

УДК 575.162:618.3-06

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.94385

РІДКІСНІ ТРИСОМІЇ: ЧАСТОТА, СПЕКТР, ЛЕТАЛЬНІСТЬ НА ЕМБРІОНАЛЬНОМУ ТА ФЕТАЛЬНОМУ ЕТАПАХ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

© М. П. Веропотвелян, Д. О. Нестерчук

В роботі представлені дані власних досліджень по вивченню рідкісних регулярних аутосомних трисомій на різних етапах внутрішньоутробного розвитку та серед новонароджених. Загалом проаналізовано каріотипи 16328 зразків. В першому триместрі частка рідкісних трисомій в середньому складає 41,13 %; серед пренатально діагностованих плодів 11–14 тижнів – 3,01 %, 15–22 тиж. – 1,68, після 23 тижнів – 2,22 %

Ключові слова: хромосомні аномалії, рідкісні трисомії, летальність, анембріонія, доембріональний етап, фетальний період

1. Вступ

За останні 40 років в світі проведено лише декілька широкомасштабних досліджень завмерлих вагітностей та самовільних абортів (де вибірка перевищувала одну тисячу випадків). При цьому в матеріалі зародків, що спонтанно абортувалися до 10 тижнів, частота хромосомних аберацій складає 65–70 % [1–4], а до 12 тижня – 35–45 % [5]. Підтвердженням цьому слугують і наші власні дані. При аналізі 1208 завмерлих вагітностей до 11 тижнів частота хромосомних аномалій складала 57 % [6].

На більш пізніх стадіях ці величини зменшуються. Так, між 3–4 місяцями вагітності аномалії каріотипу у спонтанних абортусів складають близько 15–20 % [7], а до 5-го місяця-лише 3 % [8]. До моменту народження загальна частота хромосомних аномалій знаходиться в межах 0,5–0,9 % [9, 10].

При цьому найбільшу частку серед всієї хромосомної патології складають трисомії. Так, при широкомасштабних дослідженнях завмерлих вагітностей I триместру частка трисомій складала від 44 до 66 % (табл. 1).

Таблиця 1
Дослідження каріотипу завмерлих вагітностей I триместру [1–4]

| | Boe 1975 | Hassold 1980 | Kline 1987 | Menasha 2005 |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Всього проаналізовано | 1498 | 1000 | 2098 | 1203 |
| Всього аномалій | 921 (61,5 %) | 463 (46,3 %) | 776 (37,6 %) | 792 (65,8 %) |
| Трисомії | 479 (52,0 %) | 207 (44,5 %) | 368 (47,4 %) | 522 (65,9 %) |

Проведений аналіз показує нерівноцінну участь різних хромосом в структурі аутосомних трисомій. У новонароджених трисомії 21, 18, 13 загалом складають 95 % від всієї хромосомної патології. На більш ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку цей показник менший. Тому прийнято вважати, що всі трисомії, крім 21,18,13 є рідкісними.

2. Обґрунтування дослідження

Метод каріотипування GTG-фарбуванням хромосом залишається «золотим стандартом» в пренатальній цитогенетиці, але йому кидають виклик новітні молекулярні технології, що стрімко розвиваються і підвищують чутливість та точність аналізу. В той же час впровадження нових високих технологій в сферу пренатального каріотипування приносить нові проблеми при інтерпретації пренатального діагнозу [11].

Сучасні методи дослідження, які можливо на даний час застосовувати в масовій практиці, націлені лише на виявлення найбільш поширеної хромосомної патології (FISH-діагностика [12], QF-PCR [13], неінвазивні пренатальні тести з селективним скринінгом (NIPT) [14–16] тощо).

В деяких країнах Європи таким чином здійснюється скринінг на поширені трисомії у всіх інвазивних зразках, отриманих пренатально. Деякі клініки використовують FISH – діагностику для дослідження каріотипу завмерлих вагітностей, виходячи з того, що не у всіх випадках при використанні культивування або прямих методів дослідження трофобласту вдається отримати каріотип.

Більшість комерційних пакетів швидкого каріотипування включають, крім T21, T18, T13 додатково T9, 16, 22 (всі без виключення визначають X, Y хромосоми). А існуючі 24-кольорові FISH-тест-системи в зв'язку з високою вартістю як і методи CGH та повногеномного секвенування для дослідження ранніх репродуктивних втрат в повсякденній клінічній практиці майже не використовуються [17].

