

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

---

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ, ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

*Учебное пособие*

Екатеринбург  
2022

УДК 618.3:575.1

Учебное пособие: Генетические аспекты невынашивания беременности. В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцева, Н.М. Миляева, И.В. Лаврентьева. – Екатеринбург, 2022. – 104 с.

ISBN 978-5-89895-985-2

Учебное пособие подготовлено в соответствии с типовой программой дисциплины «Акушерство и гинекология»; на основании рабочей программы (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2019), в соответствии с требованиями ФГОС ВПО по специальности 31.08.01 – «Ординатура» для изучения дисциплины «Акушерство и гинекология».

В учебном пособии изложена основополагающая концепция потери беременности – наличие геномных мутаций, грубых нарушений хромосомного аппарата у эмбриона независимо от того, носит ли эта патология спорадический или привычный характер. Конкретно разобраны аномалии кариотипа супругов в генезе невынашивания беременности. Представлены современные методы диагностики хромосомной аномалии. Приведена иллюстрация клинических примеров. Пособие оснащено тестовыми заданиями и ситуационными задачами с эталонами ответов.

Учебное пособие предназначено для врачей акушеров-гинекологов, ординаторов, студентов. Рекомендуются для обучения на циклах повышения квалификации врачей по теме невынашивание беременности.

Библиография 47 источников, иллюстраций: 5 таблиц, 18 рисунков.

**Рецензент:** Севостьянова О.Ю., главный специалист отдела организации медицинской помощи матерям и детям МЗ СО, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Утверждено и рекомендовано в печать Ученым Советом ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России протокол № 6 от 30.04.2021 г.

ISBN 978-5-89895-985-2

© ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России  
В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцева,  
Н.М. Миляева, И.В. Лаврентьева, 2022 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

---

Список используемых сокращений.....	4
Введение. Генетические причины невынашивания беременности.....	5
Нормальный и патологический кариотип.....	8
Аномалии кариотипа супругов в генезе невынашивания беременности.....	15
Сбалансированные структурные перестройки хромосом.....	17
Методы диагностики хромосомной патологии.....	32
Алгоритм обследования пациентки при неразвивающейся беременности.....	60
Возможности визуализации эмбриона при неразвивающейся беременности.....	66
Роль генотипа плода в развитии осложнений беременности.....	69
Генетическая предрасположенность к неразвивающейся беременности.....	75
Заключение.....	82
Тестовые задания.....	83
Тестовые клинические ситуационные задачи.....	93
Рекомендуемая литература.....	95

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

---

CGH – comparative genome hybridisation

CNV – Copy number variation

FISH – диагностика – fluorescence in situ hybridization  
(флуоресцентная гибридизация in situ)

SNP-матрица – Single Nucleotide Polimorphism – однонуклеотидный полиморфизм

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

МВР – множественные врожденные пороки развития

ПГД эмбриона – преимплантационный тест эмбриона

ПГТ – предимплантационное генетическое тестирование

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

# **ВВЕДЕНИЕ**

## **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

---

Одним из важных и не до конца осознанных последствий развития человеческой цивилизации последних десятилетий стало устранение факторов естественного отбора, регулирующих демографические процессы и обеспечивающих защиту человечества, как биологического вида, от вырождения, вследствие накопления опасных генетических изменений. В частности, появление антибиотиков и широкое распространение вакцинации от наиболее значимых инфекций привело к выживанию пациентов, имеющих генетически детерминированные дефекты иммунитета, которые в дальнейшем передаются по наследству. Современные перинатальные технологии дают высокие шансы на выживание недоношенным детям, которые ранее были обречены на гибель вследствие наличия у них разнообразных генетических девиаций. Сохраняя репродуктивный потенциал эти дети, имеющиеся у них генетические изменения, будут передавать следующим поколениям, неизбежно увеличивая накопление патологического генетического материала. Вспомогательные репродуктивные технологии позволяют преодолеть бесплодие в браке супружеским парам, имеющим те или иные генетические дефекты, ассоциированные со снижением фертильности или даже её отсутствием. Появившиеся в результате этих усилий дети с большой долей вероятности будут иметь те же, а возможно и более

тяжелые, генетические проблемы. Данные примеры можно было бы продолжать.

В связи с вышеизложенным не будет преувеличением заявить, что, по сути, последним рубежом защиты человеческой популяции от вырождения, вследствие накопления генетически обусловленной патологии остается невынашивание беременности. Важнейшим последствием элиминации генетически неполноценной беременности в ранние сроки является не только предотвращение дальнейшей передачи в последующих поколениях опасного генетического материала, но и затруднение реализации репродуктивной функции супружеской паре, имеющей геномные дефекты. Иными словами, невынашивание беременности может рассматриваться, как продолжение естественного отбора на этапе внутриутробного развития. С этой точки зрения прерывание беременности в ранние сроки – это, безусловно, благоприятный процесс, защищающий человечество от генетически обусловленного вырождения. С другой стороны, прерывание беременности в ранние сроки – это важная социально значимая патология, приводящая к потере желанной беременности, формированию бесплодного брака при привычном невынашивании. Кроме этого, генетические факторы, хотя и ведущая, но далеко единственная причина невынашивания беременности. В связи этим, в последние годы сформировалась этиопатогенетическая концепция о двойственной природе невынашивания беременности: с одной стороны, это патология, требующая терапевтических воздействий, направленных на её сохранение, но с другой стороны, это благоприятный процесс элиминации генетически неполноценных

беременностей, подразумевающий отказ от её сохранения. Учитывая то, что сохраняющая терапия при угрозе выкидыша, как правило, назначается эмпирически, научный поиск во всем мире сконцентрирован на выяснении её целесообразности и разработке методов, не препятствующих генетическому «отсеву».

