

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.3.2022.81-86

## РОЖДЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ СОБСТВЕННОГО РЕБЕНКА У СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЫ С НАЛИЧИЕМ РЕЦИПРОКНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ У МУЖА В КАРИОТИПЕ

Б.Ж. Абдильманова, Н.П. Нигматова, В.Н. Щиголев

<sup>1</sup>ТОО «Геном-Астана» центр репродукции человека, Астана, Республика Казахстан;<sup>2</sup>Центр Репродукции и Генетики «Фертимед», Москва, Российская Федерация

### Аннотация

**Актуальность:** В статье, на примере клинического случая, описана тактика лечения, позволившая добиться рождения генетически собственного ребенка у супружеской пары со сложным анамнезом.

**Цель публикации** – представить клинический случай беременности и рождения генетически собственного ребенка у супружеской пары с наличием реципрокной транслокации у мужа в кариотипе.

**Методы:** В статье описана модификация тактики лечения, проведенная в последних двух протоколах. В частности, пациентке был назначен рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и рекомбинантный лютеинизирующий гормон (ЛГ) для стимуляции супероуляции. Каждая программа сопровождалась проведением преимплантационного генетического тестирования анеуплоидий (ПГТ-А). В общей сложности, 10 бластоцист были направлены на генетическое тестирование.

**Результаты:** Описанный клинический случай демонстрирует успешное завершение программы ЭКО рождением генетически собственного ребенка у супружеской пары после применения рекомбинантного ФСГ в сочетании с рекомбинантным ЛГ в ЭКО протоколах.

У мужчины-партнера в кариотипе выявлена реципрокная транслокация между 6 и 11 хромосомами. В трех программах получено 10 бластоцист, пригодных для биопсии и генетического тестирования. ПГТ-А выдало 2 рекомендованных эмбриона в протоколах с применением ФСГ и ЛГ для стимуляции супероуляции. Второй криоперенос завершился рождением ребенка.

**Заключение:** Для некоторых нормогонадотропных пациенток стимуляция не только ФСГ, но ФСГ и ЛГ в совокупности является оптимальной стратегией для получения генетически здоровых эмбрионов.

**Ключевые слова:** ЭКО, преимплантационное генетическое тестирование анеуплоидий (ПГТ-А), рекомбинантный лютеинизирующий гормон (ЛГ), рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).

**Введение:** Известно, что с возрастом у женщины снижается качество яйцеклеток. Это также обуславливается снижающейся активностью лютеинизирующего гормона (ЛГ) и выработкой андрогенов [1]. ЛГ играет важную роль в созревании фолликула, оплодотворении и качестве эмбрионов. Более того, ЛГ влияет на эндометрий, стимулируя децидуализацию и имплантацию эмбриона [2]. Проведено немало рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов, которые демонстрируют, что использование рекомбинантного ЛГ совместно с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) улучшает клиническую эффективность у гипогонадотропных женщин любого возраста и нормогонадотропных женщин старше 35 лет [2-4].

В данном клиническом случае мы демонстрируем, что применение ЛГ совместно с ФСГ в программе ВРТ позволило получить генетически здоровые эмбрионы у супружеской пары при наличии реципрокной транслокации в кариотипе мужа.

**Цель публикации** – представить клинический случай беременности и рождения генетически собственного ребенка у супружеской пары с наличием реципрокной транслокации у мужа в кариотипе.

### Описание клинического случая

#### *Анамнез супружеской пары и предыдущие попытки*

У пациентки – кариотип в норме. У партнера (мужчины) в кариотипе обнаружена реципрокная транслокация между 6 и 11 хромосомами. До обращения в ТОО «Геном-Астана» в январе 2019 года супружеская пара имела три безрезультатные попытки ЭКО с генетическим тестированием в силу отсутствия рекомендованных к переносу эмбрионов или отрицательного результата. Две программы были проведены в клиниках Стамбула и Москвы и представляли собой короткие протоколы с использованием только рекомбинантного ФСГ в качестве стимуляции супероуляции. Третья попытка с применением рекомбинантного ЛГ в суммарной дозе 300 МЕ была проведена в одной из клиник Республики Казахстан. На момент проведения ЭКО-программ возрастной диапазон женщины составлял 33-36 лет, мужчины – 29-32.

