

Двойные и множественные трисомии: анализ 38 наблюдений из 13 тысяч кариотипированных эмбрионов и плодов

Н.П. Веропотвелян

ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

В исследовании представлены данные разных авторов, а также собственные данные по частоте множественных трисомий среди ранних репродуктивных потерь в I триместре беременности и живых плодов у беременных высокого риска возникновения хромосомных аномалий (ХА) в I и II триместрах гестации.

Цель исследования: определение частоты встречаемости двойных (ДТ) и множественных трисомий (МТ) среди ранних репродуктивных потерь в I триместре беременности и живых плодов у беременных группы высокого риска возникновения ХА в I и II триместрах гестации; установление наиболее часто встречающихся комбинаций ДТ и сроки их гибели по сравнению с одиночными регулярными трисомиями; проведение сравнительной оценки материнского возраста при одиночных, двойных и множественных трисомиях.

Материалы и методы. За период с 1997 по 2016 г. была сформирована первая (основная) группа из 1808 продуктов концепции замерших беременностей (ЗБ) I триместра, полученных от женщин, которые проживают в Днепропетровской, Запорожской, Кировоградской, Черкасской, Херсонской, Николаевской областях. Средний срок ЗБ составил 8 ± 3 недели. Средний возраст женщин составил 29 ± 2 года. Вторую группу (сравнения) составили 1572 образца продуктов концепции, полученных при проведении медицинских аборт у женщин (преимущественно жительниц Кривого Рога) в сроке 5–11 нед беременности, средний возраст которых составил 32 года. Третью группу составили пренатально кариотипированные плоды ($n=9689$) беременных группы высокого риска возникновения ХА из указанных выше областей Украины, направленных в Центр на инвазивную пренатальную диагностику по индивидуальным показаниям: возраст матери, изменения у плода по данным УЗИ (характерные аномалии развития и эхо-маркеры ХА) и высокий риск ХА по результатам пренатального комбинированного скрининга I и II триместров. С 11-й по 14-ю неделю беременности выполняли биопсию хориона ($n=1329$), с 16-й недели – плацентоцентез ($n=2240$), с 18-й до 24-й недели – амниоцентез ($n=6120$).

Результаты. Проведена сравнительная оценка материнского возраста и распространенности анембрионий среди множественных трисомий. Проанализированы 13 069 кариотипированных эмбрионов и плодов I–II триместра, среди которых удалось обнаружить 41 случай множественных трисомий – 31 случай в группе 1808 замерших беременностей (2,84% от всех ХА), 3 случая среди 1572 индуцированных медабортов и 7 случаев при проведении 9689 пренатальных исследований (0,51% от всех ХА). Определена доля двойных трисомий в преэмбриональный, эмбриональный, ранний, средний и поздний фетальный периоды развития.

Заключение. Не выявлено достоверных различий ни в сро-

ках гибели одиночных и множественных трисомий, ни в материнском возрасте, ни в долях анембриональных беременностей в данных группах.

Ключевые слова: множественные трисомии, двойные трисомии, замершие беременности, пренатальная диагностика.

Одной из актуальных проблем современной репродуктологии и перинатологии является невынашивание беременности, в структуре которого особое место занимают ранние репродуктивные потери.

Около 65% от всех зачатий и 10% от всех клинически зарегистрированных беременностей заканчиваются потерей эмбриона/плода [1–3].

Многочисленные исследования различных лет показывают, что от 50% до 65% диагностированных беременностей, спонтанно прекращающих развитие в I триместре, обусловлены хромосомными аномалиями (ХА) [4–8].

Трисомии – наиболее распространенная ХА, диагностируемая среди репродуктивных потерь I триместра беременности (>50%) [8–10]. Двойные трисомии (ДТ) среди кариотипированных продуктов концепции (спонтанные аборт/замершие беременности), по данным мировой литературы, за последние полвека фиксируют в 0,21–2,8% [9, 11–25]. Множественные трисомии (МТ) диагностируют еще реже. Со времени первой публикации случая ДТ [11] в мировой литературе описано всего 444 наблюдения (в отечественной литературе подобных публикаций прежде не было) [25, 26].

Различными исследователями, изучавшими эту патологию, отмечено, что ДТ и МТ ассоциируют с более старшим возрастом матери по сравнению с регулярными трисомиями по одной хромосоме, анембрионией и морфологическими дефектами эмбрионов по результатам УЗИ и более ранним сроком репродуктивных потерь [27].

Средний гестационный срок (при котором наступила потеря беременности), отмеченный при ДТ (МТ), значительно меньше, чем в описанных случаях трисомий по одной хромосоме [24]. Однако несколько случаев ДТ с вовлечением хромосом 8, 13, 18, 21, X и Y были обнаружены у живорожденных, что означает, что летальность при данной аномалии зависит от того, какие хромосомы вовлечены в анеуплоидию.