Невынашивание беременности в ранние сроки является самым частым осложнением гестации [16, 19-20, 30-31, 47]. Частота ранних потерь беременности по мнению ведущих мировых экспертов достигает 31% [40], но с учётом только клинически подтвержденных беременностей она ниже и составляет около 18-20%.

Исследования последних 50 лет иллюстрируют существенную роль хромосомных aberrаций у эмбриона и плода в генезе невынашивания беременности. Доля хромосомных аномалий при невынашивании в первом триместре составляет 50-65%.

## НОРМАЛЬНЫЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ КАРИОТИП

---

Общее количество хромосом у человека – 46. Этот факт был установлен еще в середине 20 века (1956 год) двумя независимыми парами исследователей (Tjio и Levan, Ford и Hamerton). Нормальный кариотип подразумевает неизменное число хромосом – 46 (22 пары не половых хромосом и 2 половые хромосомы), нормальную структуру каждой хромосомы и разнородительское происхождение двух хромосом из одной пары (одна от матери, одна от отца). Генетический пол определяется набором половых хромосом – женщина имеет две X-хромосомы, а мужчина одну X- и одну Y-хромосому. Половые хромосомы носят название «гоносомы», а все остальные – «аутосомы». Нормальный кариотип (женский и мужской) представлен на рисунке 1.

Для того, чтобы в дальнейшем были понятны используемые термины, кратко остановимся на строении хромосомы (рисунок 2). Часто хромосомы изображают в виде буквы «X», но такой вид хромосомы приобретают только в процессе деления. Когда клетка находится в состоянии покоя, хромосомы в ядре представляют собой длинные нити ДНК, которые наматываются на специальные белки – гистоны, многократно спирализуются и компактизируются. Если изображать хромосомы схематично, то это будет не буква «X», а длинная изогнутая линия. Структура, которая называется «Центромера» делит хромосому на две части – плечи хромосомы.

