВРТ и развитием МЗБ, осложнившейся коллизией пуповин и неразделившейся двойней. Предположено наличие ассоциации между биопсией эмбриона с целью предгестационной диагностики (ПГД) и развитием синдрома амниотических тяжей. Описан редкий случай развития текалютеиновых кист яичников во время беременности у женщины, имевшей в анамнезе СПКЯ.

Выводы. Женщины с бесплодием в анамнезе относятся к группе высокого риска осложнений беременности и патологических состояний плода, и эти риски увеличиваются при использовании ВРТ.

Ключевые слова: патология плода, патологическая беременность, бесплодие, ВРТ.

Современный стиль жизни людей приводит к развитию так называемых болезней цивилизации, к которым по праву относится бесплодие. Каждая шестая супружеская пара по данным Всемирной организации здравоохранения является бесплодной [1]. Одним из самых значимых достижений медицины последних десятилетий является разработка вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые позволяют успешно преодолевать многие виды бесплодия [2]. Однако вместе с этим появились проблемы многоплодной беременности, недоношенности, гипотрофии плода и т.д. [11]. В некоторых исследованиях также показано повышение частоты врожденных пороков развития (ВПР) у детей, рожденных от ВРТ [4, 7].

Как известно, контролируемая стимуляция овуляции (КСО), как ключевой этап различных методик ВРТ, приводит к возникновению многоплодной беременности. Чаще всего КСО ассоциируется с полизиготной близнецовостью, которая составляет $\frac{2}{3}$ всех многоплодных беременностей [11]. Наиболее частыми проблемами, связанными с этим видом многоплодия, является недоношенность.

Наряду с этим количество монозиготных близнецов также возрастает [8]. Монозиготная близнецовость (МЗБ) возникает при делении оплодотворенной яйцеклетки на ранних этапах эмбриогенеза, и встречается в каждом третьем случае многоплодия [10].

При этом могут сформироваться следующие типы двоен:

- дихориальная диамниотическая (ДДД) при дроблении до 72 ч. после оплодотворения (33 %),
- монохориальная диамниотическая (МДД) при разделении на 4-9 сут. (65 %),
- монохориальная моноамниотическая (ММД) при расщеплении после 9 сут. (2 %);
- если деление происходит позже 12 сут., то формируются сиамские близнецы [6].

ДДД представляет собой наиболее благоприятный тип близнецовости независимо от зиготности. МДД и ММД имеют характерные ультразвуковые (УЗ) критерии и ассоциированы с риском фето-фетальной трансфузии в случае МДД и высоким риском ВПР (неразделение близнецов), коллизии пуповин при ММД.

Согласно литературным данным частота МЗБ в популяции составляет менее 0,4 % от всех рождений [10]. У женщин с бесплодием в зависимости от вида применяемого лечения частота МЗБ варьирует от 1,2 % при КСО до 5 % после ЭКО и эмбриотрансфера и 9 % после применения ICSI [7].

В литературе нами найдены данные о том, что ЭКО сопряжено с повышенным риском скелетно-мышечных аномалий, патогенетические механизмы которых не ясны [6]. Общеизвестными являются данные о редукционных аномалиях конечностей после проведения

ранней биопсии хориона (до 9 нед.) [5]. В качестве главной причины синдрома амниотических тяжей называются инвазивные диагностические методики [3]. В связи с этим возникает предположение о возможной связи выявленного симптомокомплекса амниотических тяжей и косолапости с проведением биопсии эмбриона.

Целью исследования явился анализ случаев патологической беременности, возникших у женщин с бесплодием в анамнезе, в том числе после ВРТ, для выявления возможной связи между нарушением репродуктивной функции, ВРТ, гестационными и фетальными осложнениями.

Материалы и методы

Представлено 4 клинических случая у пациенток с бесплодием, в том числе после ВРТ: коллизия пуповин при моноамниотической двойне, неразделившиеся близнецы, синдром амниотических тяжей в сочетании с косолапостью у плода после применения биопсии эмбриона с целью предгестационной диагностики (ПГД), а также развитие текалотеиновых кист яичников при беременности у женщины с поликистозом яичников в анамнезе. Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполнялось на ска-

нарах SONOASE X8 (Medison, Korea) и Voluson E8 (General Electric, USA).

