

Особливості співвідношення хромосомних аномалій та термінів персистенції плодового яйця серед вагітностей, що не розвиваються, у випадках анембріонії і за наявності ембріона (аналіз 1328 випадків)

М.П. Веропотвелян, Л.О. Кодунов

ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики», м. Кривий Ріг

У роботі наведено аналіз частоти, спектра хромосомних аномалій (ХА) та термінів загибелі в групі вагітностей, що не розвиваються, без ембріона (анембріонії) та з наявним ембріоном (без серцебиття). Також проведено дослідження термінів персистенції плодового яйця при замерлих вагітностях (ЗВ) з різними ХА та без них, в асоціації до наявності чи відсутності ембріональних структур.

Каріотиповано прямим методом 1328 ЗВ (матеріал отримано з різних міст та районів Дніпропетровської, Кіровоградської, Запорізької, Миколаївської, Херсонської, Вінницької, Черкаської, Полтавської областей України та АР Крим). Оцінювання наявності, стану, розвитку плодового яйця та його структурних елементів проводили за допомогою високороздільної трансвагінальної ехографії.

За даними УЗД анембріонії серед ЗВ I триместру складають 30,6%. Частота хромосомної патології у ворсинках цитотрофобласта ЗВ як серед анембріоній, так і за наявності ембріона, складає 59%. Трисомії 14, 15 достовірно в три рази, а моносомії X – в шість разів частіше гинуть в ембріональний період, ніж у преембріональний. Установлено достовірно менша тривалість персистенції плодового яйця при тетраплоїдії.

Ключові слова: каріотип, замерла вагітність, хромосомні аномалії, анембріонія, плодове яйце.

Офіційно зареєстрована частота невиношування вагітності в популяції складає 20% від загального числа вагітностей (справжня цифра в 1,5 разу вища за офіційну, оскільки часто затримки менструації настільки незначні, що сама жінка не підозрює про вагітність) [1].

Однією з головних причин невиношування вагітності I триместру є наявність геномних мутацій у плода. Це підтверджує той факт, що приблизно 60% діагностованих вагітностей, які мимовільно перериваються в I триместрі, зумовлені хромосомними аномаліями (ХА) [2].

Якщо враховувати лише батьківський фактор аномальних гамет в генезі ХА ембріона (20% яйцеклітин і 10% спермій), то ризик утворення анеуплоїдної зиготи коливається в межах 30%. Додатково треба враховувати вірогідність запліднення однієї яйцеклітини двома сперміями, а також постзиготні порушення [3]. Тому на практиці досить важко теоретично вирахувати очікувану частоту ХА серед усіх вагітностей. Також важко оцінити справжню частоту ХА в зв'язку з тим, що більшість бластоцист з повною або мозаїчною анеуплоїдією не розвиваються навіть до стадії морули через помилки мітозу. Крім того, було продемонстровано, що більшість хромосомних порушень формується до 5-ї доби. При цьому аномалії, що виникли до 3-го дня, не коригуються, а аномалії, що сфор-

мувалися на 4–5-й день, за наявності еуплоїдних клітин з високою вірогідністю дають початок еуплоїдному ембріону [3].

На підставі когортних досліджень встановлено, що більшість ранніх спонтанних втрат вагітностей відбувається до 8–9 тиж (лише 3% після 8 тиж) [4].

Літературні джерел містять переважно узагальнені дані, де кількість досліджень спонтанних абортів коливається від 200 до 600. З 70-х років ХХ ст. опубліковано тільки п'ять досліджень [5–8], де вибірка перевищує тисячу, з яких тільки одна базується на матеріалі трофобласта замерлих вагітностей (ЗВ) [6], а решта виконана шляхом каріотипування фібробластів ембріона. У період відсутності ультразвукової техніки терміни загибелі спонтанних абортів здебільшого визначали з дня останньої менструації (гестаційний строк), що, вочевидь, призвело до помилкового судження про підвищений рівень частоти ХА на ранніх стадіях вагітностей (ЗВ) [6], а загальна частота ХА коливалась від 35% до 60% [8]. При цьому термін загибелі вагітності визначали на підставі клінічних проявів (кровотечі, відшарування продукту концепції тощо). Після того як почали широко застосовувати ультразвукову ехографію, з'ясувалось, що фактично загибель ембріона настав ще за декілька тижнів до моменту появи перших клінічних проявів.

Станом на сьогодні найбільш точну діагностику ЗВ проводять лише за допомогою УЗД. Однак і тут є певні запитання, тому ультразвуковій критерії ЗВ постійно коригуються.

Окрему проблему також становить проблема діагностики анембріонії (преембріональна загибель, що настає до 5-го тижня гестації, однак, нерідко вагітність, тобто порожнє плодове яйце продовжує деякий час розвиватися завдяки «шлейфовому» гормональному фону). Трансабдомінальне УЗД дозволяє визначити наявність плодового яйця вже с 31–35-го дня гестації. До 40-го дня гестації діаметр плодового яйця досягає 10 мм і в нормі збільшується на 1,13 мм на добу. Нормальним вважається показник росту від 0,7 мм/добу, а індикатором ЗВ був запропонований показник менше 0,6 мм/добу (специфічність 90,1%, чутливість 61,7% при частоті хибнопозитивного результату (ХІПР) 9,9%). У той самий час при використанні порогового значення 0,2 мм/добу – специфічність складає 99%, чутливість 28,7%, при ХІПР 1,0% [9–12].