В ДТ вовлекаются почти все хромосомы. При этом наиболее часто в порядке убывания – 21,16,X,22,18,13,15, которые сочетаются в различных комбинациях. В публикациях последних лет было описано несколько новых комбинаций ДТ [27]. В то же время никогда не было описано ДТ и МТ с вовлечением 1-й и 19-й хромосом, которые и в регулярных одиночных трисомиях являются наиболее редкими анеуплоидиями.

Учитывая ограниченное количество публикаций в мировой литературе и отсутствие каких-либо публикаций по этой теме в отечественной научной периодике, **цель данного исследования:** определение частоты встречаемости ДТ и МТ

Таблица 2

Варианты пренатально диагностированных ДТ и МТ у плодов, которые спонтанно не абортывались в I триместре беременности

Кариотип	Возраст плода, нед	УЗ-маркеры
48,XX, +11,+21	13	Реверсный кровоток в венозном протоке
48,XXY,+18 [24]/47,XXY[6]/46,XY [1] mos	12	Шейная цистограмма, аплазия/гипоплазия костей носа
48,XY,+3,+21 [4]/47,XY,+21 [13] mos 30,78%	12	Расширение воротникового пространства (3,3 мм)
48,XY,+18,+20 [2]	21	Гипоплазия левых отделов сердца, двойное отхождение магистральных сосудов из правого желудочка
48,XY,+18,+22	36	Дилатация бокового желудочка мозга
48,XXX,+13 [18]	20-21	МВПР: порок Денди–Уокера, левосторонняя диафрагмальная грыжа
48,XXY,+21 [19]	20-21	Сложный сочетанный ВПС: полный атриовентрикулярный канал, общий артериальный ствол, ГЭ/Ф в сердце, брахицефалия, ГКН (3,1 мм), утолщение шейной складки (8,0 мм), гипоплазия тимуса

Таблица 3

Доля и характер МТ на разных этапах внутриутробного развития

Период	Доля МТ, %	Хромосомы
Преэмбриональный (анэмбрионии)	28,9	1,6,7,8, 11, 12, 13, 16,17, 18,20, 21 , 22,X
Эмбриональный (до 10 нед)*	52,63	5,7,8, 9, 10,11,13,14, 15,16, 18, 20,21,22,X
Ранний фетальный (11-14 нед)	7,97	3,11,21,18,X
Средний и поздний фетальный (15-36 нед)	10,5	13,18,20,21,22,X,Y

Примечание. * – Эмбриональный период внутриутробного развития завершается на 8-й неделе онтогенеза. С учетом акушерского срока гестации, отсчитываемого с первого дня последней менструации, эмбриональный период заканчивается по истечении 10 нед гестации, что учтено во всех биометрических таблицах при выполнении УЗИ.

Рог, где им проводили инструментальную ревизию полости матки с немедленной передачей образцов продуктов концепции в цитогенетическую лабораторию. В случае, если эту процедуру проводили в другом месте, то эксфолиативный материал (ворсины трофобласта) в течение дня направляли на исследование в нативном виде. Для предотвращения контаминации материнской крови образцы промывали в физиологическом растворе (NaCl 0,9%) перед культивированием. После разбора и морфологического описания ворсин хориона 20–50 мг ворсин цитотрофобласта обрабатывали с помощью прямого метода (Патент на полезную модель № 77426 «Способ определения кариотипа плода при спонтанных абортах и мертворождении» /Веропотвелян М.П., Кодунов Л.А., Нестерчук Д.О./ [8, 29, 30].

Кариотипирование амниоцитов проводили согласно методике в соответствии с методическими рекомендациями («Методы культивирования амниоцитов/ Гулеюк Н.Л., Заставна Д.В., Безкоровайна Г.М., Гнатейко О.З. //Методичні рекомендації. – К., 2005. – 18 с.») с использованием среды «Amnio MAX» (Gibco, США).

Для анализа применяли GTG – метод дифференциально окрашивания. Хромосомные препараты анализировали с помощью исследовательских микроскопов Axioimager A1 «Zeiss», «Olimpus» BX41, Aristoplan «Leitz» и компьютерной программы «Видео-тест Карио 3.1».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования среди ЗБ доля эмбрионов с хромосомной патологией (ХП) составила 60% (1088 случаев из 1808). Из них МТ выявлены в 31 случае (2,84% от всей ХП; частота составила 1,7% – 1/58): 28 случаев ДТ (90,3%); по одному случаю с тремя (рис. 2) и четырьмя дополнительными хромосомами, еще в одном случае отмечали сочетание триплоидии с трисомией по 9-й и 20-й хромосомам. В группе индуцированных абортов выявлено 3 случая МТ (2,54%

от всей ХП). Следует также отметить, что практически во всех случаях ДТ в анамнезе у пациенток имелись один и более самопроизвольных прерываний беременности (30 из 31 случая). В 6 случаях предыдущие ЗБ были кариотипированы и хромосомные аномалии обнаружены в 3 случаях (1 – Т16 и 2 – Т21). Таким образом, первичная популяционная частота МТ составила 0,36% (1/278 беременностей).