Результаты исследования и их обсуждение

Представляем описание клинических случаев МЗБ, наступивших при применении ВРТ у бесплодных женщин позднего репродуктивного возраста.

Случай 1. У пациентки 39 лет с первичным бесплодием в ВРТ-цикле (КСО+экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)+ IntraCytoplasmic Sperm Injection (ICSI)+ вспомогательный хэтчинг) произведен перенос 1 эмбриона в матку. Через 2 недели после эмбриотрансфера при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлена ММД. Данные биохимического и УЗ-скринингов I триместра были нормальными. Обращало внимание близкое расположение плодов относительно друг друга. С учетом высокого риска осложнений при ММД ультразвуковой мониторинг состояния плодов проводился каждые 2 нед. С 16 нед. отмечена манифестация полигидрамниона, выявлена коллизия петель пуповины (рис. 1), при этом кровоток в венозных протоках и артериях пуповины у обоих плодов был нормальным.

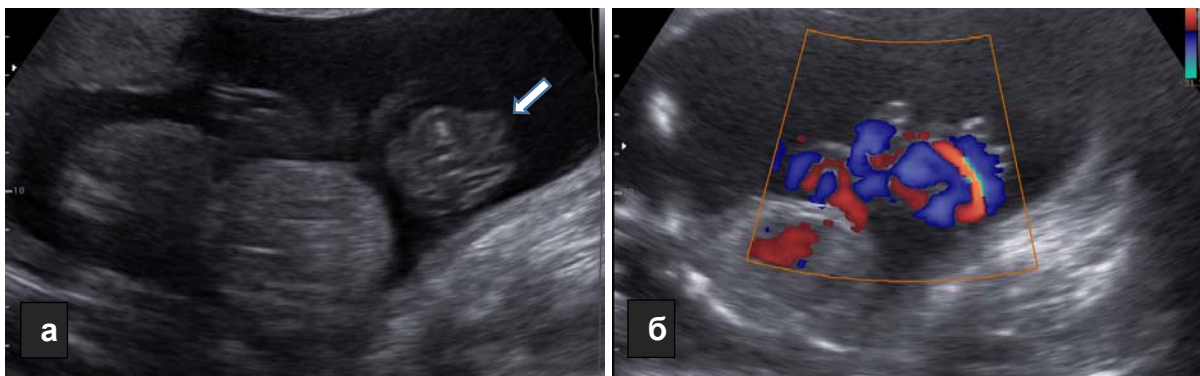


Рис 1. а – поперечные сечения животов близнецов позволяют заметить их диссоциированное развитие, стрелкой обозначена коллизия пуповин; б – коллизия пуповин в ЦДК

Пациентка отказалась от профилактического серкляжа шейки матки. В 18 нед. выявлено нарастание полигидрамниона, критическое укорочение длины шейки матки до 15 мм, сохранялась коллизия петель пуповины с компенсированными нарушениями плодово-плацентарных кровотоков (ППК) (пульсационный индекс (ПИ) в aa. umbilicales 1-го плода – 1,62 и 1,67, 2-го – 1,70 и 1,68), при нормальном плодовом кровотоке (ПИ в ductus venosus соответственно 0,82 и 0,85).

В 24 нед. произошел преждевременный разрыв плодных оболочек в связи с полигид-

рамнионом, отмечено субкомпенсированное нарушение ППК (ПИ в aa. umbilicales 1-го плода – 1,58 и 1,60, 2-го – 1,61 и 1,64), гипотрофия.

В связи с маловесностью плодов под клиничко-лабораторным контролем проводилось пролонгирование беременности. В сроке 26 нед. в связи с декомпенсацией ППК произведено оперативное родоразрешение по настоянию семьи, родились гипотрофичные плоды весом 750 и 720 грамм, и, с учетом их маловесности и перенесенного антенатального дистресса, исход для них был неблагоприятным.

Случай 2. Его визуализация стала возможной благодаря отсутствию адекватного наблюдения, однако он демонстрирует патологическую беременность, ассоциированную с ВРТ. У пациентки 38 лет с вторичным бесплодием проведен цикл ВРТ (КСО+ЭКО+ICSI+вспомогательный хэтчинг), перенесен 1 эмбрион, через 3 нед. при УЗИ выявлена ММД.