З кінця 2011 року визначені такі стандарти діагностики ЗВ та анембріонії: розмір плодового яйця > 25 мм за відсутності візуалізації ембріона; відсутність серцебиття у ембріона з КТР від 7 мм; відсутність жовткового мішка в плодовому яйці діаметром від 13 мм; повільний ріст ембріона (менше 0,2 мм/добу). За наявності сумнівних даних рекомендується контрольне УЗД мінімум через тиждень

Спектр хромосомної патології серед ЗВ з анембріонією та наявністю ембріона

Тип хромосомної патології	Частота		Питома вага ХА (%)	
	Ембріон (-) n=486	Ембріон (+) n=922	(-)	Ембріон (+)
Усі трисомії	132 (32,5%)	315 (34,2%)	55,0%	57,5%
Трисомія 1	2 (0,5%)	1 (0,1%)	0,8%	0,2%
Трисомія 2	4 (1,0%)	4 (0,4%)	1,7%	0,7%
Трисомія 3	3 (0,7%)	2 (0,2%)	1,2%	0,4%
Трисомія 4	2 (0,5%)	10 (1,1%)	0,8%	1,8%
Трисомія 5	3 (0,7%)	8 (0,9%)	1,25%	1,5%
Трисомія 6	3 (0,7%)	3 (0,3%)	1,25%	0,55%
Трисомія 7	4 (1,0%)	7 (0,8%)	1,7%	1,3%
Трисомія 8	3 (0,7%)	12 (1,3%)	1,25%	2,2%
Трисомія 9	4 (1,0%)	7 (0,8%)	1,7%	1,3%
Трисомія 10	4 (1,0%)	7 (0,8%)	1,7%	1,3%
Трисомія 11	3 (0,7%)	4 (0,4%)	1,25%	0,7%
Трисомія 12	7 (1,7%)	7 (0,8%)	2,9%	1,3%
Трисомія 13	4 (1,0%)	14 (1,2%)	1,7%	2,6%
Трисомія 14	3 (0,7%) p=0,014	23 (2,5%)	1,2%	4,2%
Трисомія 15	5 (1,2%) p=0,007	33 (3,6%)	2,1%	6,0
Трисомія 16	52 (12,8%)	95 (10,3%)	21,7%	17,4%
Трисомія 17	3 (0,7%)	3 (0,3%)	1,25%	0,55%
Трисомія 18	2 (0,5%)	11 (1,2%)	0,8%	1,0%
Трисомія 19	2 (0,5%)	-	0,8%	-
Трисомія 20	7 (1,7%)	12 (1,3%)	2,9%	2,2%
Трисомія 21	3 (0,7%)	13 (1,4%)	1,25%	2,4%
Трисомія 22	9 (2,2%)	39 (4,25)	3,75%	7,1%
Гоносомні трисомії	3 (0,7%)	5 (0,5%)	1,25%	0,9%
Моносомія X	9 (2,2%) p 0,001	77 (8,35%)	3,75%	14,0%
Структурні перебудови	18 (4,4%) p=0,34	23 (2,5%)	7,5%	4,2%
Усі триплоїдії	38 (9,4%)	98 (10,6%)	15,8%	17,9%
69,XXX	10 (2,5%)	36 (3,9%)	4,2%	6,6%
69,XXY	18 (4,4%)	58 (6,3%)	7,5%	10,6%
69,XY	10 (2,5%) p=0,001	4 (0,4%)	4,2%	0,7%
Усі тетраплоїдії	40 (9,8%) p 0,001	30 (3,25%)	16,7%	5,5%
92,XXXX	18 (4,4%) p=0,054	22 (2,4%)	7,5%	4,0%

від первинного УЗД (100% специфічність при показниках швидкості росту плодового яйця менше 1,4 мм/тиж) [12, 13].

Останнім часом з'явилися публікації з використанням надсучасних методів досліджень ХА – метод флюоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) та компаративної геномної гібридизації (CGH), завдяки яким виявлено до 75–90% ХА. Однак вибірки нерепрезентативні і становлять іноді декілька десятків випадків [14–18], що може призвести до помилкових суджень.

Нашим завданням було дослідити частоту та спектр ХА серед ЗВ з анембріонією і наявним ембріоном для визначення причин загибелі вагітностей на ембріональній і пре-ембріональній стадіях.