В материале биопсий ворсин хориона МТ составили 0,86% (3 случая из 348 выявленных ХА); при плацентоцентезе выявлено 1 случай МТ (0,28%; 1 случай из 359 выявленных ХА); в группе амниоцентезов – 3 случая (0,46%; 3 случая из 653 выявленных ХА). Таким образом, доля МТ по результатам пренатальной диагностики составила 0,51% (частота 0,072 %). При этом по результатам В.С. Баранова и соавторов (2007) [29] этот показатель был значительно меньше – 0,01%. Таким образом, 3/4 МТ самопроизвольно элиминируются в I триместре.

Средний возраст женщин, имевших ДТ, составил 32,7 года, при одиночных трисомиях – 29,9 года (разница достоверна).

Средний срок гибели эмбриона при МТ составил 6 нед, при одиночных трисомиях – 6,9 недели (разница достоверна).

Доля анэмбрионий среди МТ составила 35,5% (11/31). При этом анэмбрионии при одиночных трисомиях выявляли в 124 случаях (25,1%) (разница достоверна).

Нами проанализированы встречаемость каждой из хромосом в двойных и множественных трисомиях и варианты их сочетания в наибольшей группе среди замерших беременностей (табл. 1, рис. 1).

Наиболее часто в ДТ вовлекались хромосомы 16 (рис. 3), 15,7,18 (в порядке убывания) (рис. 4). Было установлено, что из 24 хромосом генома МТ у плодов, которые самопроизвольно абортывались в I триместре, не образовались с хромосомами 2,19,Y. В публикации Menasha J. и соавторов (2005) [7] такими хромосомами были 1,3,11,17,19. Таким образом, пока еще не найдено МТ при участии 19-й хромосомы.

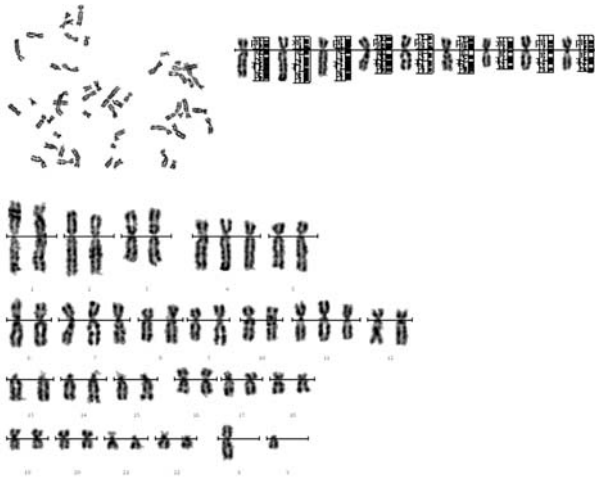


Рис. 2. Регрессивная беременность 12 нед (гестационный срок 14-15 нед), эмбрион "+". Множественная трисомия. Картиотип 49,XY+4,+7,+11

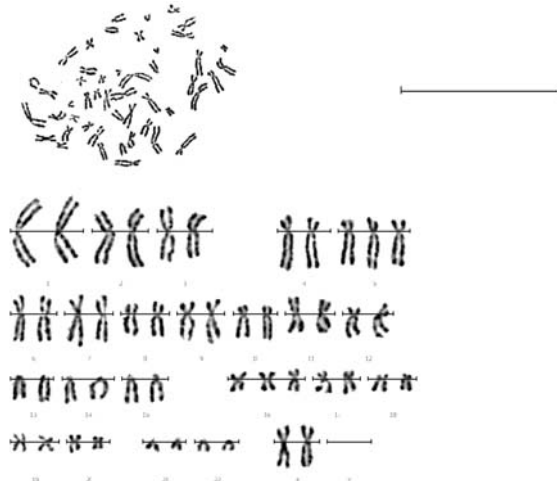


Рис. 3. Регрессивная беременность 6 нед (гестационный срок – 8-9 нед), эмбрион "+". Двойная трисомия. Картиотип 48,XX,+5,+16