3. Мета дослідження

Встановлення первинної популяційної частоти, летальності та частки рідкісних аутосомних трисомій на різних етапах внутрішньоутробного розвитку для визначення очікуваної долі хибнонегативних результатів при застосуванні селективної діагностики хромосомних аномалій (ХА) при репродуктивних втратах та при проведенні пренатальної діагностики .

4. Матеріали і методи

Для вирішення поставлених задач за період з 1997 по IV квартал 2016 року сформовано групи та проведено каріотипування зразків продуктів концепції завмерлих вагітностей, біоптатів ворсин хоріону/плаценти, амніоцитів, отриманих від жінок, що мешкають на території Південно-Східного та Центрального регіонів України. Проведено каріотипування 1808 зразків продуктів концепції завмерлих вагітностей, 1572 індукованих абортів, 1329 біоптатів ворсин хоріону, 2240 біоптатів плаценти, 6120 зразків амніотичної рідини, зразків лімфоцитів крові 3259 дітей до 18 років (з них до року 870) (загалом 16328 зразків).

Для оцінки рідкісних трисомій на доембріональному та ембріональному періодах розвитку групи завмерлих вагітностей було розділено за ознакою наявності/відсутності ембріону (з 1808 завмерлих вагітностей цю інформацію вдалося отримати в 1615 випадках: 479 випадків анембріонії та 1136 випадків з наявним ембріоном).

Оцінка наявності, стану, розвитку плідного яйця та його структурних елементів при завмерлих вагітностях проводилась 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 сучасних рекомендацій ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology).

Інвазивні пренатальні втручання (хоріонцентез, плацентоцентез, амніоцентез) виконувались аспіраційно-біопсійними голками в асептичних умовах оперблоку транс абдомінальним доступом за методом «вільна рука» під ультразвуковою навігацією з використанням лінійних та конвексних датчиків (УЗ-сканери: “SAL-77” (“TOSHIBA”, Японія), “SSA-250” (“TOSHIBA”, Японія), “SonoAce R-3” (“Samsung-Medison”, Корея)).

Каріотипування завмерлих вагітностей/індукованих медичних абортів, біопсій хоріону/плаценти після розбору і морфологічного опису ворсин проводили за допомогою прямого методу [18].

Каріотипування амніоцитів проводили згідно методичних рекомендацій [19] з використанням середовища “Amnio MAX” (Gibco, США).

Для аналізу застосовували GTG – метод диференційного забарвлення. Хромосомні препарати аналізували за допомогою дослідницьких мікроскопів Axioimager A1 “Zeiss”, “Olimpus” BX41, Aristoplan “Leitz” і комп’ютерної програми і “Відео-тест Каріо 3.1”.

Всі лабораторні дослідження та інвазивні процедури проведені в ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики» (м. Кривий Ріг).

Статистичний аналіз даних проводили методами варіаційної статистики. Перевірку статистичних гіпотез здійснювали на рівні значущості $p \leq 0,05$.

Визначення достовірності відмінностей вибірок проводилось з використанням методу кутового перетворення Фішера при $P < 0,05$.

5. Результати досліджень

Серед усіх завмерлих вагітностей хромосомні аномалії виявлені в 994 випадках (54,9 %). Серед анембріоній частка аутосомних трисомій 47,2 %. Тоді як за наявності ембріону – 50,6 %.

Серед вагітностей, що розвиваються, в групі плодів 11–14 тиж. частка аутосомних трисомій склала 61,7 %; серед плодів з 15 по 22 тижня за даними пренатальної діагностики встановлено, що цей показник склав 65,7 %; після 23 тижнів – 69,8 % (табл. 2).