Женщина инструктирована относительно высокого риска осложнений при данном виде многоплодия, о необходимости проведения скринингов и мониторинга беременности. Однако данная семья, получив положительный результат программы, выехала по месту жительства и по религиозным соображениям не обращалась для УЗИ. Пациентка направлена для УЗИ в связи с подозрением на патологическую беременность в сроке 28 нед. беременности, при этом выявлено полное не-

разделение близнецов (рис. 2). Родоразрешение произведено оперативным путем в 36 нед.

Причина формирования МЗБ достоверно неизвестна, и наши наблюдения не могут претендовать на статистическую закономерность, однако оба случая были у женщин позднего репродуктивного возраста, которым применялась КСО высокими дозами гонадотропинов, микроманипуляции (ICSI, вспомогательный хэтчинг). Вероятно, эти факторы ассоциированы с разделением бластоцисты и увеличением частоты МЗБ.

Таким образом, консультируя пациенток позднего репродуктивного возраста, которым предстоят ВРТ и микроманипуляции с гаметам и эмбрионами, необходимо помнить об учащении МЗБ и связанных с ней осложнениях.

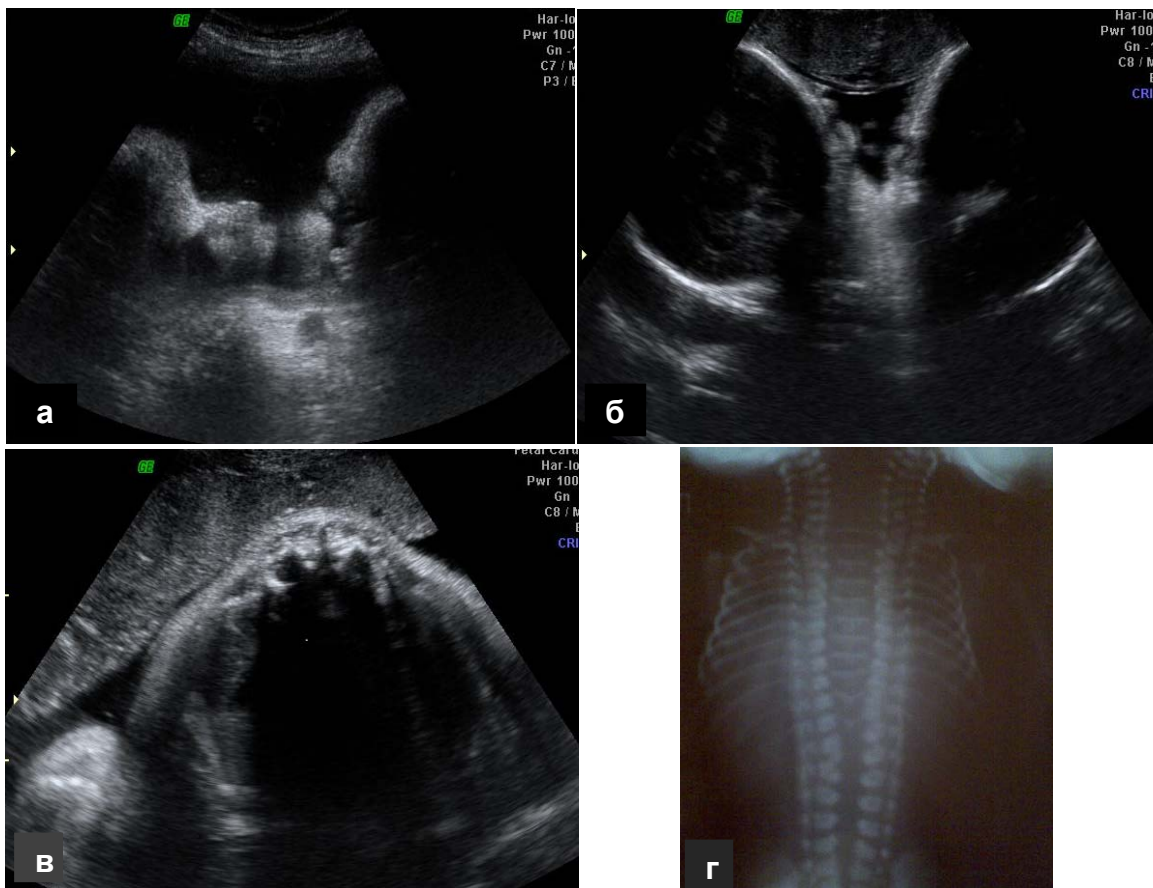


Рис. 2. Полное неразделение близнецов. а – лица плодов расположены под углом друг к другу; б – две головы, сращение начинается с шейного отдела; в – два позвоночных столба в поясничном отделе; г – рентгенограмма позвоночника