Другим завданням було дослідити строки загибелі ембріонів та анембріоній, в останніх визначити строки персистенції (подальший ріст) плодового яйця.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Із 1562 досліджених ЗВ наявність інформації про УЗД одержана в 1328 випадках. Оцінку наявності, стану, розвитку плодового яйця та його структурних елементів проводили при трансвагінальній ехографії за допомогою УЗ-систем експертного класу: Voluson – 730-Pro «GE» /США, Австрія/, HD-11XE та HDI – 3000 «Philips» /США/, SonoAce X-8 «Medison» /Корея/, MyLabClassFamily «Esaote Biomedica» /Італія/ згідно з сучасними рекомендаціями ISUOG [13]. Після встановлення за даними УЗД загибелі вагітності пацієнток госпіталізували до стаціонару ОКЗ «МЦМГ і ПД», де їм проводили ревізію порожнини матки з негайною передачею зразків продуктів концепції до цитогенетичної лабораторії. У випадку, якщо процедуру проводили в іншому місці (різні міста та райони Дніпропетровської,

Строки загибелі вагітностей серед анембріонії та за наявності ембріона

Каріотип ЗВ	Анембріонії		Наявність ембріона
	Строки загибелі за розміром плодового яйця Х, 95% ДІ (діб)	Персистенція плодового яйця Х, 95% ДІ (діб)	Строки загибелі за розміром ембріона Х, 95% ДІ (діб)
Нормальний каріотип	48,0 (46,4 – 49,6)	27,0 (25,4 – 28,6)	52,5 (51,4 – 53,6)
46,ХХ	47,7 (45,9 – 49,5)	26,7 (25,9 – 28,5)	51,6 (49,9 – 54,4)
46,ХУ	47,5 (44,5 – 50,5)	26,5 (23,5 – 29,5)	52,9 (50,9 – 54,9)
Усі хромосомні аномалії	45,7 (44,5 – 46,9)	24,7 (23,5 – 25,9)	50,2 (49,3 – 51,1)
Усі трисомії	46,2 (44,7 – 47,7)	25,2 (23,7 – 26,7)	47,8 (46,6 – 49,0)
Трисомія 1	45,5 (30,3 – 60,8)	24,5 (9,3 – 39,8)	42,0
Трисомія 2	40,2 (32,0 – 48,4)	19,2 (11,0 – 27,4)	38,5 (33,6 – 43,4)
Трисомія 3	49,0 (26,6 – 71,4)	28,0 (5,6 – 50,4)	38,5 (23,4 – 53,6)
Трисомія 4	45,5 (30,3 – 60,8)	24,5 (9,3 – 39,8)	48,3 (38,7 – 59,9)
Трисомія 5	53,7 (40,7 – 66,7)	32,7 (19,7 – 45,7)	41,1 (35,8 – 46,4)
Трисомія 6	39,7 (33,2 – 46,2)	18,7 (12,2 – 25,2)	37,3 (30,8 – 43,8)
Трисомія 7	43,8 (39,5 – 48,1)	28,8 (18,5 – 27,1)	47,0 (31,8 – 62,2)
Трисомія 8	39,7 (33,2 – 46,2)	18,5 (12,2 – 25,2)	48,4 (41,4 – 55,4)
Трисомія 9	45,5 (41,8 – 49,2)	24,5 (20,8 – 28,2)	51,0 (41,4 – 59,6)
Трисомія 10	50,8 (36,2 – 65,4)	29,8 (15,2 – 44,4)	46,0 (37,3 – 54,7)
Трисомія 11	42,0 (37,2 – 46,8)	21,0 (16,2 – 25,8)	56,0 (31,8 – 88,2)
Трисомія 12	42,0 (34,6 – 49,4)	21,0 (13,6 – 28,4)	44,0 (39,6 – 48,4)
Трисомія 13	43,8 (35,6 – 52,0)	22,8 (14,6 – 31,0)	55,5 (47,9 – 63,1)
Трисомія 14	39,7 (26,7 – 52,7)	18,7 (5,7 – 31,7)	49,9 (46,4 – 53,4)
Трисомія 15	50,4 (44,4 – 56,4)	29,4 (23,4 – 35,4)	48,6 (45,5 – 51,7)
Трисомія 16	46,3 (43,7 – 48,9)	25,3 (22,7 – 35,4)	43,0 (41,6 – 44,4)
Трисомія 17	46,7 (33,7 – 59,7)	25,7 (12,7 – 38,7)	58,3 (51,8 – 64,8)
Трисомія 18	45,5 (30,4 – 60,6)	24,5 (9,4 – 39,6)	54,1 (46,5 – 61,7)
Трисомія 19	63,0 (2,8 – 123,2)	42,0 (0 – 122,2)	–
Трисомія 20	50,0 (43,8 – 56,2)	29,0 (22,8 – 35,2)	46,1 (40,3 – 51,9)
Трисомія 21	39,7 (33,2 – 46,2)	18,7 (12,2 – 25,2)	57,6 (47,5 – 67,7)
Трисомія 22	48,2 (41,4 – 55,0)	27,2 (20,4 – 34,0)	52,2 (48,4 – 56,0)
Полісомії Х	42,0 (32,8 – 51,2)	21,0 (11,8 – 30,2)	44,8 (40,8 – 48,8)
Моносомія Х	50,6 (42,9 – 58,3)	29,6 (21,9 – 37,3)	58,7 (57,2 – 60,2)
Структурні перебудови	41,2 (35,8 – 46,6)	20,2 (14,8 – 25,6)	50,8 (46,6 – 55,0)
Усі триплоїдії	50,3 (47,3 – 53,3)	29,3 (26,3 – 32,3)	52,5 (50,8 – 54,2)
69,ХХХ	49,7 (44,0 – 55,4)	28,7 (23,0 – 34,4)	53,1 (49,9 – 56,3)
69,ХХУ	51,3 (45,8 – 56,8)	30,3 (24,8 – 35,8)	51,4 (48,8 – 54,0)
69,ХУУ	49,0 (42,8 – 55,2)	28,0 (21,5 – 34,2)	50,8 (40,0 – 61,6)
Усі тетраплоїдії	41,5 (38,8 – 44,2)	20,5 (17,8 – 23,2)	46,7 (42,5 – 50,9)
92,ХХХХ	42,8 (38,4 – 44,8)	21,8 (17,4 – 23,2)	48,4 (42,9 – 53,9)
92,ХХУУ	40,4 (37,1 – 43,7)	19,4 (16,1 – 22,7)	42,0 (36,3 – 47,7)