Було встановлено, що частка T21, 18, 13 на доембріональному етапі складає загалом лише 6,3 %, тоді як «рідкісні» трисомії відповідно 93,7 %. Серед вагітностей, що припинили свій розвиток в ембріональному періоді з 5 до 11 тижня частка рідкісних аутосомних трисомій склала 88,4 %. В ранньому фетальному періоді 11–14 тижнів гестації рідкісні аутосомні трисомії склали лише 6,9 %; на терміні 15–22 – 3,8 %; після 23 тижнів – 6,7 % (тобто середня частка рідкісних аутосомних трисомій в групі плодів раннього, середнього та пізнього фетального періодів складає 5,8 %). При цьому слід зазначити, що з збільшенням терміну вагітності суттєво знижується не лише частка рідкісних трисомій, а й спектр представлених хромосом. Так в доембріональний та ембріональний періоди зустрічаються аутосомні трисомії за всіма хромосомами. Тоді як в ранньому та середньому фетальному періодах відмічено присутність лише трисомій за 8, 9, 11, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 22 хромосомами (частка їх складає від 0,43 % до 3,01 % в загальній структурі аутосомних трисомій відповідно). Після 23 тижнів гестації спектр рідкісних аутосомних трисомій ще більше звужився до трисомій 9, 15, 20, 22 хромосом (від 1,1–2,2 % в загальній структурі трисомій).

Аналіз частоти зустрічаємості діагностованих рідкісних трисомій на терміні 11–26 тижнів ($n=37$) (рис. 1) показав значну долю T8, T9, T22, T14, T16, T20, T17, T15 в структурі пренатально діагностовано патології, однак із відмічених трисомій систематизовані в синдроми лише T8, T9, T22.



Рис. 1. Аналіз поширеності діагностованих рідкісних трисомій на терміні 11–26 тижнів ($n=37$)

Таблиця 2

Частка різних хромосом в структурі аутосомних трисомій на різних етапах внутрішньоутробного розвитку

| Хромосомна патологія | Завмерлі вагітності Доємбріональна стадія (до 5 тиж.) | | Завмерлі вагітності 5–11 тиж. | | Пренатальна діагностика 11–14 тиж. | | Пренатальна діагностика 15–22 тиж. | | Пренатальна діагностика ≥ 23 | |
|------------------------|---|------------|-------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|-----------------------------------|------------|
| | Кількість випадків | % | Кількість випадків | % | Кількість випадків | % | Кількість випадків | % | Кількість випадків | % |
| Усі аутосомні трисомії | 126 | 100 % | 327 | 100 % | 232 | 100 % | 419 | 100 % | 90 | 100 % |
| Трисомія +1 | 1 | 0,8±0,8 % | 1 | 0,3±0,3 % | | | | | | |
| Трисомія +2 | 5 | 4±1,8 % | 6 | 1,8±0,7 % | | | | | | |
| Трисомія +3 | 4 | 3,2±1,6 % | 4 | 1,2±0,6 % | | | | | | |
| Трисомія +4 | 2 | 1,6±1,1 % | 10 | 3,1±0,95 % | | | | | | |
| Трисомія +5 | 3 | 2,4±1,4 % | 7 | 2,1±0,8 % | | | | | | |
| Трисомія +6 | 1 | 0,8±0,8 % | 2 | 0,6±0,4 % | | | | | | |
| Трисомія +7 | 1 | 0,8±0,8 % | 5 | 1,5±0,7 % | | | | | | |
| Трисомія +8 | 4 | 3,2±1,6 % | 11 | 3,4±1 % | 1 | 0,4±0,4 % | 1 | 0,2±0,2 % | | |
| Трисомія +9 | 4 | 3,2±1,6 % | 6 | 1,8±0,7 % | 1 | 0,4±0,4 % | 2 | 0,5±0,3 % | 2 | 2,2±0,7 % |
| Трисомія +10 | 6 | 4,8±1,9 % | 9 | 2,8±0,9 % | | | | | | |
| Трисомія +11 | 2 | 1,6±1,1 % | 5 | 1,5±0,7 % | 1 | 0,4±0,4 % | | | | |
| Трисомія +12 | 5 | 4±1,8 % | 8 | 2,4±0,9 % | | | | | | |
| Трисомія +13 | 4 | 3,2±1,6 % | 16 | 4,9±1,2 % | 19 | 8,2±1,8 % | 23 | 5,5±1,1 % | 5 | 5,6±1,1 % |
| Трисомія +14 | 2 | 1,6±1,1 % | 23 | 7,0±1,4 % | 1 | 0,4±0,4 % | 1 | 0,2±0,2 % | | |
| Трисомія +15 | 5 | 4±1,8 % | 33 | 10,1±1,7 % | 3 | 1,3±0,7 % | 1 | 0,2±0,2 % | 1 | 1,1±0,5 % |
| Трисомія +16 | 53 | 42,1±4,3 % | 105 | 32,1±2,6 % | 1 | 0,4±0,4 % | 1 | 0,2±0,2 % | | |
| Трисомія +17 | 1 | 0,8±0,8 % | 5 | 1,5±0,7 % | 1 | 0,4±0,4 % | 3 | 0,7±0,4 % | | |
| Трисомія +18 | 2 | 1,6±1,1 % | 8 | 2,4±0,9 % | 51 | 22±2,7 % | 76 | 18,1±1,9 % | 22 | 24,4±2,1 % |
| Трисомія +19 | 1 | 0,8±0,8 % | | | | | 1 | 0,2±0,2 % | | |
| Трисомія +20 | 8 | 6,3±2,2 % | 8 | 2,4±0,9 % | | | 1 | 0,2±0,2 % | 1 | 1,1±0,5 % |
| Трисомія +21 | 2 | 1,6±1,1 % | 14 | 4,3±1,1 % | 146 | 62,9±3,2 % | 304 | 72,6±2,2 % | 57 | 63,3±2,4 % |
| Трисомія +22 | 10 | 7,9±2,4 % | 41 | 12,5±1,8 % | 7 | 3,0±1,1 % | 5 | 1,2±0,5 % | 2 | 2,2±0,7 % |