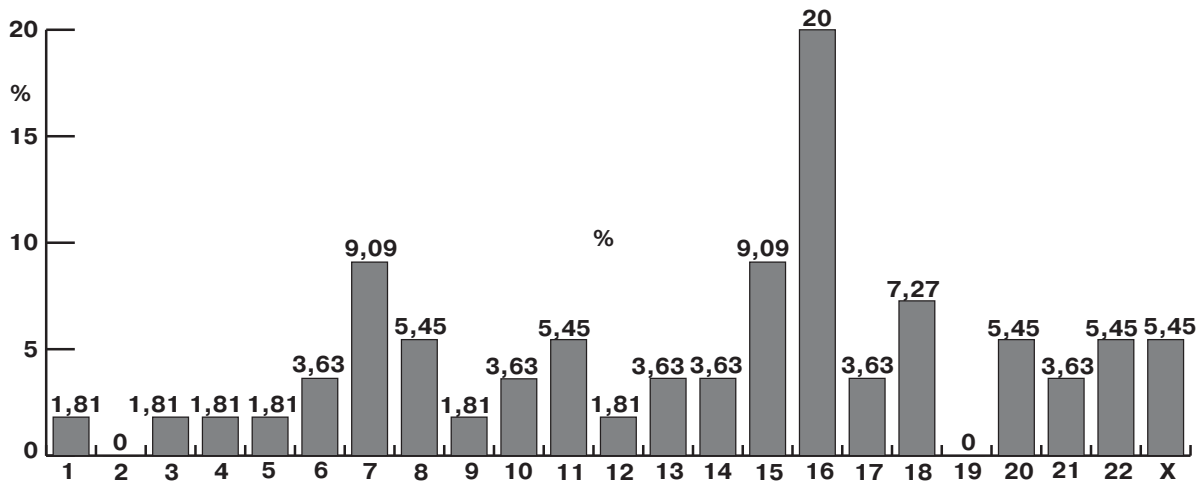


Рис. 4. Доля вклада разных хромосом в структуру МТ среди ЗБ I триместра

При исследовании группы МТ, выявленных среди плодов, прошедших пренатальную диагностику (табл. 2), установлено, что варианты кариотипов плодов, которые продолжали развиваться, чаще всего включали трисомии по 21-й (рис. 5), 18-й хромосомам и X-хромосоме. Также в одном случае отмечена ДТ с вовлечением Y-хромосомы в сочетании с Т21.

В данном исследовании не удалось выявить комбинаций хромосом, которые бы выявлялись чаще других, как в группе ЗБ, так и в группе пренатальной диагностики (см. табл. 1, 2).

В ходе исследования обнаружено, что 81,53% МТ самопроизвольно элиминируются в преэмбриональный и эмбриональный периоды (табл. 3). При этом ДТ с задействованием 1,17,12-й хромосом встречались только среди анембрионий. Также следует отметить, что для раннего, среднего и позднего фетального периодов характерны МТ с задействованием тех же хромосом, которые типичны для одиночных трисомий на этих этапах развития плода. При этом 29% из этих ДТ были мозаичными, что может объяснить выживаемость этих плодов до середины II триместра беременности.

За последние 50 лет во всем мире описано всего 444 слу-

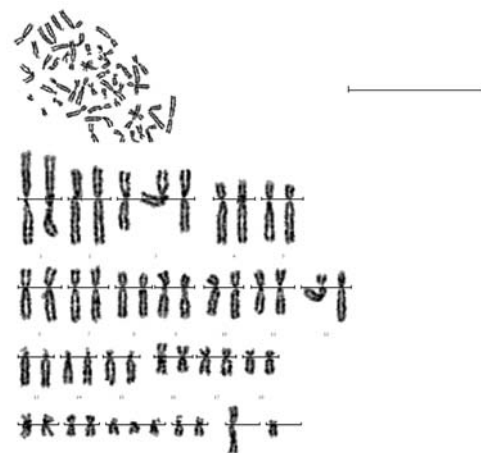


Рис. 5. Биопсия ворсин хориона, 12 нед. Расширение воротникового пространства. Двойная трисомия. Картиотип 48,+3,+21[4]/47,XY,+21 [13] mos 30,78%

чая ДТ (не считая наших данных), при этом в большинстве публикаций анализируется небольшое количество наблюдений [11, 24–27].

Морфологическое исследование продукта концепции при ДТ свидетельствует о преобладании анэмбрионий в материале ЗБ [24]. В отдельных случаях обнаруживают аномальные эмбрионы с анатомическими дефектами [14, 23]. В данном исследовании, несмотря на видимое преобладание анэмбрионий в группе ДТ по сравнению с группой одиночных трисомий, достоверного преобладания анэмбрионий среди МТ не выявлено, что можно объяснить относительно небольшой исследуемой группой МТ и требует дальнейшего исследования.

Эти же авторы отмечают, что некоторые комбинации выявляют значительно чаще других, такие, как 2-й и 16-й, 16-й и 21-й, 18-й и 21-й хромосом (1,7% каждая). Те, что обнаружены у живорожденных, вовлекающие аутосомы 13, 18 и 21 и половые хромосомы, – 1,7%, 9,0% и 9,9% соответственно. При этом в данном исследовании не обнаружено превалирования каких-либо комбинаций хромосом, однако частота встречаемости МТ уменьшалась пропорционально срокам беременности и во II триместре уменьшилась в 5 раз по сравнению с I триместром (с 3,02% в I триместре до 0,61% во II триместре беременности). Кроме того, нами впервые описан случай ДТ с задерживанием 1-й хромосомы.

Это подтверждает тот факт, что жизнеспособность зачатий с ДТ будет зависеть от того, какие именно хромосомы вовлечены в анеуплоидию, а также от наличия большего или меньшего тяжелого дисбаланса дозы генов или же эпигенетических факторов, таких, как геномный импринтинг.

Установлено, что аномальный дополнительный хромосомный материал обнаруживается в 20% неоплодотворенных яйцеклеток и в 2–5% сперматозоидов [32].