Кіровоградської, Запорізької, Миколаївської, Херсонської, Вінницької, Черкаської, Полтавської областей України та АР Крим), то експлоативний матеріал (ворсин трофобласта) протягом дня направляли на дослідження в нативному вигляді. Після розбору і морфологічного опису ворсин хоріона 20–50 мг ворсин цитотрофобласта обробляли за допомогою прямого методу (Патент на корисну модель № 77426 «Спосіб визначення каріотипу плода при спонтанних абортів та мертворожденні»/ Веропотвелян М.П.,

Кодунов Л.О., Нестерчук Д.О.) [2, 19, 20]. Після диференційного фарбування метафазні пластинки аналізували за допомогою мікроскопа з комп'ютерним аналізом зображення хромосом.

Уточнення терміну загибелі вагітності відповідно до даних УЗД проводили шляхом мікроскопічного аналізу ворсин трофобласта. Для визначення достовірності відмінностей та 95% довірчих інтервалів використовували кутовий метод Фішера.

Стадії загибелі ЗВ за Міжнародною класифікацією Карнегі

Каріотип	Анембріонії (за розміром плодового яйця)	Наявність ембріона (за розмірами ембріона)
Нормальний каріотип	XIX (XVIII – XX)	XXI (XX – XXII)
46,XX 46,XY	XIX (XVIII – XX) XXI (XX – XXII)	XIX (XVIII – XX) XXI (XX – XXII)
Усі хромосомні аномалії	XVIII (XVIII – XIX)	XX (XX – XX)
Усі трисомії	XVIII (XVIII – XIX)	XIX (XIX – XIX)
Трисомія 1	XVIII (XIV – XXIII)	XVII
Трисомія 2	XVII (XIV – XIX)	XVI (XV – XVI)
Трисомія 3	XIX (X – XXIII)	XVI (X – XXII)
Трисомія 4	XVIII (XIV – XXIII)	XIX (XVI – XXII)
Трисомія 5	XXII (XVII – XXIII)	XVII (XV – XVIII)
Трисомія 6	XXI (XV – XVIII)	XVI (XIII – XVIII)
Трисомія 7	XVIII (XVI – XIX)	XIX (XIV – XXIII)
Трисомія 8	XVI (XV – XVIII)	XIX (XVIII – XXII)
Трисомія 9	XVIII (XVI – XIX)	XX (XVII – XXIII)
Трисомія 10	XX (XV – XXIII)	XVIII (XVI – XXII)
Трисомія 11	XVII (XVI – XIX)	XXIII (XIV – XXIII)
Трисомія 12	XVII (XV – XIX)	XVIII (XVI – XIX)
Трисомія 13	XVIII (XV – XXI)	XXII (XIX – XXIII)
Трисомія 14	XVI (XII – XXI)	XX (XVIII – XX)
Трисомія 15	XX (XVIII – XXIII)	XIX (XVIII – XXI)
Трисомія 16	XVIII (XVIII – XIX)	XVII (XVII – XVIII)
Трисомія 17	XIX (XV – XXIII)	XXIII (XXI – XXIII)
Трисомія 18	XVIII (XIV – XXIII)	XXII (XVIII – XXIII)
Трисомія 19	XXIII (VI – XXIII)	–
Трисомія 20	XX (XVIII – XXIII)	XVIII (XVI – XXI)
Трисомія 21	XVI (XV – XVIII)	XXIII (XIX – XXIII)
Трисомія 22	XIX (XVII – XXII)	XXI (XIX – XXIII)
Полісомії X	XVII (XIII – XX)	XVIII (XVII – XIX)
Моносомія X	XX (XVII – XXIII)	XXIII (XXIII – XXIII)
Структурні перебудови	XVII (XV – XIX)	XX (XVIII – XXII)
Усі триплоїдії	XX (XIX – XXI)	XXI (XX – XXII)
69,XXX	XX (XVIII – XXII)	XXI (XX – XXIII)
69,XXY	XX (XVIII – XXIII)	XX (XIX – XXII)
69,XYX	XIX (XVII – XXII)	XX (XVI – XXIII)
Усі тетраплоїдії	XVII (XVI – XXIII)	XIX (XVII – XX)
92,XXXX	XVII (XVI – XVIII)	XVI (XVI – XVIII)
92,XXYY	XIX (XVII – XXII)	XVII (XV – XIX)