Відмічено, що питома вага Т2, Т4, Т6, Т7, Т9, Т10, Т12 на 4,95 % більша на доємбріональній стадії в порівнянні з ембріональним періодом (19,01 % проти 14,1 % відповідно). При цьому ембріони з Т14, Т15, Т17, Т22 частіше продовжували свій розвиток і понад 5 тижнів після запліднення. Слід відзначити достовірну відмінність зустрічаємості трисомій 14 та 15: 0,18 % при анембріонії проти 2,03 % за наявності ембріону ($p=0,014$) для хромосоми 14 та 1,04 % проти 2,91 % ($p=0,07$) відповідно для хромосоми 15.

В ході нашого багаторічного дослідження було виявлено по 2 випадки раритетної регулярної трисомії 1 та 19. Трисомія 1 була виявлена лише в матеріалі завмерлих вагітностей: в одному випадку розвиток вагітності зупинився на доємбріональній стадії (до 5 тиж.), в іншому на ембріональній (7 тиж.) (рис. 2). Т19 також виявлена в матеріалі завмерлої вагітності (гестаційний термін 11 тиж., анембріонія I типу, морфологія ворсин хоріону відповідала 8–9 тижням,

каріотип 47,XX,+19) та при проведенні плацентоцентезу (вагітність 20 тиж., результат УЗД: аненцефалія, гіпоплазія плаценти: 47,XX,+19).

Серед інших рідкісних трисомій окремої уваги заслуговує трисомія за 17 хромосомою. З 10 випадків регулярної Т17 6 було серед завмерлих вагітностей, а решта виявлена при пренатальній діагностиці з 11 до 22 тижнів (рис. 3).

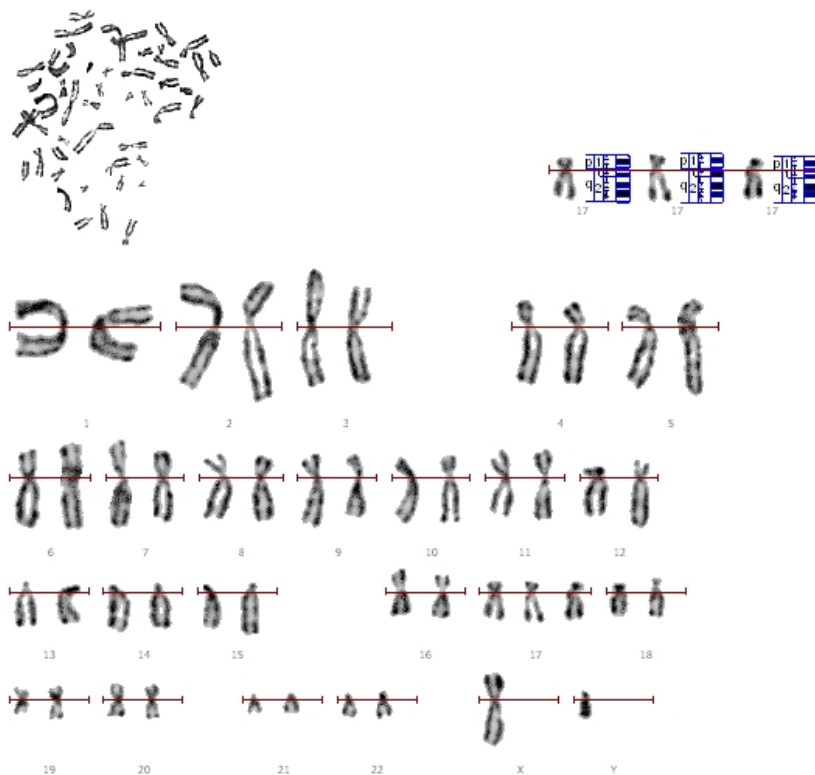
Представляємо симптомокомплекс аномалій розвитку плода, що спостерігався нами, в чотирьох випадках повної Т17 у I та II триместрах вагітності: брахіцефалія (1), голова у формі «лимону» (1), екзенцефалія (1), гідроцефалія (1), гіпоплазія мозочка (1), дизморфії обличчя (2), атривентрикулярний канал серця (1), омфалоцеле (3), вкорочення та деформація хребта (1), аплазія променевої кістки (1), аплазія маломілкової кістки (1), флексорна деформація кисті (3), кіста пуповини (1); (в дужках зазначено кількість плодів з відповідною ознакою) (рис. 4).