Временная шкала предыдущих попыток ЭКО в описываемом случае представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Временная шкала предыдущих (неудачных) попыток ЭКО

Дата	Событие
Октябрь-Ноябрь 2015 г.	Стимуляция суперовуляции, программа ИКСИ+ ПГТ-А (Применение рекомбинантного ФСГ)
Апрель-Май 2017 г.	Стимуляция суперовуляции, программа ИКСИ+ ПГТ-А (Применение рекомбинантного ФСГ)
Февраль 2018 г.	Стимуляция суперовуляции, программа классическое ЭКО+ИКСИ+ FISH диагностика (Применение рекомбинантного ФСГ+ЛГ)

Примечания: ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ПГТ-А – преимплантационное генетическое тестирование анеуплоидий, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Контролируемая овариальная стимуляция (опыт ТОО «Геном-Астана») в клинике ТОО «Геном-Астана» супружеская пара суммарно провела три программы ЭКО с преимплантационным генетическим тестированием анеуплоидий (ПГТ-А) с 2019 по 2021 год включительно. На момент вступления в программу показатели гормонов у пациентки были следующие: ФСГ = 5.1 мМЕ/мл, ЛГ = 7.6 мМЕ/мл, тестостерон = 1.06 нмоль/л, эстрадиол = 54.2 пг/мл, АМГ = 13.31 нг/мл; менструальный цикл – регулярный, яичники мультифолликулярные, диагноз «поликистоз» не выставлялся.

Во всех программах были проведены интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) и ПГТ-А. Процедуры ИКСИ и биопсия в целях ПГТ-А детально описаны в работе Фирсовой и др. [5].

Первую программу в клинике ТОО «Геном-Астана» пара провела в 2019 году. Был назначен короткий протокол, суммарная доза ФСГ составила 1350 МЕ. На 6 день стимуляции был добавлен антагонист 0,25 мг. Триггером служил агонист 0,2 мг. Через 36-37 часов от триггера проводилась трансвагинальная пункция с забором ооцитов. Первая стимуляция в нашей клинике повторила опыт зарубежных коллег, так как был назначен только рекомбинантный ФСГ. Были получены 4 бластоцисты, генетическое тестирование методом секвенирования нового поколения (NGS) выдало отсутствие эмбрионов, рекомендованных к переносу.

В следующую программу супружеская пара вступила в январе 2020 года. Было принято решение изменить тактику. Для стимуляции суперовуляции пациентке были назначены рекомбинантные ФСГ и ЛГ. Суммарные дозы ФСГ и ЛГ составили 1350 МЕ и 675 МЕ, соответственно. На 7 день стимуляции был подключен антагонист 0,25 мг. Триггером назначили агонист 0,2 мг. Через 36-37 часов от триггера провели трансвагинальную пункцию с забором ооцитов. Были получены 3 бластоцисты, заключение ПГТ-А методом NGS продемонстрировало наличие одного эмбриона, рекомендованного к переносу. Криоперенос состоялся 1 июля 2020 года, результат – отрицательный.

В финальную программу супружеская пара вступила в мае 2020 года. Опыт решили повторить, так как именно с дополнительным назначением рекомбинантного ЛГ, удалось получить один здоровый эмбрион. Для стимуляции суперовуляции пациентке был назначен рекомби-

нантные ФСГ и ЛГ, суммарные дозы ФСГ и ЛГ составили 1350 МЕ и 675 МЕ соответственно. На 7 день стимуляции был подключен антагонист 0,25 мг. Триггером был назначен агонист в дозе 0,2 мг. Через 36-37 часов от триггера провели трансвагинальную пункцию с забором ооцитов. Были получены 3 бластоцисты. В связи с коронавирусной пандемией в 2020 году, выслать биоптаты в генетическую лабораторию мы смогли только в октябре 2020 года. Путем генетического тестирования методом NGS был получен рекомендованный к переносу эмбрион.

*Клинический исход* Криоперенос состоялся 10 марта 2021 года. Подготовка эндометрия подробно описана в публикации N.P. Nigmatova et al. [6]. Беременность наступила и протекала без осложнений. У пары 3 декабря 2021 года родился фенотипически здоровый ребенок. Генетический анализ (кариотип) ребенку родители планирует провести в ближайшем будущем.