В то же время большинство простых немозаичных регулярных трисомий с вовлечением любой из акроцентрических хромосом (13–15; 21 и 22) и хромосомы 16 может быть связано с ошибками/нарушениями 1-го мейотического деления у матери [33, 34]. Трисомия по 18-й хромосоме в большинстве случаев связана (вызвана) с нарушениями расхождения хромосом во 2-м мейотическом делении [35, 36]. Среди трисомий материнского происхождения (генеза) только 5–15% случаев трисомий 15, 18 и 21 имели мейотическое происхождение.

Полная регулярная трисомия 8-й хромосомы мейотического происхождения была обнаружена только в материале спонтанных абортосов и оказалась несовместима с вынашиванием беременности. В противоположность этому полная регулярная трисомия 8-й хромосомы митотического происхождения была обнаружена у одного живорожденного ребенка [35] и у 12 из 13 новорожденных с мозаичной трисомией 8 [37–39].

В нашем исследовании трисомию 8 выявляли дважды в группе ЗБ в сочетании с Т16.

Ошибки в мейозе отцовского происхождения довольно редки и составляют около 10% от всех мейотических нерасхождений акроцентрических хромосом [40]. Более того, мейотические нерасхождения отцовского происхождения никогда не наблюдались при трисомии 16-й хромосомы [41–43].

Эти результаты подтверждают единый механизм возникновения как отдельных/одиночных, так и двойных трисомий, ассоциированных с возрастом матери.

Hassold и соавторы (1985) сообщают, что увеличение возраста матери прямо коррелирует с увеличением риска возникновения трисомий, зачатий с трисомией, трисомной беременностью [5].

То же отмечено и другими авторами [24, 45]. Это связывают с тем, что к ошибкам в мейозе, ведущим к множест-

венной анеуплоидии, предрасположены ооциты более старшего возраста (соответствующие биологическому возрасту женщин).

Тот факт, что материнский возраст в случаях ДТ достоверно не отличался от такового в случаях одиночной трисомии в данном исследовании ($p=0,076$), может объясняться небольшим размером исследуемой группы.

Прогноз для пациенток, имевших репродуктивные потери (СА/ЗБ) вследствие трисомии, – благоприятный. Тем не менее, следует учитывать индивидуальный риск возникновения трисомии при последующей беременности, исходя из реального возраста женщины [46].

В противоположность этому отмечен плохой прогноз для пациенток, имеющих эуплоидные репродуктивные потери, что подтверждает наличие других альтернативных причин.

Некоторые авторы [25] рекомендуют проводить как цитогенетическое, так и молекулярно-генетическое исследование продукта концепции СА/ЗБ с целью определения не только характера ХА, но и установления родительского происхождения и стадии нарушения в митозе, что позволяет лучше понимать биологические механизмы возникновения анеуплоидий.

Возникновение большинства трисомий зависит от материнского возраста, но такой эффект является варибельным для различных трисомий. Позитивная корреляция с материнским возрастом наблюдается для ошибок мейоза I – наиболее частой причины формирования трисомий. Пропорция трисомий, которые возникают во время мейоза I, против мейоза II варьирует среди анеуплоидий.

Фактически все случаи Т16 имеют материнское происхождение и возникают в мейозе I [47]. Т21 и Т13 в 90% случаев – материнского происхождения и обычно возникают в мейозе I. Но Т18 (90% материнского происхождения) в 2/3 случаев возникают в мейозе II [48, 49]. Ошибки в материнском мейозе связаны не только с возрастом матери, но также вызывают снижение или отсутствие рекомбинаций во время мейоза [48–50].

Считается, что ооциты, которые входят в овуляцию раньше на протяжении жизни, более вероятно претерпевают генетические рекомбинации и, таким образом, имеют меньшую склонность к нерасхождению [51].

Ошибки в отцовском мейозе оценивают в 10% для акроцентрических хромосом Т13, 14, 15, 21 [52]. Для трисомии по неакроцентрическому хромосому ошибки отцовского мейоза с одинаковой вероятностью возникают в мейозе I и II [53]. Ошибки отцовского мейоза оценивают в 10% при Т21 и некоторых случаях Т2 у абортосов [54].

В данном исследовании не удалось установить достоверных различий по анэмбриониям и возрасту матери в группах МТ и одиночных трисомий, однако, если судить по наблюдаемой тенденции, можно предположить, что увеличение группы МТ позволит доказать эти различия, хотя проанализированная нами выборка ДТ и МТ составляет почти десятую часть от всех ранее описанных в мире.

ВЫВОДЫ

Подводя итог, можно отметить, что нами впервые в мире описана двойная трисомия с участием 1-й хромосомы, которая является крайне редким событием. Впервые в отечественной медицинской литературе установлена частота встречаемости двойных трисомий среди замерших беременностей – 1,7% (1/58) и их популяционная частота в I триместре гестации (0,36%, 1/278). Также нами определена доля двойных/множественных трисомий в преембриональный, эмбриональный, ранний и поздний фетальный периоды внутриутробного развития.