Исследуемый материал

Кариотип:
47,XX,+17

Рис. 2. Кариограма продукту концепції замерлої вагітності 6–7 тиж., (гестаційний термін 10–11 тиж.); (збільшення 10×100; програмне забезпечення «Відео-тест Каріо 3.1»)



Кариотип:
47,XY,+17

Рис. 3. Кариограма плоду (11 тиж. вагітності) в матеріалі біоптату хоріону: 47,XY+17 (збільшення 10X100; програмне забезпечення «Відео-тест Каріо 3.1»)



Рис. 4. Фенотип абортуса (20 тиж.) з повною трисомією 47, XY+17

На основі отриманих результатів вимальовуються п'ять умовних груп аутосомних трисомій з різним ступенем летальності під час внутрішньоутробного розвитку (табл. 3).

Таблиця 3
Групи аутосомних трисомій з різним ступенем летальності під час внутрішньоутробного розвитку

| Рівень летальності | Хромосоми | Популяційна частота, % | Летальність, % |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------------|----------------|
| Летальні | 1; 2; 3; 5; 6; 7; 14; 19 | 0,01–0,22 %; | 100 % |
| Сублетальні | 15; 16; 22 | 0,58–2 % | 57–81 % |
| З високим рівнем летальності | 4; 8; 9; 20 | 0,15–0,28 % | 60–65 % |
| З середнім рівнем летальності | 10; 11; 12; 13; 17 | 0,19–0,43 % | 33–49 % |
| З низьким рівнем летальності | 18; 21 | 0,25–0,56 % | 27–30 % |

Таким чином, на основі отриманих даних вдалося встановити частку можливих хибнонегативних результатів по виявленню аутосомних трисомій в разі застосування селективних методів діагностики хромосомних аномалій, що охоплюють такі трисомії як T13, T18, T21, T9, T22 (табл. 4).

Таблиця 4
Частка рідкісних трисомій (1–8, 10–12, 14, 15, 17, 19, 20) на різних етапах внутрішньоутробного розвитку

| Завмерлі вагітності Доембріональна стадія (до 5 тиж) | Завмерлі вагітності 5–11 тиж | Пренатальна діагностика 11–14 тиж | Пренатальна діагностика 15–22 тиж | Пренатальна діагностика ≥23 |
|--|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| 40,4 % | 41,9 % | 3,0 % | 1,7 % | 2,2 % |

Так, в першому триместрі частка рідкісних трисомій всередньому складає 41, 13 %; серед пренатально діагностованих плодів 11–14 тижнів – 3,0 %, 15–22 тиж. – 1,7 %, після 23 тижнів – 2,2 %. Тобто частка рідкісних трисомій при проведенні пренатальної діагностики всередньому може складати 2,3 %.

Однак згідно отриманих нами результатів серед 870 каріотипованих новонароджених з підозрою на ХА, окрім розповсюджених аутомних трисомій Т21 (n=444) та Т18 (n=8) (97 % та 1,8 % від всіх повних трисомій відповідно), не враховуючі часткові трисомії, гономні анеуплоїдії та інші структурні перебудови хромосом, зустрічалася лише трисомія по 22 хромосомі (3 випадки повної Т22, що склало 0,65 % від всіх трисомій, та 2 випадки мозаїчної трисомії 22 хромосоми).