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Загальне число анембріоній серед 1328 проаналізованих ЗВ склало 30,6%. Серед усіх досліджених ЗВ (1562 випадки) загальна частота ХА склала 59,5%: серед анембріоній – 59,1%, за наявності ембріона – 59,4%. Усі аутосомні трисомії склали 33,6% (серед анембріоній – 32,5%, за наявності ембріона – 34,2% (відмінність недостовірна)). Однак, слід зазначити достовірну відмінність зустрічаль-

ності трисомій 14 та 15: 0,7% при анембріонії проти 2,5% за наявності ембріона (p=0,014) для хромосоми 14 та 1,2% проти 3,6% (p=0,07) відповідно (табл. 1) для хромосоми 15. Гоносомні трисомії за частотою достовірно не відрізнялися і склали 0,7% при анембріоніях проти 0,5% за наявності ембріона. У той самий час спостерігалась значна відмінність в частоті анембріоній серед моносомій X – 2,2% проти 8,4% (p<0,001) у випадках з наявним ембріоном. Структурні перебудови склали відповідно

4,4% проти 2,5% ($p=0,34$). Не виявлено достовірної відмінності частоти усіх триплоїдів: 9,4% проти 10,6% в зазначених групах, але виявлено високу достовірність відмінності частот анембріоній з каріотипом 69,XYU: 2,5% проти 0,4% ($p=0,001$) з ембріоном. Також відзначали високу відмінність частоти тетраплоїдів: при анембріоніях – 9,8% проти 3,2% ($p<0,001$) за наявності замерлого ембріона. Особливо слід відзначити, що відмінність частот жіночих тетраплоїдів недостовірні: 4,4% проти 2,4% ($p=0,54$), в той час, як відмінність частот чоловічих тетраплоїдів дуже висока і становить 5,4% проти 0,9% ($p<0,001$). За рахунок цього відмінність частоти жіночих і чоловічих тетраплоїдів за наявності ембріона достовірні: 2,4% проти 0,9% ($p=0,037$), а при анембріоніях залежність частоти від статі недостовірні.

Тривалість життя плодового яйця з анембріонією з нормальним каріотипом достовірно менша: (X, 95%ДІ) 48,0 доби (46,4–49,6) проти 52,5 доби (51,4–53,6) за наявності ембріона (табл. 2).

Тривалості життя плодового яйця з анембріонією та замерлим ембріоном за наявності ХА також достовірно відрізняються: 46,4 доби (44,6–48,2) проти 50,2 доби (49,3–51,1). Однак достовірних відмінностей у строках загибелі анембріоній і за наявності ембріона при нормальному каріотипі і ХА не виявлено. Доволі неочікуваною виявилась достовірні різниця у строках загибелі серед трисомії 21: тривалість розвитку серед анембріоній і наявності ембріона виявилась такою: 39,7 доби (33,2–46,2) проти 57,6 доби (47,5–67,7).

Тривалість персистенції плодового яйця при нормальному каріотипі склала 27,0 доби (25,4–28,6). Тривалість його персистенції при усіх ХА складала 25,4 доби (23,6–27,2). Тривалість персистенції усіх трисомій була 25,2 доби (23,7–26,7), отже, відмінності в строках недостовірні. Така сама недостовірні відмінність строків персистенції плодового яйця і серед інших типів ХА, окрім тетраплоїдів, персистенція плодового яйця яких достовірно коротша: 20,5 доби (17,8–23,2).

Нами вперше в Україні, а, можливо, і в світі (про що свідчить відсутність подібних публікацій) проведено дослідження особливості розподілу ХА в преємбріональній та ембріональній періоди серед ЗВ в асоціації з терміном загибелі.

Цитогенетичне дослідження ворсин цитотрофобласта ЗВ показало відсутність значущої різниці частоти хромосомних аномалій в преємбріональній і ембріональній періоди, що складає понад 59%. Відсутня достовірні різниця і у частоті аутомсомних трисомій, що в середньому складала близько 34%. Несподіваністю було достовірне переважання загибелі трисомій 14 та 15 в ембріональній період.

У нашому дослідженні спостерігається достовірне чотирикратне переважання загибелі моносомій Х в ембріональній період порівняно з преємбріональним.

Навпаки, частота триплоїдів 69,XYU в преємбріональній період в шість разів перевищувала частоту загибелі в ембріональній період.

Така сама трикратна відмінність частоти спостерігалась і серед тетраплоїдів, особливо висока відмінність частот спостерігалась серед чоловічих тетраплоїдів (92,XXYU), де в преємбріональній період частота загибелі була вищою у 6 разів. За рахунок цього в ембріональній період спостерігалось достовірне, майже в 3 рази, переважання тетраплоїдів жіночої статі (92,XXXX).