Случай 3. Супружеская пара обратилась в репродуктивную клинику в связи с желанием иметь ребенка мужского пола (в семье 5 девочек). С этой целью им проведена программа ВРТ (КСО+ЭКО+ICSI+вспомогательный хэтчинг), ПГД путем биопсии бластомера у 3-х дневного эмбриона, перенос одного эмбриона

мужского пола на 5-е сутки. Через 3 нед. при УЗИ выявлена одноплодная беременность, данные проведенного биохимического и УЗ-скринингов I триместра были нормальными. При УЗ-скрининге II триместра выявлены амниотические тяжи, двусторонняя косолапость (варусная) (рис. 3).



Рис. 3. Амниотические тяжи (а, б) в сочетании с косопалостью (в) в программе ВРТ после проведения биопсии эмбриона

Случай 4. Для УЗИ обратилась пациентка 28 лет со спонтанной беременностью в сроке 21 нед. В анамнезе у нее нормальные роды в 18 лет; с 22 лет развились нарушения овариально-менструального цикла по типу олигоопсоменореи, диагностирован синдром поликистозных яичников (СПКЯ), развилось вторичное бесплодие. Женщина жаловалась на умеренные абдоминальные боли в области боковых флангов, превышение гестационной нормы окружности живота.

При УЗИ выявлены множественные текалютеиновые кисты яичников (размеры яичников $136 \times 124 \times 119$ и $142 \times 129 \times 109$ мм), как при гиперстимуляции во время КСО (рис. 4); нормальный плод, соответствующий сроку гестации; эхография плаценты позволила исключить пузырный занос.

При иммунохимическом исследовании крови выявлено повышение хорионического гонадотропина (ХГ) в 5 раз по сравнению с гестационной нормой (313305 мМЕ/мл), онкомаркера яичников СА 125 (57,25 Ед/мл) при нормальном НЕ 4 (64,91 пмоль/л). В динамике отмечено небольшое увеличение объема яичников, умеренный болевой синдром, снижение ХГ (255812 мМЕ/мл) и СА-125 (42,73 Ед/мл); развитие плода происходило нормально. К сожалению,

в 26 нед. беременности произошли преждевременные роды и ранняя неонатальная смерть в связи с недоношенностью плода. Течение послеродового периода у женщины протекало гладко. Как и прогнозировалось, в течение 2 мес. произошла инволюция кистозных образований яичников, содержание ХГ снизилось до нормы.

Как показал анализ литературных источников, при естественной беременности развитие текалютеиновых кист встречается крайне редко, и при этом основной причиной является пузырный занос [5]. Описаны отдельные случаи так называемой лютеиальной гиперреакции (*hyperreactio luteinalis*) при эндокринопатиях, в частности у женщин с СПКЯ, в ответ на стимуляцию естественным ХГ, нарастающим в I триместре беременности, которая спонтанно разрешается после родов, хотя иногда может давать симптоматику острого живота вследствие перекрута или разрыва яичников [9]. Эта информация позволила нам выбрать правильную выжидательную тактику ведения беременности, планировать естественное родоразрешение с последующей оценкой состояния яичников, избежать неоправданного оперативного вмешательства, несмотря на то, что онколог настаивал на прерывании беременности и овариэктомии.