Слід зазначити, що в Україні згідно законодавства легітимний термін переривання вагітності за медичними показами (в тому числі в зв'язку з летальними вродженими вадами розвитку та хромосомними аномаліями), обмежена 22 тижнями гестації; відповідно після 23 тижнів усі вагітності пролонгуються. Таким чином, сукупна частка рідкісних трисомій після 23 тижнів вагітності та серед новонароджених в нашому дослідженні склала 2,2 %.

5. Обговорення результатів дослідження

До теперішнього часу вважалось, що трисомії 1 і 19 не сумісні з постімплантаційним розвитком [9].

Виник такий постулат на основі єдиної публікації [20], де описана трисомія 1 у восьми клітинного ембріона, отриманого в результаті IVF технології. Не дивлячись на те, що з 70-х років інтенсивно велось дослідження каріотипу раних спонтанних абортів, траплялися лише мозаїчні форми.

Лише через 10 років, з'явилися три коротких повідомлення про знахідку повної трисомії 1 в хоріальних ворсинах завмерлої вагітності на термінах 6–9 тижнів [21–23]. При цьому публікації про виявлення повної трисомії 19 відсутні.

З огляду на виявлені випадки трисомій 1 і 19, з впевненістю можна говорити, що не презиготична летальність є причиною рідкої зустрічаємості трисомій 1 і 19, а їх слабка схильність до мейотичного нерозходження, можливо за рахунок більш надійного функціонування кінетохорів, ніж у хромосом Х та 16.

Яскраво вираженою є системність вад при повній регулярній Т17 і безсумнівно може претендувати на окремий синдром з характерним фенотипом. Раніше в літературі було описано фенотип лише в ви-

падках мозаїчної трисомії 17 у новонароджених, при цьому деякі аномалії у таких дітей співпадають з вадами, описаними при повній регулярній Т17.

Повна Т2 описана лише у спонтанних абортів. В літературі описані випадки пренатальної діагностики і народжених живими дітей з мозаїчною формою Т2 [11] в нашому дослідженні також не було випадків пренатально діагностовано трисомії 2-ї хромосоми.

Одним із можливих пояснень більшої виживаємості трисомій по 14, 15 і 22 хромосомам є різна кількість генів, що несе в собі кожна з хромосом. Так, хромосоми 1–12 вміщують в собі по 2500–1400 генів, тоді як Т14, 15 та 22 – по 1200–800 генів. Тобто можливо провести кореляцію між внеском кожної хромосоми в геном клітини та її летальністю: чим менше генів вміщує хромосома, тим вірогідніше, що збільшення генетичного матеріалу при трисомії буде менш критичним і вагітність буде пролонгована. Однак, крім цього необхідно ще враховувати і якісні властивості генів кожної хромосоми, а також можливо і інші (наприклад, епігенетичні) механізми.

Ми порівняли результати нашого дослідження з даними популяційного реєстру EUROCAT (16 баз даних з 11 країн Європи за 2000–2006 роки) [24], в якому було зареєстровано 10323 випадків різноманітних хромосомних аномалій у плода (з 20 тижнів, включаючи пренатальну діагностику, мертвородження) та серед новонароджених, з яких 7393 (71 %) склали усі повні аутомні трисомії. Частка рідкісних трисомій зазначена як 0,8 % (58/7393), а саме Т22 – 21 %, Т9 та Т16 по 11 %, 1–2 % Т1,4,5,7,12. Всі вони були летальні, виявлені при пренатальній діагностиці або у випадках антенатальної загибелі плоду з 20 тижнів. Для коректної оцінки враховувалися всі зареєстровані випадки рідкісних трисомій після 20 тижнів вагітності, включаючи новонароджених: всього 20 випадків (Т22 – 35 %, Т9 – 20 %, Т15 – 10 %, і по 5 % Т8, 16, 17, 20).

Можна припустити, що частка хибнонегативних результатів при виявленні аутомних трисомій з застосуванням селективних комерційних тест-систем для швидкого каріотипування, що охоплюють лише Т13, Т18, Т21, Т16, Т9 та Т22, в групі завмерлих вагітностей може складати 41 %, а при проведенні пренатальної діагностики в терміні з 1 до 23 тижнів гестації – 2,3 %.