*Временная шкала* описанного клинического случая представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Временная шкала клинического случая ЭКО

Дата	Событие
Январь 2019 г.	Стимуляция суперовуляции, программа ИКСИ+ ПГТ-А (Применение рекомбинантного ФСГ)
Январь 2020 г.	Стимуляция суперовуляции, программа ИКСИ+ ПГТ-А (Применение рекомбинантных ФСГ и ЛГ)
Апрель-Май 2020 г.	Стимуляция суперовуляции, программа ИКСИ+ ПГТ-А ((Применение рекомбинантных ФСГ и ЛГ)
Март 2021 г.	Криоперенос
Декабрь 2021 г.	Рождение фенотипически здорового ребенка

Примечания: ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ПГТ-А – преимплантационное генетическое тестирование анеуплоидий, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

**Обсуждение:** Данный клинический случай представляет собой интерес тем, что мы добились рождения здорового ребенка, не прибегая к использованию донорского биоматериала. Возможно, у ребенка обнаружится такая же проблема в кариотипе, как и у его отца, но она совместима с жизнью и не вызывает умственных или физических отклонений.

Первые две попытки ЭКО с ПГТ-А методом NGS были проведены в зарубежных клиниках в 2017 году, когда пациентке было 35 лет, а ее супругу – 31 год. Мы предполагаем, что ЛГ как добавка сыграла положительную роль, учитывая опыт наших зарубежных коллег, где был назначен только рекомбинантный ФСГ в качестве стимулирующего препарата, однако среди 13 исследованных эмбрионов не было найдено ни одного здорового эмбриона.

В 2018 году, когда паре был проведен 3-й курс лечения, в схему был включен рекомбинантный ЛГ. Суммарные дозы ФСГ и ЛГ составили 1275 МЕ и 300 МЕ, соответственно. Среди 20 эмбрионов был получен один здоровый эмбрион, однако результат криопереноса был отрицательным. Генетическое исследование проводилось методом FISH на 3 сутки. Учитывая, что генетический метод FISH не анализирует все 46 хромосом, нет оснований утверждать, что рекомендованный к переносу эмбрион, был генетически здоровым.

В 2019 году супружеская пара обратилась в нашу клинику. Первоначально нами не был учтен предыдущий опыт зарубежных коллег, поскольку показатели эндогенного уровня ЛГ и эстрогена у пациентки были в норме. Поэтому в качестве стимуляции суперовуляции был назначен только рекомбинантный ФСГ, эмбрионов, рекомендованных к переносу, получено не было. В общей сложности, учитывая все программы в анамнезе пациентки, где был проведен скрининг 46 хромосом, среди 23 эмбрионов только два были пригодны к переносу, и они были получены при использовании рекомбинантного ЛГ совместно с рекомбинантным ФСГ в протоколе стимуляции. Стоит отметить, что генетические отклонения в эмбрионах носили разный характер, включая трисомии, тетрасомии, моносомии, мозаичную моносомию/трисомию и т.д., а не только патологию, характерную в муж-

ском кариотипе.

Для большинства пациентов для фолликулярного развития достаточно только назначения ФСГ, но некоторым пациентам необходимо дополнительно назначение ЛГ, чтобы достигнуть адекватного фолликулярного стероидогенеза и созревания яйцеклеток [7].

По менделеевскому типу наследования шанс на получение здорового эмбриона составляет 25%. Исходя из анамнеза пациентов и менделеевского типа наследования, мы предположили, что, возможно, страдает биологическая активность эндогенного ЛГ или снижается количество функциональных рецепторов ЛГ. В результате страдает компетентность самих яйцеклеток женщины и стимуляции яичников рекомбинантным ФСГ оказывается недостаточно для полноценного адекватного созревания и завершения процесса мейоза в женских половых клетках.

Существует ряд научных работ по использованию рекомбинантного ЛГ совместно с ФСГ для стимуляции суперовуляции в протоколах с агонистами и антагонистами. Публикации демонстрируют положительное влияние данной комбинации препаратов на частоту имплантации, качество клеток и эмбрионов у нормогонадотропных женщин старше 35 лет [1, 2, 7].