Аналіз тривалості розвитку вагітностей до їх загибелі на основі вимірів плодового яйця та ембріона за допомогою ультразвукової техніки серед ЗВ раніше не проводили. За нашими даними, термін загибелі вагітностей з нормаль-

ним каріотипом в преємбріональній період становив 6 тиж 6 днів, а в ембріональній період 7 тиж 3 дні. При хромосомній патології 6 тиж 4 дні та 7 тиж 1 день відповідно. В обох групах різниця в термінах недостовірні.

Серед трисомії 21 спостерігалась достовірні різниця тривалості розвитку: в преємбріональній період 5 тиж 5 днів, а в ембріональній 8 тиж 2 дні. При цьому в преємбріональній період частота загибелі складала 0,7%, а в ембріональній – 1,4%. Раніше визначена нами первинна популяційна частота трисомії 21 складала 0,6%, а серед індукованих абортів – 0,5% [5]. Отже, піком загибелі двох третин трисомії 21 у I триместрі можна вважати 8 тиж (на відміну від дослідників [5], які вважали піком 5–6 тиж).

Тривалість персистенції плодового яйця при анембріоніях за наявності і відсутності ХА складає 3 тиж 4 дні та 3 тиж 6 днів відповідно.

Достовірно меншою виявилась тривалість персистенції плодового яйця при тетраплоїдів – 2 тиж 6 днів.

Згідно з Міжнародною класифікацією Карнегі преємбріональній період I–VIII стадії триває від запліднення до утворення першого соміту, що складає три тижні. Розмір ембріона досягає 1,5–2 мм. Ембріональній період IX–XXIII стадії триває до кінця восьмого тижня і розмір ембріона досягає 27–32 мм. Сомітний період триває з IX до XIV стадії.

Хоча при трансвагінальній ехографії візуалізація ембріона можлива з 0,5–1,0 мм, адекватна здатність до візуалізації при УЗД починається з X стадії (2,1–3,5 мм), тобто після 21-ї доби (реєстрація серцевої діяльності ембріона при КТР 3–4 мм). У третини ЗВ при УЗД ембріон не візуалізувався, в той час, як плодове яйце відповідало за розмірами кінцю ембріонального періоду (XVIII–XX стадії) (табл. 3).

Ворсини хоріона проходять декілька стадій розвитку. Спочатку (13–15 днів вагітності) утворюються первинні ворсини, які мають малий розмір, не містять судин і складаються лише з синцитіотрофобласта та цитотрофобласта. З 16-го по 21-й день ворсини збільшуються, розгалужуються, мезодерма востає всередину трофобласта, формуючи стрижень ворсини. З 21-го дня гілочки пупкових судин востають в цей мезодермальний стрижень, відбувається васкуляризація ворсин [21].

При дослідженні ворсин трофобласта ЗВ за допомогою стереомікроскопу нами було встановлено, що їх диференціація на первинні, вторинні та третинні відставала приблизно на 2 тиж від терміну вагітності, встановленому при проведенні УЗД. При цьому частіше зустрічалися вторинні та первинні ворсини цитотрофобласта як при ЗВ з наявністю ембріона, так і при анембріоніях. Як засвідчує наш понад чвертьвіковий досвід, в преємбріональній та ембріональній періоди найчастіше спостерігається гідатидизація (набряк) ворсин цитотрофобласта з втратою з їх поверхні клітин синцитіотрофобласта, особливо при занадто ранній терапії вагітних прогестагенами.

Головною умовою розвитку плодового яйця є формування третинних ворсин (їхня васкуляризація), що забезпечує подальшу трофіку і подальший розвиток ембріона. Оскільки за класифікацією Карнегі поява третинних ворсин відбувається на IX стадії – стадії появи перших трьох парних сомітів, з високим ступенем вірогідності можна вважати, що загибель «анембріоній» настає в преємбріональній, пресомітний період, можливо на VIII стадії – стадії формування первинних судин.

Однак паралельно виникає запитання, чому зародки з певними ХА гинуть частіше ще в преємбріональній період (наприклад, чоловічі поліплоїдів), а інші в більшості ви-

падків доживають до ембріонального періоду (трисомії 14, 15, 21).

Більш рання загибель чоловічих поліплоїдів може відбуватися внаслідок дії програми імпринтингу X-хромосоми.

Відомо, що за наявності в геномі двох X-хромосом, одна з них частково «вимикається», а яка саме (батьківська чи материнська) визначається етапом розвитку зародка. На ранніх стадіях материнська X-хромосома відповідає за розвиток ембріона, а батьківська – за розвиток екстраембріональних структур [22]. Однак близько 25% генів іншої хромосоми продовжують працювати [23]. При цьому, в основному уникають інактивації ті гени, що належать до псевдоавтосомного регіону X-хромосоми (вони є продубльованими на Y-хромосомі), тобто у даної групи генів відзначається дозозалежність [24, 25].

Також встановлено, що в клітинах з екстракопіями X-хромосоми активною залишається лише одна з них, а інші інактивуються, як і при нормальному хромосомному наборі [23]. Однак, можливо, саме при «чоловічій» поліплоїдії програма інактивації порушується, і материнська X-хромосома не «вимикається», що і спричиняє загибель ембріональних клітин, тоді як екстраембріональні структури ще деякий час продовжують рости під впливом батьківської частини геному.