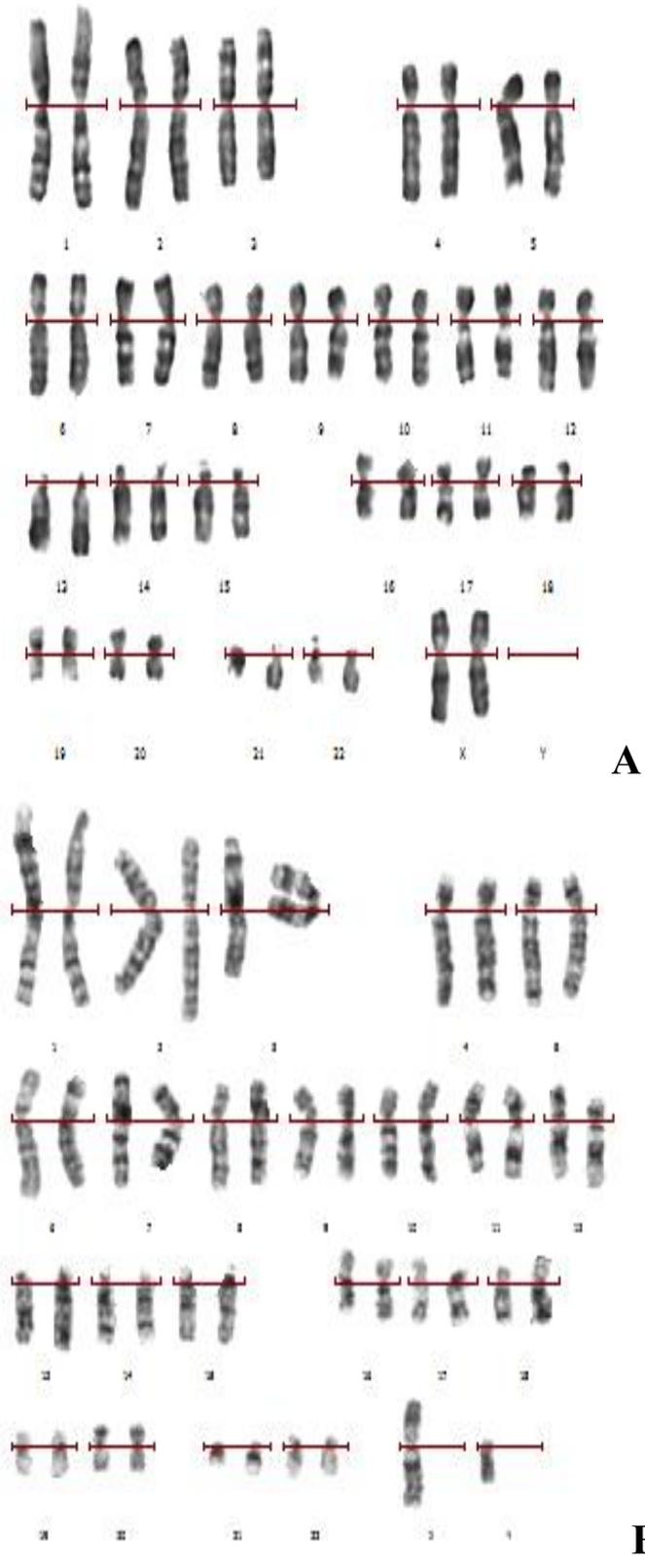
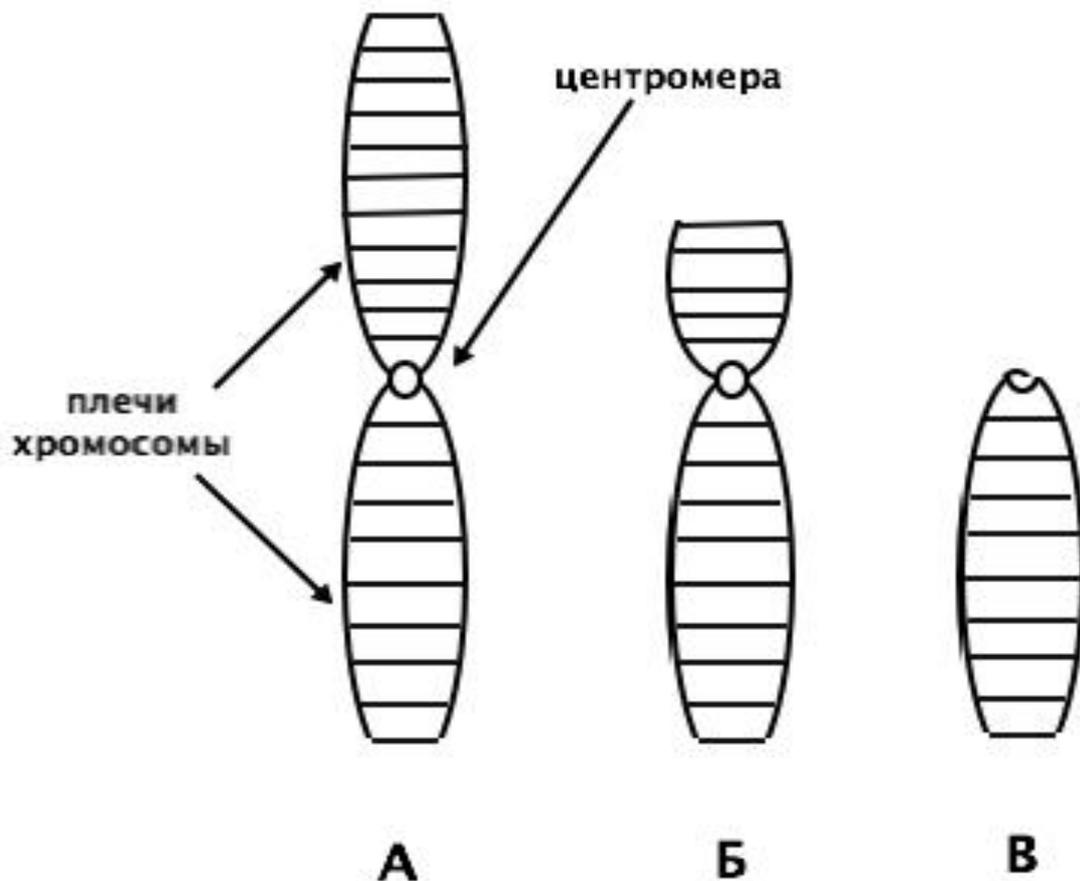


Рис. 1. Нормальный кариотип.

А – женский (46,XX), Б – мужской (46,XY)

Если центромера расположена по середине хромосомы и делит ее на два примерно равных плеча, то такие хромосомы называют «метацентрические». Если центромера делит хромосому на два неравных плеча, одно из которых заметно короче другого, то такая хромосома относится к «субметацентрическим». И, наконец, есть такие хромосомы, у которых практически только одно плечо, центромера расположена близко к краю, это «ацентрические» хромосомы (рис. 2).



- А** – метацентрическая хромосома
- Б** – субметацентрическая хромосома
- В** – ацентрическая хромосома

Рис. 2. Строение хромосомы.

Аномалии кариотипа принято делить на числовые и структурные. Числовые аномалии хромосом (анеуплоидии) – это геномные мутации, так как изменяется общее число хромосом в геноме. Большинство числовых аномалий аутосом являются летальными – при таком хромосомном наборе либо вообще не происходит имплантация зародыша (и в этом случае они клинически не проявляются), либо происходит невынашивание беременности в раннем сроке.

Все моносомии аутосом являются летальными – если одна из неполовых хромосом утеряна, чаще всего происходят предимплантационные потери, даже в абортивном материале при невынашивании беременности такие моносомии встречаются крайне редко. Большинство трисомий хромосом также летальны. Лишь ряд трисомий аутосом - 8, 9, 13, 18, 21, 22, совместимы с живорождением (описано также живорождение при трисомии 14 хромосомы, но буквально несколько случаев в мире). При всех из них наблюдаются особенности фенотипа (множественные стигмы дисэмбриогенеза), пороки развития и выраженная умственная отсталость. Наиболее благоприятный прогноз из них имеет трисомия 21 хромосомы – синдрома Дауна. Безусловно, репродуктивная функция у носителей таких перестроек, доживших до возраста полового созревания, будет нарушена (например, мужчины с синдромом Дауна абсолютно бесплодны, а у женщин как минимум половина гамет будет с лишней 21 хромосомой, что повышает риск бесплодия и невынашивания беременности), но это далеко не основная проблема, нарушающая их качество жизни.