**Заключение:** Для некоторых нормогонадотропных пациенток стимуляция не только ФСГ, но ФСГ и ЛГ в совокупности является оптимальной стратегией для достижения генетически здоровых эмбрионов. Мы не можем утверждать, что именно добавка рекомбинантного ЛГ в стимуляции позволила получить здоровые эмбрионы. В нашей практике это был первый подобный клинический случай. Не были найдены публикации с описанием влияния экзогенного ЛГ на генетический статус эмбрионов. Поэтому для более утвердительных выводов о том, что комплексное лечение с применением ЛГ позволяет добиться генетически здоровых эмбрионов, следует продолжить контролируемое исследование с проведением анализа ПГТ-А, в том числе описание других аналогичных клинических случаев.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Couzinet B., Lestrat N., Brailly S., Forest M., Schaison G. Stimulation of ovarian follicular maturation with pure follicle stimulating hormone in women with gonadotropin deficiency // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1988 – Vol. 66. – P. 552–556. <https://doi.org/10.1210/jcem-66-3-552>.
2. The European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: A dose-finding study // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1998. – Vol. 83(5). – P. 1507-1514. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.5.4770>.
3. Humaidan P., Bungum M., Bungum L., Yding Andersen C. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study // Reproducive BioMedicine online. – 2004. – Vol. 8(6). – P. 635-643. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61643-4](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61643-4).
4. Bosch E., Labarta E., Crespo J., Remohi J., Pellicer A. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis // Fertility and Sterility. – 2011. – Vol. 95(3). – P. 1031-1036. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.021>.
5. Фирсова Н.В., Нигматова Н.П., Сафронова К.А., Гарцман А.А., Канбекова О.Р., Балыбердина М.А., Гордеева И.В., ЩигOLEV В.Н. Эффективность проведения преимплантационного генетического тестирования в программах экстракорпорального оплодотворения: опыт сети клиник // Проблемы репродукции. – 2021. – Vol. 27(6). – P. 115-124. <https://doi.org/10.17116/repro202127061115>.
6. Nigmatova N.P., Abdilamnova B.Zh., Schigolev V.N. The reported successful baby delivery in Kazakhstan after preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) by means of next generation sequencing (NGS) // Reproductive Medicine. – 2020. – Vol. 2(43). – P. 13-16. <https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/51/41>.
7. Conforti A., Esteves S.C., Humaidan P., Longobardi S., D'Hooghe T., Orvieto R., Vaiarelli A., Cimadomo D., Rienzi L., Maria Ubaldi F., Zullo F., Alviggi C. Recombinant human luteinizing hormone co-treatment in ovarian stimulation for assisted reproductive technology in women of advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2021. – Vol. 19(1). – P. 91. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00759-4>



## LIVE BIRTH OF A GENETICALLY OWN CHILD IN A COUPLE, WHERE THE MALE PARTNER IS DIAGNOSED WITH RECIPROCAL TRANSLOCATION

B.Zh. Abdilmanova<sup>1</sup>, N.P. Nigmatova<sup>1</sup>, V.N. Shchigolev<sup>2</sup><sup>1</sup>«Genom-Astana» human reproduction center, Astana, the Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup>“Fertimed” Fertility and Genetics Center, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Relevance:** The presented clinical case describes treatment tactics that enabled the birth of a genetically own child in a married couple with complex anamnesis.

**The purpose was to** demonstrate successful pregnancy and live birth of genetically own and healthy child in a couple, where the male partner was diagnosed with reciprocal translocation in the karyotype.

**Methods:** The paper describes a modification of the treatment used in the two previous stimulation protocols. In particular, the superovulation was stimulated by recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). Each IVF program included preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). In total, ten blastocysts were sent for genetic testing.

**Results:** This clinical case demonstrates a successful pregnancy and live birth of a genetically own child in the stimulation protocols with recombinant FSH and LH. Through karyotyping, the male partner was diagnosed with reciprocal translocation between 6 and 11 chromosomes. Over three IVF attempts, we received ten blastocysts eligible for biopsy and genetic testing. PGT-A approved two blastocysts for the transfer in controlled ovarian stimulations with FSH and LH. The 2nd frozen embryo replacement was successful.

**Conclusion:** For some normogonadotropic women, combining the recombinant FSH with recombinant LH is an optimal strategy to obtain euploid embryos.

**Keywords:** IVF, PGT-A, recombinant luteinizing hormone (LH), recombinant follicle-stimulating hormone (FSH).

## КҮЙЕУІНІҢ КАРИОТИПІНДЕ РЕЦИПРОКТЫ ТРАНСЛОКАЦИЯСЫ БАР ЕРЛІ ЗАЙЫПТЫЛАРДА ӨЗДЕРІНІҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ БАЛАСЫНЫҢ ТУЫЛУЫ.