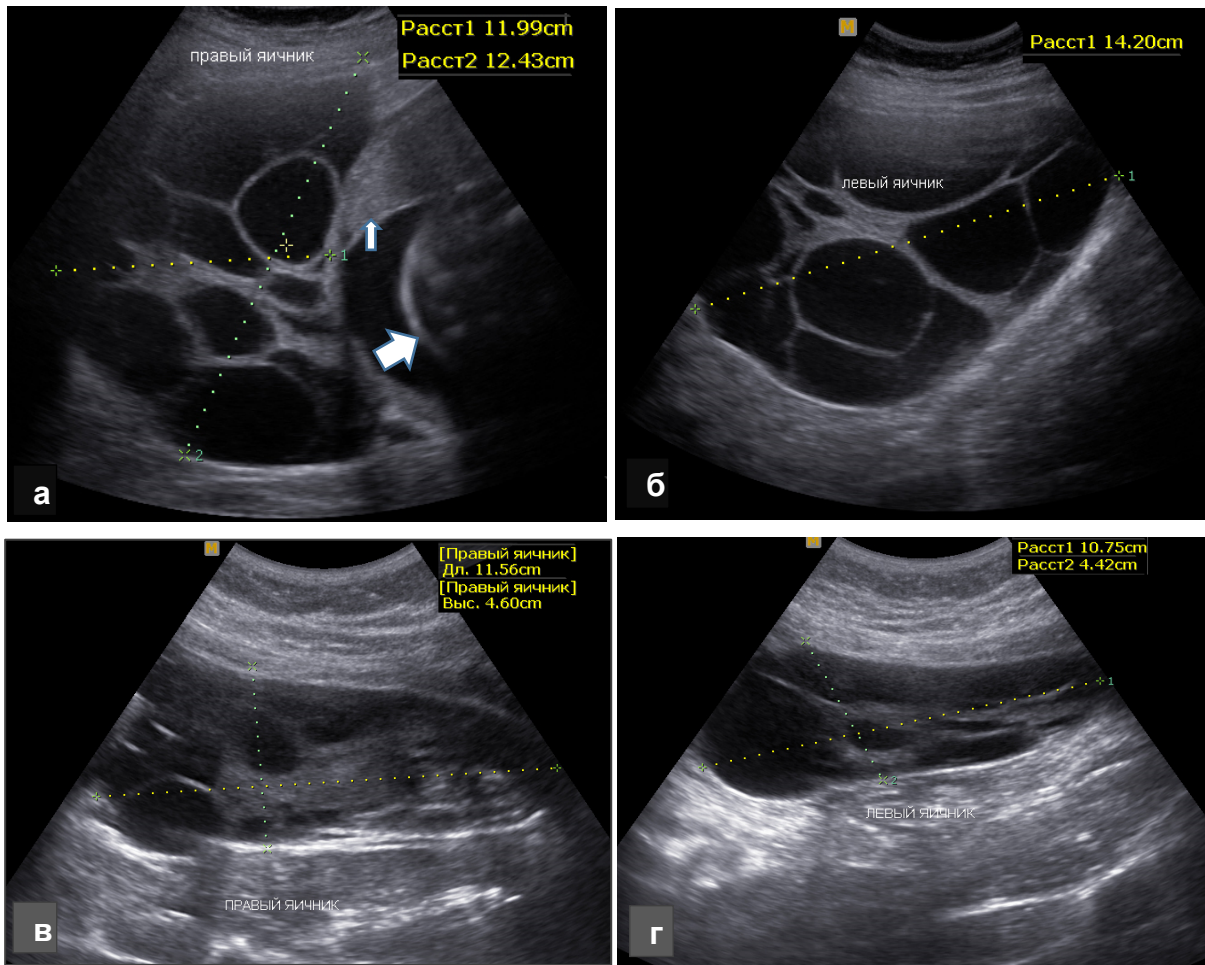


Рис. 4. а и б – текалютеиновые кисты яичников в 21 нед., стрелками обозначены нормальная плацента без признаков гидатиформной трансформации и плод; в и г – постепенная инволюция яичников через 1 мес. после окончания беременности

Вывод

Женщины с бесплодием в анамнезе относятся к группе высокого риска осложнений беременности и патологических состояний плода, и эти риски увеличиваются при использовании ВРТ.

Понимание специфики эмбриогенеза после ВРТ, патогенеза нарушений репродуктивной функции у человека позволит оптимизировать диспансерное наблюдение беременных и улучшить перинатальные исходы.

Список литературы

1. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: Навчальний посібник за ред. Ф.В. Дахно, В.В. Камінського, О.М. Юзько. – Київ; 2011. – 334 с.
2. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. – Київ: МОЗ України, 2011.
3. Goncalves L. Amniotic band syndrom/ L. Goncalves, P. Jeanty// *The Fetus*. – 1992. – N. 2. – P. 1-6.
4. Assisted reproductive technologies and risk of birth defect – a systematic review/ Hansen M., Bower C., Milne E. [et al.]// *Hum. Reprod.* – 2005. – N. 8. – P. 328-338.