Більш висока виживаність трисомій 14,15 та 21, можливо, пояснюється наявністю в цих хромосомах, подібно до X-хромосоми, механізму екстракції (таке явище було продемонстроване в експерименті Jiang та співавторів (2013) з відключення екстракопії 21-ї хромосоми в стовбурових клітинах, отриманих від осіб з синдромом Дауна)

[26], що і дозволяє клітинам ембріона продовжувати певний час проліферацію та диференціацію.

ВИСНОВКИ

На підставі аналізу отриманих результатів можна зробити наступні висновки, які дозволяють вперше з іншого ракурсу подивитися на спонтанну летальність різних ХА у преембріональний та ембріональний періоди.

1. За даними УЗД анембріонії серед завмерлих вагітностей (ЗВ) I триместру складають 30,6%.

2. Частота хромосомної патології в ворсинах цитотрофобласта ЗВ як серед анембріонії, так і за наявності ембріона складає 59%.

3. У шість разів частіше гинуть поліплоїдії чоловічої статі (69,XYU та 92,XXYY) в преембріональний період.

4. Частота всіх трисомій в преембріональний і ембріональний періоди однакова і складає 34%.

5. Трисомії 14, 15 достовірно, в три рази, а моносомії X – в шість разів частіше гинуть в ембріональний період, ніж у преембріональний.

6. Дві третини трисомій 21 I триместру гинуть в ембріональний період, а піком загибелі усіх трисомій 21 є термін 8 тиж.

7. Строки загибелі вагітностей з нормальним каріотипом і рештою ХА не відрізняються і становлять 7 тиж.

8. Тривалість персистенції плодового яйця при анембріоніях за наявності і відсутності ХА однакова і складає 3–4 тиж.

9. Достовірно менша тривалість персистенції плодового яйця при тетраплоїдії – 2 тиж 6 днів.

Особенности соотношения хромосомных аномалий и терминов персистенции плодного яйца среди неразвивающихся беременностей в случаях анембрионий и при наличии эмбриона (анализ 1328 случаев)

Н.П. Веропотвелян, Л.О. Кодунов

В работе представлен анализ частоты, спектра хромосомных аномалий (ХА) и сроков гибели в группе неразвивающихся беременностей без эмбриона (анембриония) и с имеющимся эмбрионом (без сердцебиения). Также проведено исследование сроков персистенции плодного яйца при замерших беременностях (ЗВ) с различными ХА и без, в ассоциации к наличию или отсутствию эмбриональных структур.

Кариотипировано прямым методом 1328 ЗВ (материал получен из разных городов и районов Днепропетровской, Кировоградской, Запорожской, Николаевской, Херсонской, Винницкой, Черкасской, Полтавской областей Украины и АР Крым). Оценку наличия, состояния, развития плодного яйца и его структурных элементов проводили при помощи высокоразрешающей трансвагинальной эхографии.

По данным УЗИ анембриония среди ЗВ I триместра составляют 30,6%. Частота хромосомной патологии в ворсинах цитотрофобласта ЗВ как среди анембрионий, так и при наличии эмбриона, составляет 59%. Трисомии 14, 15 достоверно в три раза, а моносомии X – в шесть раз чаще погибают в эмбриональный период, чем в преэмбриональный. Установлена достоверно меньшая продолжительность персистенции плодного яйца при тетраплоидии.

Ключевые слова: каріотип, замершая беременность, хромосомные аномалии, анембриония, плодное яйцо.

The features ratio of chromosomal abnormalities and terms of persistence of gestational sacs among undeveloping pregnancies in cases without embryo (anembryonia) and with the existing embryo: analysis of 1328 cases

N.P. Veropotvelyan, L.O. Kodunov

The paper presents the analysis of the frequency, spectrum of chromosomal aberrations (CA) and the timing of death in the group of undeveloping pregnancy without embryo (anembryonia) and with the existing embryo (without heart beats). The timing of persistent gestational sac at miscarriage pregnancies with different CA and without in the association of the presence or absence of fetal structures were also investigated.

1328 missed abortions were karyotyped by direct method (material was obtained from different cities and districts of Dnipropetrovsk, Kirovohrad, Zaporizhia, Mykolaiv, Kherson, Vinnitsa, Cherkassy, Poltava regions of Ukraine and Crimea). The assessment of presence, condition and development of the gestational sac and its structural elements was carried out using high resolution transvaginal sonography.

According to the US, the cases of anembryonia among the first trimester missed abortion were 30.6%. The frequency of chromosomal aberrations in the missed abortions cytotrophoblast villi among anembryonia, and in the presence of the embryo was 59%. Trisomy 14, 15 confirmed three times, and monosomy X – six times more likely to die in the embryonic period than preembryonic one. It was revealed that tetraploid gestational sac duration of persistency significantly shorter.

Key words: karyotype, missed abortion, chromosomal abnormalities, anembryonia, gestational sac.