Числовые аномалии половых хромосом имеют гораздо более благоприятный прогноз. Некоторые из них имеют достаточно выраженную клиническую картину (например, синдром Тернера), при других бесплодие может быть единственным симптомом. При структурных перестройках общее количество хромосом остается неизменным, однако имеет место нарушение структуры отдельных хромосом. Структурные аномалии хромосом можно разделить на несбалансированные и сбалансированные. При несбалансированных перестройках – нарушении числа копий (CNV – copy number variation) имеется недостаток (делеция) или избыток (дупликация) генетического материала. Делеции и дупликации достаточно больших размеров (более 5-10 млн. пар нуклеотидов), которые можно выявить при кариотипировании, всегда имеют клиническую картину – стигмы дисэмбриогенеза, умственную отсталость различной степени выраженности и достаточно часто сопровождаются пороками внутренних органов. Более мелкие CNV, которые определяются при молекулярном кариотипировании (хромосомном микроматричном анализе) бывают и клинически не значимы, но их роль при бесплодии и невынашивании не изучена, поэтому рекомендовать супружеским парам, имеющим проблемы с деторождением, проведение ХМА не целесообразно.

Чаще всего цитогенетическими находками при бесплодии и невынашивании беременности являются сбалансированные структурные перестройки. Общее количество генетического материала при этом неизменно, но имеются определенные внутри- и межхромосомные перестройки. К сбалансированным структурным

аномалиям относятся транслокации (реципрокные и робертсоновские) и инсерции. Прогноз для восстановления репродуктивной функции и здоровья будущих детей в значительной степени зависит от вида перестройки, её размера и от того, какие именно хромосомы вовлечены.

Хромосомный микроматричный анализ (молекулярное кариотипирование) и сравнительная геномная гибридизация (СНГ) не выявляют сбалансированных перестроек, поскольку методика исследования построена таким образом, что выявляется избыток или недостаток ДНК в определенных районах хромосом (СNV). Поэтому мы подчеркиваем, что супружеским парам с бесплодием и невынашиванием беременности требуется именно стандартное кариотипирование, применение более дорогостоящих современных методик в данном случае смысла не имеет.

Помимо описанных выше хромосомных аномалий, существует такое явление, как нормальный полиморфизм (гетероморфизм) хромосом. Он заключается в различиях гомологичных хромосом по отдельным сегментам и районам. На хромосоме присутствуют дополнительные структуры (гетерохроматиновый блок, спутник или спутничная нить), которые не содержат кодирующих последовательностей ДНК и поэтому являются клинически не значимыми.

Такие особенности кариотипа могут передаваться от родителей к детям, не оказывая влияния на фенотип. Частота нормального полиморфизма хромосом составляет около 1%. Генетическое консультирование при нормальном полиморфизме хромосом

затруднено. В большинстве руководств говорится, что такие перестройки «являются вариантом нормы, но при бесплодии и невынашивании беременности встречаются чаще». Предполагается, что увеличенные гетерохроматиновые участки являются более тяжелыми и могут нарушать процесс расхождения хромосом в мейозе [10, 17, 26]. Вопрос о влиянии такого генотипа на репродуктивный потенциал остается открытым.

Мы считаем, что если такие перестройки выявляются при нарушении репродуктивной функции, требуется проведение полного обследования для выявления других причин, из-за которых могли возникнуть проблемы с деторождением в супружеской паре. Если имеются более значимые причины, следует, прежде всего, воздействовать на них. В случаях же когда нормальный хромосомный полиморфизм является единственной возможной причиной, которой можно объяснить ненаступление беременности или ее невынашивание, целесообразно рекомендовать ЭКО с проведением ПГД.

Еще один интересный феномен, который может определяться при цитогенетическом исследовании – наличие маркерной хромосомы. Маркерная хромосома – это хромосома, которую невозможно отнести ни к одной паре. Если есть клиника хромосомной патологии у индивидуума с маркерной хромосомой, нужно провести хромосомный микроматричный анализ, либо FISH-диагностику, для определения принадлежности участков маркерной хромосомы. Если же никакой клиники нет, то, скорее всего, маркерная хромосома не содержит никаких кодирующих

последовательностей ДНК. Последствия таких маркерных хромосом для репродукции окончательно не известны, фатального воздействия они, вероятно, не имеют, однако, как и любой избыточный хромосомный материал, с большей долей вероятности могут нарушать расхождения хромосом в мейозе, несколько повышая риск бесплодия и невынашивания беременности.