**Подвійні і множинні трисомії:
аналіз 38 спостережень з 13 тисяч
каріотипованих ембріонів і плодів
М.П. Веропотвелян**

У дослідженні представлені дані різних авторів, а також власні дані щодо частоти множинних трисомій серед ранніх репродуктивних втрат у I триместрі вагітності і живих плодів у вагітних високого ризику виникнення хромосомних аномалій (ХА) у I та II триместрах гестації.

Мета дослідження: визначення частоти виникнення подвійних (ПТ) і множинних трисомій (МТ) серед ранніх репродуктивних втрат у I триместра вагітності і живих плодів у вагітних групи високого ризику виникнення ХА у I та II триместрах гестації; встановлення найбільш поширених комбінацій ПТ і терміні їхньої загибелі у порівнянні з поодинокими регулярними трисоміями; проведення порівняльного оцінювання материнського віку у разі одиночних, подвійних і множинних трисомій.

Матеріали та методи. За період з 1997 до 2016 р. була сформована перша (основна) група з 1808 продуктів концепції завмерлих вагітностей (ЗВ) I триместру, отриманих від жінок, які проживають у Дніпропетровській, Запорізькій, Кіровоградській, Черкаській, Херсонській, Миколаївській областях. Середній термін ЗВ склав 8±3 тиж. Середній вік жінок – 29±2 роки. Другу групу (порівняння) склали 1572 зразки продуктів концепції, отриманих при проведенні медичних абортів у жінок (переважно мешканок Кривого Рогу) у терміні 5–11 тиж вагітності, середній вік яких склав 32 роки. Третю групу склали пренатально каріотиповані плоди (n=9689) вагітних групи високого ризику виникнення ХА із зазначених вище областей України, направлених до Центру на інвазивну пренатальну діагностику за індивідуальними показаннями: вік матері, зміни у плода за даними УЗД (характерні аномалії розвитку і ехо-маркери ХА) і високий ризик ХА за результатами пренатального комбінованого скринінгу I і II триместрів. З 11-го по 14-й тиждень вагітності виконували біопсію хоріона (n=1329), з 16-го тижня – плацентоцентез (n=2240), з 18-го до 24-го тижня – амніоцентез (n=6120).

Результати. Проведене порівняльне оцінювання материнського віку і поширеності анембріоній серед множинних трисомій. Проаналізовано 13 069 каріотипованих ембріонів і плодів I–II триместра, серед яких вдалося виявити 41 випадок множинних трисомій – 31 випадок у групі 1808 завмерлих вагітностей (2,84% від усіх ХА), 3 випадки серед 1572 індукованих медабортів і 7 випадків при проведенні 9689 пренатальних досліджень (0,51% від усіх ХА). Визначена частка подвійних трисомій у преємбріональний, ембріональний, ранній, середній та пізній фетальний періоди розвитку.

Заключення. Не виявлено достовірних відмінностей ні в термінах загибелі одиночних і множинних трисомій, ні в материнському віці, а також у частках анембріональних вагітностей в даних групах.

Ключові слова: множинні трисомії, подвійні трисомії, завмерлі вагітності, пренатальна діагностика.

**Dual and multiple trisomies:
analysis of 38 cases from 13 thousand
karyotyped embryos and fetuses
M.P. Veropotvelyan**

The study presents data of different authors, as well as its own data on the frequency of multiple trisomies among the early reproductive losses in the I trimester of pregnancy and live fetuses in pregnant women at high risk of occurrence of chromosomal abnormalities (CA) in I and II trimesters of gestation.

The objective: determining the frequency of occurrence of double (DT) and multiple trisomies (MT) among the early reproductive losses in the I trimester of pregnancy and live fetuses in pregnant women at high risk of occurrence of HA in I and II trimesters of gestation; establishment of the most common combinations of diesel fuel and the timing of their deaths compared with single regular trisomy; comparative assessment materinskogo age with single, double and multiple trisomies.

Patients and methods. During the period from 1997 to 2016, the first (primary) group of products in 1808 the concept of missed abortion (ST) of I trimester was formed from women who live in Dnepropetrovsk, Zaporozhye, Kirovograd, Cherkasy, Kherson, Mykolaiv regions. The average term of the ST was 8±3 weeks. The average age of women was 29±2 years. The second group (control) consisted of 1572 sample product concepts received during medical abortion in women (mostly residents of Krivoy Rog) in the period of 5-11 weeks of pregnancy, the average age was 32 years. The third group was made prenatally karyotyped fruits (n = 9689) pregnant women with high risk of HA of the above regions of Ukraine, directed the Centre to invasive prenatal diagnosis for individual indications: maternal age, changes in the fetus by ultrasound (characteristic malformations and echo markers HA) and high risk of HA on the results of the combined prenatal screening I and II trimesters. From 11 th to 14 th week of pregnancy, chorionic villus sampling was performed (n=1329), with the 16th week – placentocentesis (n=2240), 18 th and 24 th week – amniocentesis (n=6120).