Сведения об авторах

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Кодунов Леонид Алексеевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-49-30

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Радзинский В.Е. Независящая беременность. – М.:Гэотар-Медиа, 2009.
2. Веропотвелян М.П., Кодунов Л.О., Веропотвелян П.М., Нестерчук Д.О., Горук П.С., Костинець В.М. Визначення первинної популяційної частоти хромосомної патології і ранньої ембріональної летальності в Україні // Здоровье женщины, № 9. – 2012. – С. 108–114.
3. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Fourth edition. – OXFORD. – 2012.
4. Simpson J.L. Genetic and Nongenetic causes of pregnancy loss// Glob.lib. women's med, 2013.
5. Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions //Teratology 1975; 12: 11–26.
6. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy //Hum Genet 1985; 70:11–17.
7. Kline J, Stein Z. Epidemiology of Chromosomal Anomalies in Spontaneous Abortion: Prevalence, Manifestation and Determinants. In: Bennett MJ, Edmonds DK, editors. Spontaneous and Recurrent Abortion. //Chicago: Oxford Blackwell Scientific 1987; 29–50.
8. Menasha J, Levy B, Hirschhorn K, Kardon N.B. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: New insights from a 12-year study. //Genetics in Medicine 2005; 7, 251–263.
9. Веропотвелян Н.П. Ранние соноэмбриологические критерии невынашивания беременности по данным трансвагинальной эхографии / III щорічний збірник наукових праць Української асоціації лікарів ультразвукової діагностики в перинатології та гінекології. – 1995. – С. 74–77.
10. Веропотвелян Н.П. Ранние эхографические и доплерометрические критерии оценки физиологического и патологического развития эмбриона и элементов плодного яйца/ V сборник Украинской ассоциации врачей УЗИ в перинатологии и гинекологии. – 1995. – С. 187–195.
11. Pankaj Desai. Recurrent spontaneous miscarriages. Second edition/ Jaypee brothers medical publishers, 2007.
12. Aboallah Y. et al. Gestational sac and embryonic growth are not useful as criteria to define miscarriage: a multicentre observational study//Ultrasound Obstet Gynecol, 2011, 38: 503–509.
13. Opinion. Miscarriage in contemporary maternal – fetal medicine: targeting clinical dilemmas// Ultrasound in obstetrics &gynecology? № 5. – 2013. – P. 491–497.
14. Simpson JL, Bombard AT. Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion: frequency, pathology and genetic counseling. In: Edmonds KB, ed. Spontaneous Abortions. Oxford: Blackwell, 1987: 51–76.
15. Sorokin Y, Johnson MP, Uhlmann WR, et al. Postmortem chorionic villus sampling: correlation of cytogenetic and ultrasound findings. Am J Hum Genet 1991; 39: 314–16.
16. Strom CM, Ginsberg N, Applebaum M, et al. Analyses of 95 first-trimester spontaneous abortions by chorionic villus sampling and karyotype. J Assist Reprod Genet 1992; 9: 458–61.
17. Ellet K, Buxton EJ, Luesley DM. The effect of ethnic origin on the rate of spontaneous late mid-trimester abortion. Ethn Dis 1992; 2: 84–6.
18. Schaeffer AJ, Chung J, Heretis K, et al. Comparative genomic hybridization-array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages. Am J Hum Genet 2004; 74:1168–74.
19. Кодунов Л.О., Веропотвелян М.П. та ін. Запровадження цитогенетичного дослідження некропсії плаценти доставленої з віддалених регіонів при множинних вадах розвитку плоду / Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шуплика. – К., 2004. – С. 136–139.
20. Веропотвелян М.П., Кодунов Л.О., Нестерчук Д.О. Використання некропсії трофобласта для визначення каріотипу плода при спонтанних абортх, мертворожденні та елімінації аномальних плодів// Здоровье женщины. – 2012. – № 10 (76). – С. 77–79.
21. Судомо І. Імунні механізми імплантації та першого триместру вагітності // 3 турботою про жінку. – № 8 (56), 2014. – С. 35–39.
22. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. – М.: «Медицина». – 2003.
23. Graves JAM (1996). «Mammals that break the rules: genetics of marsupials and monotremes». Annual Review of Genetics. www.annualreviews.org: Nature Publishing Group. – P. 233–260. Retrieved 15 December 2013.
24. Calabrese JM, Sun W, Song L, Mugford JW, Williams L, Yee D, Starmer J, Mieczkowski P, Crawford GE, Magnuson T (2012). «Site-specific silencing of regulatory elements as a mechanism of X inactivation». Cell 151 (5): 951–63. doi:10.1016/j.cell.2012.10.037. PMID 23178118
25. Berletch JB, Yang F and Distechе CM (June 2010). «Escape from X inactivation in mice and humans». Genome Biology 11 (6): 213. doi:10.1186/gb-2010-11-6-213. PMC 2911101. PMID 20573260.
26. Jiang et al. (2013) Translating dosage compensation to trisomy 21. Nature [Epub ahead of print, 17 Jul 2013]. doi:10.1038/nature12394 PMID 23863942.

Статья поступила в редакцию 16.04.2015