З огляду на вищевикладене, окрім експрес методів каріотипування (QF-PCR, FISH,) за окремими хромосомами (13, 18, 21, X, Y або 9, 13, 16, 18, 21, 22, X, Y), необхідно все ж використовувати «золотий стандарт» GTG – фарбування як при проведенні пренатальних цитогенетичних досліджень, так і при завмерлих вагітностях. Що стосується застосування експрес методів каріотипування як окремого, так і послідовного/паралельного з GTG,

то це необхідно вирішувати індивідуально в кожному випадку з урахуванням клінічної доцільності та фінансових можливостей.

7. Висновки

1. Частка T21,18,13 на доємбріональному етапі складає загалом лише 6,33 %, тоді як «рідкісні» трисомії відповідно 93,7 %.

2. На ранньому та середньому фетальному періодах відмічено присутність лише T8, 9, 11, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 22 з середньою часткою 5,8 %.

3. Після 23 тижнів гестації і до кінця вагітності спектр рідкісних аутосомних трисомій звужується до T9, 15, 20, 22 (від 1,1–2,2 % в загальній структурі трисомій), загалом 6,7 %, а з врахуванням новонароджених – 2,2 %.

Література

1. Boue, J. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions [Text] / J. Boue, A. Boue, P. Lazar // *Teratology*. – 1975. – Vol. 12, Issue 1. – P. 11–26. doi: 10.1002/tera.1420120103
2. Kline, J. Epidemiology of Chromosomal Anomalies in Spontaneous Abortion: Prevalence, Manifestation and Determinants [Text] / J. Kline, Z. Stein // *Spontaneous and Recurrent Abortion*. – Chicago: Oxford Blackwell Scientific, 1987. – P. 29–50.
3. Menasha, J. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: New insights from a 12-year study [Text] / J. Menasha, B. Levy, K. Hirschhorn, N. B. Kardon // *Genetics in Medicine*. – 2005. – Vol. 7, Issue 4. – P. 251–263. doi: 10.1097/01.gim.0000160075.96707.04
4. Hassold, T. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions [Text] / T. Hassold, N. Chen, J. Funkhouser, T. Jooss, B. Manuel, J. Matsuura et. al. // *Annals of Human Genetics*. – 1980. – Vol. 44, Issue 2. – P. 151–164. doi: 10.1111/j.1469-1809.1980.tb00955.x
5. Carr, D. H. Chromosome studies in spontaneous abortions [Text] / D. H. Carr // *J. Obstet. Gynecol.* – 1965. – Vol. 26. – P. 308–326.
6. Веропотвелян, М. П. Визначення первинної популяційної частоти хромосомної патології і ранньої ембріональної летальності в Україні [Текст] / М. П. Веропотвелян, Л. О. Кодунов, П. М. Веропотвелян, Д. О. Нестерчук, П. С. Горук, В. М. Костинець // *Здоров'я жінки*. – 2012. – № 9. – С. 108–114.
7. Makino, K. Anatomic and chromosomal anomalies in spontaneous abortion [Text] / K. Mikamo // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1970. – Vol. 106, Issue 2. – P. 243–254. doi: 10.1016/0002-9378(70)90269-3
8. Boue, J. G. Les aberrations chromosomiques dans les avortements spontanés humains [Text] / J. G. Boue // *Press Med.* – 1970. – Vol. 78, Issue 14. – P. 635–641.
9. Jacobs, P. A. The Origin of Numerical Chromosome Abnormalities [Text] / P. A. Jacobs, T. J. Hassold // *Advances in Genetics*. – 1995. – P. 101–133. doi: 10.1016/s0065-2660(08)60332-6
10. Papp, Z. *Obstetric Genetics* [Text] / Z. Papp. – Budapest: Academia Kiado, 1990. – 627 p.
11. Баранов, В. С. Цитогенетика эмбрионального развития человека [Текст] / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова. – СПб.: Издательство Н-Л, 2006. – 640 с.
12. Zimmermann, B. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci [Text] / B. Zimmermann, M. Hill, G. Gemelos, Z. Demko, M. Banjevic, J. Baner et. al. // *Prenatal Diagnosis*. – 2012. – Vol. 32, Issue 13. – P. 1233–1241. doi: 10.1002/pd.3993
13. Nicolaides, K. H. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y [Text] / K. H. Nicolaides, A. Syngelaki, M. Gil, V. Atanasova, D. Markova // *Prenatal Diagnosis*. – 2013. – Vol. 33, Issue 6. – P. 575–579. doi: 10.1002/pd.4103
14. Jackson, J. Nuchal translucency measurement plus non-invasive prenatal testing to screen for aneuploidy in a community-based average-risk population [Text] / J. Jackson, B. Hamar, E. Lazar, K. Lim, D. Rodriguez, K. Stock et. al. // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Vol. 44, Issue 4. – P. 491–491. doi: 10.1002/uog.13424
15. Evangelidou, P. Implementation of High Resolution Whole Genome Array CGH in the Prenatal Clinical Setting: Advantages, Challenges, and Review of the Literature [Text] / P. Evangelidou, A. Alexandrou, M. Moutafi, M. Ioannides, P. Antoniou, G. Koumbaris et. al. // *BioMed Research International*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–14. doi: 10.1155/2013/346762
16. Boon, E. M. J. Benefits and limitation of whole genome versus targeted approaches for non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies [Text] / E. M. J. Boon, B. H. W. Faas // *Prenatal Diagnosis*. – 2013. – Vol. 33, Issue 6. – P. 563–568. doi: 10.1002/pd.4111
17. Prenatal screening and diagnosis of chromosomal and genetic conditions in the fetus in pregnancy [Text]. – The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016. – 37 p.
18. Пат. № 77426 UA. Спосіб визначення каріотипу плоду при спонтанних абортах та мертворожденні. МПК: А61В 5/00, G01N 33/00 [Текст] / Веропотвелян М. П., Нестерчук Д. О., Кодунов Л. О. – № u201210129; заявл. 23.08.2012; опубл. 11.02.2013, Бюл. № 3.
19. Гулеюк, Н. Л. Методи культивування амніоцитів [Текст]: метод. рек. / Н. Л. Гулеюк, Д. В. Заставна, О. З. Гнатейко, Г. М. Безкорвайна. – Київ, 2005. – 18 с.
20. Watt, J. L. Trisomy 1 in an eight cell human pre-embryo [Text] / J. L. Watt, A. A. Templeton, I. Messinis, L. Bell, P. Cunningham, R. O. Duncan // *Journal of Medical Genetics*. – 1987. – Vol. 24, Issue 1. – P. 60–64. doi: 10.1136/jmg.24.1.60
21. Hanna, J. S. Trisomy 1 in a clinically recognized pregnancy [Text] / J. S. Hanna, P. Shires, G. Matile // *American Journal of Medical Genetics*. – 1997. – Vol. 68, Issue 1. – P. 98–98. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970110)68:1<98::aid-ajmg20>3.3.co;2-i