## **АНОМАЛИИ КАРИОТИПА СУПРУГОВ В ГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

---

Известно, что у пациентов с нарушением репродуктивной функции отмечена повышенная частота числовых и структурных хромосомных перестроек. Грубые нарушения хромосомного аппарата, количественные или структурные, как правило, сопровождаются наличием соматических аномалий (пороков развития), умственной отсталостью, своеобразным внешним видом и другими клиническими проявлениями. Однако при исследовании кариотипа могут быть выявлены хромосомные перестройки, единственным клиническим проявлением которых может быть нарушение репродуктивной функции – бесплодие в супружеской паре или невынашивание беременности. К таким перестройкам относятся реципрокные и робертсоновские транслокации, инсерции, инверсии и др. Ранее сбалансированные структурные перестройки связывали лишь с невынашиванием беременности, однако в последние годы все больше исследователей отмечает их роль и при бесплодии. Иногда у взрослых пациентов впервые могут быть выявлены аномалии в системе половых хромосом. При невынашивании беременности в анамнезе анализ кариотипа рекомендован по назначению врача-генетика. К сожалению, во многих регионах имеется острый дефицит данных специалистов. На наш взгляд нецелесообразно направлять пациентку к генетику просто для того, чтобы он назначил ей анализ на кариотип, более

продуктивной консультация генетика будет, если пациентка придет к нему с результатами. Поэтому необходимо внедрять в практику более широкое назначение кариотипирования при нарушении репродуктивной функции именно акушерами-гинекологами, так как эти специалисты более доступны, и при возникновении проблем с наступлением или вынашиванием беременности, первично пациентки обратятся именно к ним. Для акушеров-гинекологов и репродуктологов также крайне важно понимать роль выявленных перестроек и перспективы восстановления репродуктивной функции у их носителей.

При выявлении хромосомных перестроек у пациенток, страдающих невынашиванием беременности или бесплодием, либо у их супругов, ставится вопрос о проведении ВРТ с ПГД, в некоторых случаях возникает необходимость использования донорских гамет. При беременности таким пациенткам необходима инвазивная пренатальная диагностика. Использование вышеперечисленных методов помогает провести профилактику рождения больных детей с хромосомными аномалиями и множественными пороками развития [4].

## СБАЛАНСИРОВАННЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМОСОМ

---

К сбалансированным перестройкам относятся реципрокные и робертсоновские транслокации, инсерции и инверсии. При носительстве сбалансированных хромосомных перестроек в большинстве случаев отмечается нарушение репродуктивной функции в виде бесплодия или невынашивания беременности, лишь в 5,5-17,8% случаев не отмечается влияние носительства перестроек на реализацию репродуктивной функции. Последствиями носительства сбалансированной перестройки помимо бесплодия и невынашивания беременности может быть рождение ребенка с несбалансированными хромосомными перестройками родительского происхождения, анеуплоидиями хромосом, не включенными в перестройку, а также не хромосомными МВНР [1, 4, 25].

Реципрокная транслокация – это такая перестройка, при которой две хромосомы из разных пар обмениваются участками, либо концевой участок одной хромосомы переставляется на другую. Частота реципрокных транслокаций составляет 1:700-1:1300 [32, 33]. Схематически реципрокная транслокация изображена на рис. 3. Общее количество генетического материала, как уже говорилось выше, остается неизменным, поэтому никаких клинических симптомов у носителя нет, но вот с реализацией репродуктивной функции могут возникнуть проблемы. В норме в мейозе (процессе образования половых клеток) в каждую гамету попадает по одной

хромосоме из каждой пары. При сбалансированной же транслокации возможны различные варианты (см. рис. 3). Есть вероятность, что в гамету попадут две неизменные хромосомы из каждой пары, и по две таких же хромосомы будут получены от второго родителя, в этом случае образуется нормальный зародыш и впоследствии родится совершенно здоровый ребенок. Расчетная вероятность такого исхода составляет  $1/6$  (около 17,7%). При другом, также относительно благоприятном варианте развития событий, в гамету попадут 2 хромосомы, вовлеченные в перестройку, и сформируется плод с аналогичной сбалансированной транслокацией, как у родителя. Такой исход равновероятен с описанным ранее и составляет  $1/6$ . Во всех остальных случаях ( $2/3$  всех гамет) в гаметы попадает одна неизменная хромосома, и одна из хромосом, вовлеченных в транслокацию, при этом материала от одной из хромосом не хватает (то есть имеет место делеция), зато генетический материал от другой хромосомы присутствует в избытке (дупликация), и транслокация становится не сбалансированной. Наиболее вероятны в этом случае предимплантационные потери (которые клинически проявляются бесплодием неясного генеза и точное количество которых определить невозможно), либо выкидыши в ранние сроки и неразвивающиеся беременности. Возможно и рождение живого ребенка, у которого будут пороки развития и умственная отсталость.

Эмпирический риск, на самом деле, намного ниже расчетного, вероятно потому, что у гамет со сбалансированным хромосомным набором больше шансов вступить в оплодотворение. Реальный риск рождения больного ребенка при сбалансированной транслокации

составляет не более 14-18%, причем риск несколько ниже, если носитель перестройки – мужчина. Риск спонтанного аборта при клинически зарегистрированной беременности составляет 29-31%. При этом необходимо помнить, что имеют место предимплантационные потери, которые мы оценить не можем – уровень риска оценивается лишь среди клинически зарегистрированных беременностей.

Для диагностики сбалансированной транслокации методом выбора является цитогенетическое исследование. Однако, транслокации небольших размеров могут быть не выявлены при кариотипировании, а с помощью ХМА сбалансированные перестройки не выявляются. Для их выявления требуется FISH-диагностика. Однако, FISH-диагностика – это таргетный (прицельный) метод исследования, то есть используются зонды на конкретные хромосомы, нужно знать между какими хромосомами мы ищем транслокацию. Поэтому при рождении ребенка с аномалиями развития и подозрением на хромосомную аномалию в супружеской паре требуется провести хромосомный микроматричный анализ этому ребенку, и при определении несбалансированной транслокации (делеции и дупликации), требуется обследовать родителей с помощью FISH-диагностики на наличие транслокации конкретно между теми хромосомами, по которым определены делеция и дупликация (рис. 3).