Results. A comparative evaluation of maternal age and the prevalence anembryony among multiple trisomies. Analyzed 13,069 karyotyped embryonic and fetal I-II trimester of which have found 40 cases of multiple trisomies – 31 cases in the group in 1808 missed abortion (2.84% of total HA), 3 cases including 1 572 induced medabortov and 7 cases during 9689 prenatal research (0.51% of HA). Determined to share the double trisomies preembryonalny, fetal, early, middle and late periods of fetal development.

Conclusion. There were no significant differences either in terms of destruction of single and multiple trisomies or in maternal age or in fractions anembryonalnyh pregnancies in these groups.

Keywords: multiple trisomies, double trisomy, missed abortion, prenatal diagnosis.

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miller JF, Williamson E, Glue J, Gordon YB, Grudzinskas JG and Sykes A (1980) Fetal loss after implantation. A prospective study. *Lancet*, 2 (8194), 554–556.
2. Warburton D, Stein Z, Kline J, Susser M et al (1980) Chromosome abnormalities in spontaneous abortion: data from the New York City study. In Porter IH and Hook EB (eds) *Human Embryonic and Fetal Death*. Academic Press, New York: 261–287
3. Santalo J, Badenas J, Catala V and Egozcue J (1987) Chromosomes of mouse embryos in vivo and in vitro: effect of manipulation, maternal age and gamete ageing. *Hum Reprod* 2:717–719.
4. Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *//Teratology* 1975; 12: 11-26.
5. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *//Hum Genet* 1985, 70:11-17
6. 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.
7. Menasha J, Levy B, Hirschhorn K, Kardon N.B. Incidence and spectrum of chromosomal abnormalities in spontaneous abortions: New insights from a 12-year study. *//Genetics in Medicine* 2005; 7: 251-263.
8. 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*. – 2012. – № 9. – С. 108–114.
9. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, Matsuyama A, Wilson C, Yamane JA and Jacobs PA (1980) A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 44 (Pt 2):151–178.
10. Nagaishi M, Yamamoto T, Iinuma K, Shimomura K, Berend SA and Knops J (2004) Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 30(3): 237–241.
11. Carr DH (1967) Chromosome anomalies as a cause of spontaneous