5. Milunsky A. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. 6th ed. Boston/ A. Milunsky, J.M. Milunsky. – Wiley-Blackwell; 2010.
6. Pharoah P.O.D. Causal hypothesis for some congenital anomalies/ P.O.D. Pharoah// *Human Genetic*. – 2005. – Vol. 8. – P.543-550.
7. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States/ Reefhuis J., Honein M.A., Schieve L.A. [et al.]// *Human reproduction*. – 2009. – Vol. 24, N. 2. – P.360-366.
8. Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: a phenomenon independent of micromanipulation/ Schachater M., Raziell A., Friedler S.// *Human Reproduction*. – 2001. – N. 16. – P. 1264-1269.
9. Hyperreactio luteinalis associated with pregnancy: a case report and review of the literature/ Schonorr J. A., Miller H., Davis J.R.// *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1996. – N. 13. – P. 95-97.
10. Increase in the monozygotic twinning rate after intracytoplasmic sperm injection and blastocyst stage embryo transfer/ Tarlatzis B.C., Qublan H.S., Sanopoulou T.// *Fertility and sterility*. – 2002. – N. 77. – P. 196-198.
11. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort/ Zhu J.L., Basso O., Obel C. [et al.]// *British Medical Journal*. – 2006. – P. 33. – P. 679-681.

10.04.2014

Грабар В.В.

Центр репродукції людини «САНА-МЕД», м. Харків, Україна

**РІДКІСНІ ВИПАДКИ ПАТОЛОГІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ
У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ В АНАМНЕЗІ І ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ
ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

РЕЗЮМЕ. Мета: Аналіз випадків патологічної вагітності у жінок з безпліддям в анамнезі, в тому числі після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), для виявлення можливого зв'язку між порушенням репродуктивної функції, ДРТ, гестаційними і фетальними ускладненнями.

Матеріали і методи. Представлено 4 випадки патологічної вагітності: два спостереження – це монозиготна близнюковість (МЗБ) після ДРТ, ускладнена колізією пуповин і нерозділенням плодів; синдром амніотичних тяжів у поєднанні з клишоногістю після біопсії ембріона і розвитку текалютеїнових кіст при спонтанній вагітності у жінки з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ).

Результати. Показано зв'язок між мікрomanipуляційними техніками ДРТ і розвитком МЗБ, що ускладнились колізією пуповин і нерозділенням двійнят. Припущено наявність асоціації між біопсією ембріона з метою передгестаційної діагностики (ПГД) і розвитком синдрому амніотичних тяжів. Описано рідкісний випадок розвитку текалютеїнових кіст яєчників під час вагітності у жінки, яка мала в анамнезі СПКЯ.

Висновки. Жінки з безпліддям в анамнезі належать до групи високого ризику ускладнень вагітності і патологічних станів плода, і ці ризики збільшуються при використанні ДРТ.

Ключові слова: патологія плода, патологічна вагітність, безпліддя, ДРТ.

Grabar V.V.

Center of Human Reproduction "SANA-MED", Kharkov, Ukraine

**RARE CASES OF PATHOLOGICAL PREGNANCY
IN WOMEN WITH HISTORY OF INFERTILITY AND AFTER
ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY**

SUMMARY. The objective. To analyze cases of pathological pregnancy in women with a history of infertility, including after assisted reproductive technology (ART), to identify possible links between reproductive dysfunction, ART, gestational and fetal complications.

Materials and Methods. Submitted 4 cases of pathological pregnancy: two observations – monozygotic twins after ART complicated collision of umbilical cords and unseparated twins; syndrome of amniotic bands combined with clubfoot after embryo biopsy and the development of hyperreactio luteinalis in spontaneous pregnancy in women with polycystic ovaries.

Results. The relationship between micromanipulations in ART techniques and the development of monozygotic twins, complicated with collision of umbilical cords and inseparated twins. We discuss the potential link between embryo biopsy for the purpose of pregestational diagnosis and development of amniotic band syndrome. Described a rare case of hyperreactio luteinalis in woman with a history of polycystic ovaries.

Conclusion. Women with a history of infertility are at high risk of complications of pregnancy and fetal distress, and these risks increase when using ART.

Keywords: fetal pathology, abnormal pregnancy, infertility, ART.