22. Dunn, T. M. Trisomy 1 in a clinically recognized IVF pregnancy [Text] / T. M. Dunn, L. Grunfeld, N. B. Kardon // American Journal of Medical Genetics. – 2001. – Vol. 99, Issue 2. – P. 152–153. doi: 10.1002/1096-8628(2000)9999:999<00::aid-ajmg1130>3.0.co;2-p
23. Banzai, M. Trisomy 1 in a case of a missed abortion [Text] / M. Banzai, S. Sato, H. Matsuda, H. Kanasugi // Journal of Human Genetics. – 2004. – Vol. 49, Issue 7. doi: 10.1007/s10038-004-0164-1
24. Wellesley, D. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe [Text] / D. Wellesley, H. Dolk, P. A. Boyd, R. Greenlees, M. Haeusler, V. Nelen et. al. // European Journal of Human Genetics. – 2012. – Vol. 20, Issue 5. – P. 521–526. doi: 10.1038/ejhg.2011.246

Дата надходження рукопису 23.01.2017

Веропотвелян Микола Петрович, кандидат медичних наук, Заслужений лікар України, головний лікар, ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики», пл. Визволення, 3А, м. Кривий Ріг, Україна, 50000
E-mail: veronick110@gmail.com

Нестерчук Дарія Олександрівна, завідувач лабораторією, лікар-лаборант-генетик, ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики», пл. Визволення, 3А, м. Кривий Ріг, Україна, 50000
E-mail: genetika@ukrpost.ua