- abortion. *Am J Obstet Gynecol* 97:283–293.
12. Creasy MR, Crolla JA and Alberman ED (1976) A cytogenetic study of human spontaneous abortions using banding techniques. *Hum Genet* 31:177–196.
 13. Lauritsen JG (1976) Aetiology of spontaneous abortion. A cytogenetic and epidemiological study of 288 abortions and their parents. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 52:1–29.
 14. Takahara H, Ohama K and Fujiwara A (1977) Cytogenetic study in early spontaneous abortion. *Hiroshima J Med Sci* 26:291–296.
 15. Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K and Avirachan S (1980) Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortions. *Hum Genet* 55:87–98.
 16. Lin CC, De Braekeleer M and Jamro H (1985) Cytogenetic studies in spontaneous abortion: the Calgary experience. *Can J Genet Cytol* 27:565–570.
 17. Eiben B, Bartels I, Bahr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, Goebel R, Hammans W, Hentemann M, Osmer R et al (1990) Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 47:656–663.
 18. Zhou CR (1990) Cytogenetic studies of spontaneous abortions in humans. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 25:89–91.
 19. Ohno M, Maeda T and Matsunobu A (1991) A cytogenetic study of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi. *Obstet Gynecol* 77:394–398.
 20. Warburton D, Byrne J and Canki N (1991) Chromosome anomalies and prenatal development: an atlas. *Oxf Monogr Med Genet* 21:57–100.
 21. Dejmeck J, Vojtassak J and Malova J (1992) Cytogenetic analysis of 1508 spontaneous abortions originating from south Slovakia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 46:129–136.
 22. Gardo S and Bajnoczky K (1992) Cytogenetic analysis of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 47:117–120.
 23. Kalousek DK, Pantzar T, Tsai M and Paradise B (1993) Early spontaneous abortion: morphologic and karyotypic findings in 3,912 cases. *Birth Defects Orig Artic Ser* 29:53–61.
 24. Reddy KS (1997) Double trisomy in spontaneous abortions. *Hum Genet* 101, 339–345.
 25. Sullivan J., Yusef R. Double and triple trisomy in spontaneous abortions: an older maternal age and earlier gestational age than seen in single trisomies. *Genetic in Medicine*. 2000, 2.
 26. Mathew S., Venkat R. Double and multiple chromosomal aneuploidies in spontaneous abortion: a single institutional experience. *JHRS*, 2014, V.7: 262–268.
 27. Dan Diego-Alvarez et al. Double trisomy in spontaneous miscarriages: cytogenetic and molecular approach. *Human Reproduction* Vol.21,4: 958–966, 2006 doi: 10.1093/humrep/dei406 Advance Access publication December 16, 2005.
 28. Opinion. Miscarriage in contemporary maternal – fetal medicine: targeting clinical dilemmas// *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 2013, №5:491 – 497.
 29. Веропотвелян М.П. та співавт. Запровадження цитогенетичного дослідження некропсії плаценти, доставленої з віддалених регіонів, при множинних вадах розвитку плода. Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шулика. – К., 2004. – С. 136–139.
 30. Веропотвелян М.П., Кодунов Л.О., Нестерчук Д.О. Використання некропсії трофобласта для визначення каріотипу плода при спонтанних абортів, мертвонародженні та елімінації анормальних плодів// *Здоров'я жінки*. – 2012. – № 10 (76). – С. 77–79.
 31. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика ембріонального розвитку людини. – Спб., 2007. – 640 с.
 32. Martin RH, Ko E and Rademaker A (1991) Distribution of aneuploidy in human gametes: comparison between human sperm and oocytes. *Am J Med Genet* 39:321–331.
 33. Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, Griffin D, Merrill M, Millie E, Saker D, Shen J and Zaragoza M (1996) Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology. *Environ Mol Mutagen* 28: 167–175
 34. Koehler KE, Hawley RS, Sherman S and Hassold T (1996) Recombination and nondisjunction in humans and flies. *Hum Mol Genet* 5(Special Number):1495–1504.
 35. MacDonald M, Hassold T, Harvey J, Wang LH, Morton NE and Jacobs P (1994) The origin of 47,XXY and 47,XXX aneuploidy: heterogeneous mechanisms and role of aberrant recombination. *Hum Mol Genet* 3:1365–1371.
 36. Fisher JM, Harvey JF, Morton NE and Jacobs PA (1995) Trisomy 18: studies of the parent and cell division of origin and the effect of aberrant recombination on nondisjunction. *Am J Hum Genet* 56:669–675.
 37. James RS and Jacobs PA (1996) Molecular studies of the aetiology of trisomy 8 in spontaneous abortions and the liveborn population. *Hum Genet* 97:283–286.
 38. DeBrasi D, Genardi M, D'Agostino A, Calvieri F, Tozzi C, Varrone S and Neri G (1995) Double autosomal/gonosomal mosaic aneuploidy: study of nondisjunction in two cases with trisomy of chromosome 8. *Hum Genet* 95: 519–525.
 39. Robinson WP, Binkert F, Bernasconi F, Lorda-Sanchez I, Werder EA and Schinzel AA (1995) Molecular studies of chromosomal mosaicism: relative frequency of chromosome gain or loss and possible role of cell selection. *Am J Hum Genet* 56:444–451.
 40. Robinson WP, Bernasconi F, Lau A and McFadden DE (1999) Frequency of meiotic trisomy depends on involved chromosome and mode of ascertainment. *Am J Med Genet* 84:34–42
 41. Hassold T, Merrill M, Adkins K, Freeman S and Sherman S (1995) Recombination and maternal age-dependent nondisjunction: molecular studies of trisomy 16. *Am J Hum Genet* 57: 867–874.
 42. Eggemann T, Nothen MM, Eiben B, Hofmann D, Hinkel K, Fimmers R and Schwanitz G (1996) Trisomy of human chromosome 18: molecular studies on parental origin and cell stage of nondisjunction. *Hum Genet* 97: 218–223.
 43. Bugge M, Collins A, Petersen MB, Fisher J, Brandt C, Hertz JM, Tranebjaerg L, de Lozier-Blanchet C, Nicolaidis P.
 44. Brondum-Nielsen K, Morton N and Mikkelsen M (1998) Non-disjunction of chromosome 18. *Hum Mol Genet* 7:661–669.
 45. Li QY, Tsukishiro S, Nakagawa C, Tanemura M, Sugiura-Ogasawara M, Suzumori K and Sonta S (2005) Parental origin and cell stage of nondisjunction of double trisomy in spontaneous abortion. *Congenit Anom (Kyoto)* 45:21–25.
 46. Warburton D, Kline J, Stein Z, Hutzler M, Chin A and Hassold T (1987) Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 41: 465–483.
 47. Hassold T., Merrill M., Adkins K, et al. Recombination and maternal age-dependent nondisjunction: molecular studies of trisomy 16. *Am J Hum Genet* 1995; 57:867–74.
 48. Fisher JM, Harvey JF et al. Trisomy 18: studies of the parent and cell division of origin and the effect of aberrant recombination on nondisjunction. *Am J Hum Genet* 1995;56: 669–75.
 49. Bugge M., Collins A. et al. Nondisjunction of chromosome 18. *Hum Mol Genet* 1998;7:661–9.
 50. Hassold TJ. Nondisjunction in the human male. *Curr Top Dev Biol* 1998; 37:383–406.
 51. Henderson SA, Edwards RG. Chiasma frequency and maternal age in mammals. *Nature* 1968;217:22–8.
 52. Hassold T., Abruzzo M. et al. Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology. *Environ Mol Mutagen* 1996; 28:167–75.
 53. Savage AR., Petersen MB., et al. Elucidating the mechanisms of paternal nondisjunction of chromosome 21 in human. *Hum Mol Genet* 1998;7:1221–7.
 54. Recurrent pregnancy loss causes, controversies and treatment/ edited by Howard JA Car. – CRC Press, 2007.

Статья поступила в редакцию 05.01.17