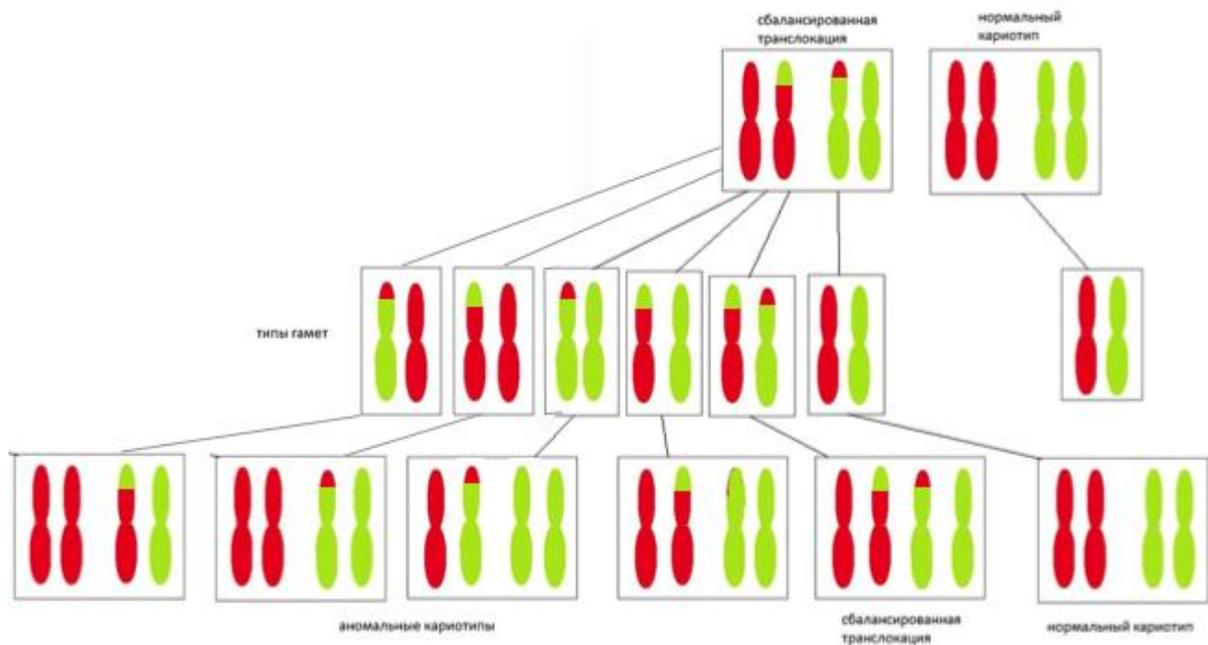


Рис. 3. Формирование гамет при сбалансированной реципрокной транслокации.

Несбалансированные транслокации, в том числе субмикроскопических размеров, могут быть определены с помощью хромосомного микроматричного анализа abortивного материала. В случае обнаружения таких перестроек следует рекомендовать супругам либо кариотипирование (если размер перестроек достаточно крупный), либо FISH-диагностику. При проведении ХМА в заключении всегда указывается размер делеции или дупликации в п.н. (пар нуклеотидов), если он больше 10 000 000 п.н. можно спокойно рекомендовать кариотип, при размерах менее – 5 000 000 п.н. только FISH-диагностику. Определение перестроек в диапазоне 5 - 10 000 000 п.н. зависит от лаборатории и качества анализа.

При выявлении сбалансированной транслокации у одного из супругов следует объяснить им, какие варианты реализации репродуктивного потенциала возможны в этом случае. Первый вариант - это пытаться продолжать попытки забеременеть естественным путем. Это наиболее экономичный вариант, однако, в данном случае невозможно повлиять на исход беременности. Это такая своеобразная лотерея, где шансы на выигрыш достаточно значимые, но и вероятность неудачи очень высока. В случае если наступает спонтанная беременность в супружеской паре, где один из супругов является носителем сбалансированной транслокации, необходима инвазивная пренатальная диагностика. Вторым вариантом – это проведение ЭКО с предимплантационной генетической диагностикой. Этот вариант дает возможность супругам с высокой долей вероятности родить здорового ребенка. В работе Андроновой Н.В., выполненной в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова в 2012-2015 гг. было показано, что применение ПГД у супружеских пар с носительством сбалансированных структурных хромосомных перестроек ассоциируется со снижением риска репродуктивных потерь по сравнению со спонтанной беременностью [1]. Однако данный вариант дорогостоящий, при этом существует риск, что ни один из оплодотворенных эмбрионов не будет иметь нормальный хромосомный набор. Третий вариант – это вспомогательные репродуктивные технологии с использованием донорских гамет. Недостаток этого варианта заключается в том, что носитель транслокации не будет биологическим родителем ребенка. Для

многих супругов это неприемлемо. Врач обязан помочь индивидуально подобрать пациентам оптимальную тактику ведения, но при этом учитывать личное мнение, этические и религиозные принципы супругов.

Чтобы проиллюстрировать, насколько по-разному может влиять на репродукцию носительство сбалансированной транслокации, приведем клинический пример.