Б.Ж. Абдильманова<sup>1</sup>, Н.П. Нигматова<sup>1</sup>, В.Н. ЩигOLEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Геном-Астана» Адам ұрпағын өрбіту Клиникасы, Астана, Қазақстан;

<sup>2</sup>«Фертимед» Адам ұрпағын өрбіту және Генетика Клиникасы, Мәскеу, Ресей.

### Андатпа

**Өзектілігі:** Мақалада клиникалық жағдайды мысалға ала отырып, күрделі ауру тарихы бар ерлі-зайыптылардың генетикалық жеке баланың туылуына қол жеткізуге мүмкіндік берген емдеу тактикасы сипатталған.

**Зерттеудің мақсаты** – Клиникалық жағдайдағы ЭКҰ бағдарламаларында рекомбинантты лютеиндеуші гормон (ЛГ) мен фолликул стимулдеуші гормондарды (ФСГ) қолдану арқылы ерлі-зайыптыларда сау және өздерінің генетикалық балаларының туылуы.

**Әдістері:** Мақала да соңғы екі хаттамада жүргізілген модификациялық емдеу тәсілі сипатталған. Атап айтқанда науқасқа суперовуляцияны стимулдеу үшін рекомбинантты ЛГ және ФСГ тағайындалды. Әр бір ЭКҰ бағдарламасы анеуплоидияға имплантацияға дейінгі генетикалық тестілеуді (ПГТ-А) жүргізумен қатар өтті. Жалпы алғанда генетикалық тестілеуге 10 бластоцист жіберілді.

**Нәтижелері:** Рекомбинантты ФСГ мен рекомбинантты ЛГ-ны біріктіріп қолданғаннан кейін ерлі-зайыптыларда өздерінің генетикалық баласының туылуымен сәтті аяқталған ЭКО бағдарламасының бірегей клиникалық жағдайы. Ерінің кариотипінде 6 және 11 хромосомалар арасында реципрокты транслокацияны анықталды. Үш ЭКҰ бағдарламасында биопсия мен генетикалық тестілеуге жарамды 10 бластоцистаға қол жеткізілді. ПГТ-А 2 жатыр ішіне тасмалдауға ұсынылған эмбрионды анықтады. Екінші крио перенос баланың дүниеге келуімен аяқталды.

**Қорытынды:** Кейбір жағдайда нормогонадотропты науқастарға ФСГ ғана емес, сонымен қатар ФСГ және ЛГ тәсілдерімен ынталандыру барысында генетикалық сау эмбриондарға қол жеткізуге болады.

**Кілтті сөздер:** ЭКҰ, анеуплоидияға имплантацияға дейінгі генетикалық тестілеу (ПГТ-А), рекомбинантты лютеиндеуші гормон (ЛГ), рекомбинантты фолликул стимулдеуші гормон (ФСГ).

### Данные авторов

**Абдильманова Б.Ж.** – MD, главный врач клиники «Геном-Астана», Астана, Казахстан, тел. +7 701 739 68 36, BZAbdilmanova.ast@genom-eko.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3128-9356>

**Нигматова Н.П.** – магистр медицинских наук, руководитель эмбриологической службы сети «Геном», заведующая лабораторией эмбриологии клиники «Геном-Астана», Астана, Казахстан, +7 701 808 93 33, noira.nigmat@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0036-9513>

**В.Н. ЩигOLEV** – д.м.н., MD, PhD, медицинский директор сети Геном, клиника «Фертимед», Москва, РФ, тел. +7 916 232 19 14, VNShchigolev@genom-eko.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3640-9145>.

**Адрес для корреспонденции:** Нигматова Н.П., «Геном-Астана», ул. Валиханова 3/1, Астана 010000, Республика Казахстан.

### Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Нигматова Н.П.**

научный дизайн – **Нигматова Н.П.**

исполнение заявленного научного исследования – **Нигматова Н.П., Абдильманова Б.Ж., ЩигOLEV В.Н.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Нигматова Н.П., Абдильманова Б.Ж., ЩигOLEV В.Н.**

создание научной статьи – **Абдильманова Б.Ж., Нигматова Н.П.**

**Финансирование:** Данное исследование не имеет грантов или спонсорской помощи от коммерческих компаний, лиц или некоммерческих организаций.

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.