*Пациентка И., 30 лет, родословная которой представлена на рисунке 4, обратилась в связи с двумя подряд случаями самопроизвольных выкидышей в малом сроке. Муж пациентки старше ее на 20 лет, имеет двух детей от первого брака, у которых уже есть собственные дети. При стандартном гинекологическом обследовании явных причин невынашивания беременности у И. выявлено не было. Супруги были направлены на цитогенетическое обследование. В результате у И. была обнаружена сбалансированная транслокация между 3 и 17 хромосомами (кариотип 46,XX,t(3:17)(p21;p13), кариотип супруга в норме. Было рекомендовано проведение ЭКО + ПГД. В итоге И. было проведено шесть попыток ЭКО. Дважды вообще не было эмбрионов, пригодных для переноса. В ходе четырех следующих попыток было получено по 1-2 эмбриона со сбалансированным хромосомным набором. ПГД проводилась методом CGH, поэтому неизвестно, была ли у этих эмбрионов сбалансированная транслокация, определялось лишь то, что у них не было делеций и дупликаций, а также числовых аномалий хромосом, в том числе, и не вовлеченных в перестройку. При последней попытке ЭКО у И. удалось получить 14 ооцитов, оплодотворилось 10, для*

ПГД были пригодны 8, из них со сбалансированным хромосомным набором было две. Был произведен перенос этих двух эмбрионов, зарегистрирована клинически одноплодная беременность, завершившаяся рождением здорового ребенка.

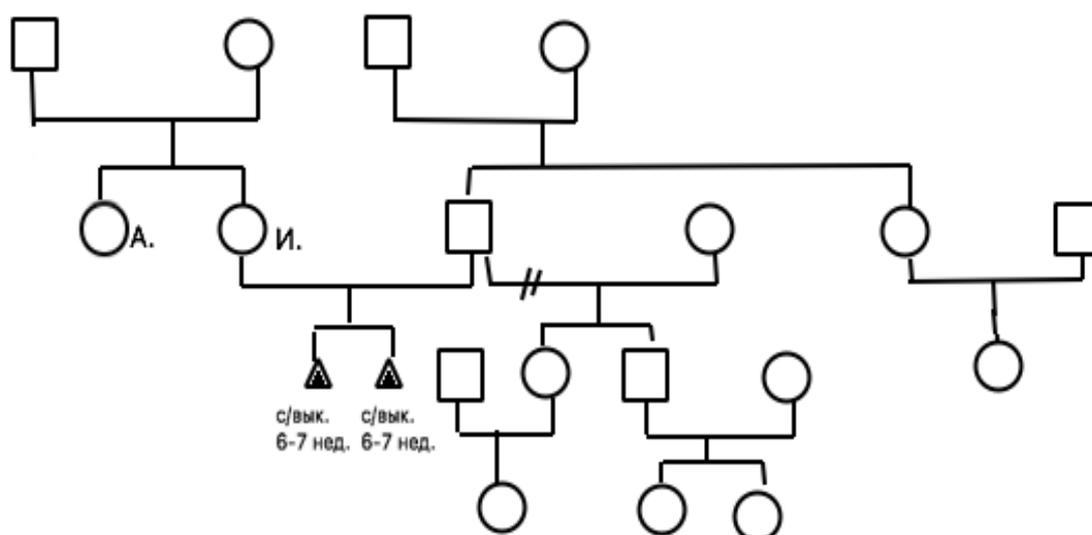


Рис 4. Родословная пациентки И.

Самое интересное в этом случае то, что у И. есть сестра – А., 25 лет, которая пока еще не планировала беременность, но на всякий случай тоже решила проверить кариотип. Оказалось, что кариотип у нее точно такой же, как у И. Следовательно, можно сделать вывод, что обе сестры унаследовали перестройку от кого-то из родителей. При этом их родители имели двух здоровых детей (И. и А.), проблем с наступлением или вынашиванием беременности в супружеской паре не было.

Если в связи со сбалансированной транслокацией проводится ВРТ с ПГД методом FISH-диагностики, необходимо идентифицировать не только аномалии хромосом, вовлеченных в

перестройку, но и основные трисомии, совместимые с живорождением – трисомии 13, 18, 21 хромосомы.

Следующая сбалансированная хромосомная аномалия – это робертсоновская транслокация (рис. 4). Это хромосомная перестройка, при которой две короткие хромосомы сцепляются в одну. В такую перестройку могут вступать акроцентрические хромосомы: 13, 14, 15, 21 и 22.

Формирование гамет при робертсоновской транслокации представлено на рис. 6. Также, как и в случае с реципрокной транслокацией, возможно рождение ребенка с нормальным кариотипом, либо со сбалансированной перестройкой, как у родителя. Но существует высокий риск того, что в гамету попадет неизменная хромосома из одной пары, а вместо хромосомы из другой пары «сдвоенная» хромосома, то есть фактически две хромосомы.

Для примера представим, что в робертсоновскую транслокацию вовлечены 14 и 21 хромосомы. Кариотип такого носителя будет 45,XX,rob(14:21), если это женщина, либо XY, если носитель мужчина. Обращает внимание, что общее количество хромосом записывается как 45, а не 46, потому что 14 и 21 хромосома объединились в одну (см. рис. 3), но которая фактически состоит из двух. В этом случае в мейозе деление хромосом может происходить следующим образом: в одну гамету попадут одна 14 и одна 21 хромосомы, в другую – одна «двойная» хромосома, содержащая 14 и 21. При оплодотворении образуется либо зародыш с нормальным хромосомным набором, либо со сбалансированной транслокацией.

При другом варианте деления в одну гамету пойдет одна 14 хромосома, а вместо 21 хромосомы – «сдвоенная», то есть сразу 14 и 21 хромосома. После оплодотворения у зародыша окажется материал двух 21 и трех 14 хромосом, то есть транслокационная трисомия 14 хромосомы. Такая перестройка с живорождением не совместима, поэтому произойдет предимплантационная потеря, либо прерывание беременности в раннем сроке. В другую же гамету при этом попадает только одна 21 хромосома, а 14 не будет вообще. После оплодотворения у зародыша будет моносомия 14 хромосомы, и он погибнет на раннем этапе развития. При третьем варианте деления в одной гамете окажется 21 хромосома и «сдвоенная» хромосома вместо 14, после оплодотворения у зародыша будет транслокационная трисомия 21 хромосомы. В этом случае беременность может прогрессировать, и в итоге родится ребенок с синдромом Дауна. Другая гамета останется вообще без 21 хромосомы, и зародыша ждет неминуемая гибель.

Как обычно, эмпирический риск отличается от расчетного. При робертсоновской транслокации, в которую вовлечена 21 хромосома, риск рождения ребенка с синдромом Дауна составляет 7-10%, за счет элиминации аномальных гамет или гибели зародыша в раннем сроке беременности. Если в робертсоновскую транслокацию вовлечена 13 хромосома, существует риск рождения ребенка с синдромом Патау, но в данном случае элиминируется еще больше аномальных гамет, чем при синдроме Дауна, и итоговый риск живорождения ребенка с синдромом Патау составляет всего 2-2,5% (рис. 5).

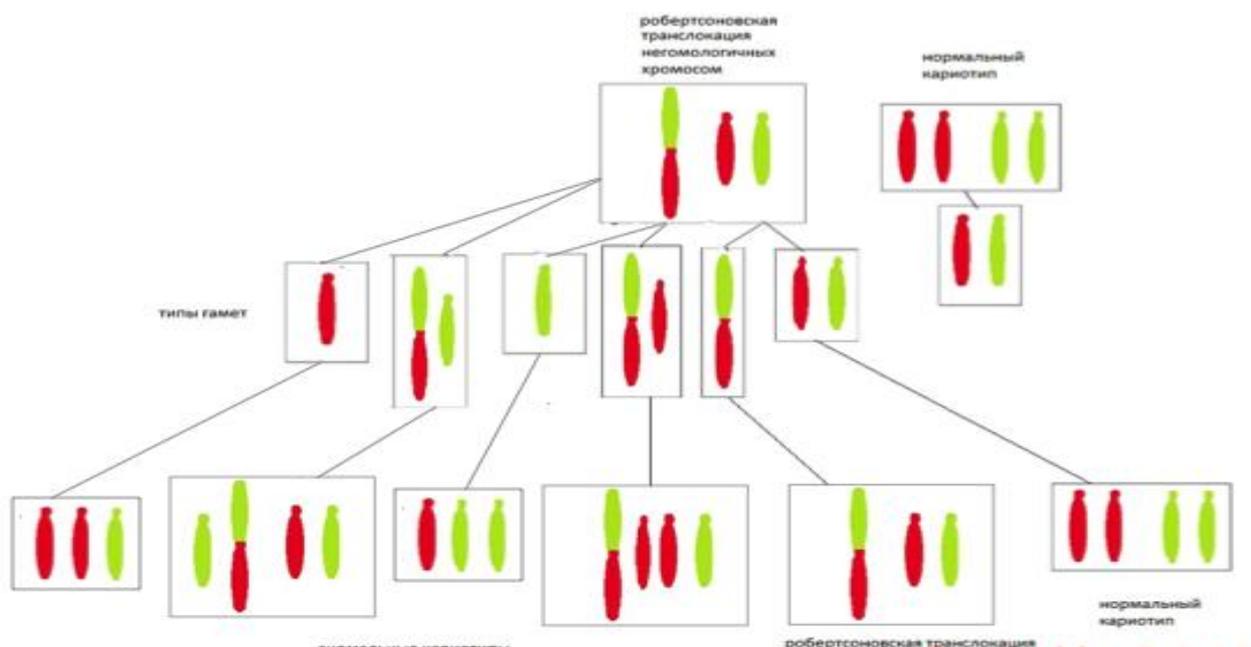


Рис. 5. Формирование гамет при робертсоновской транслокации.

У фертильных пациентов с робертсоновской транслокацией при беременности требуется проведение ультразвукового мониторинга экспертного класса и обязательная инвазивная пренатальная диагностика. Если же в супружеской паре, в которой один из супругов имеет робертсоновскую транслокацию, реализация репродуктивной функции затруднена, и супруги страдают либо бесплодием, либо привычным невынашиванием беременности, то требуется проведение ВРТ с ПГД, либо с использованием донорских гамет. При выборе ВРТ с ПГД следует придерживаться того же принципа, что и при реципрокных транслокациях – обязательно должны быть проанализированы аномалии хромосом, вовлеченных в перестройку и основные трисомии, совместимые с живорождением (это касается FISH-диагностики, при выборе CGH или NGS анализируются вариации числа копий по всем хромосомам).

Наиболее неблагоприятный прогноз будет при робертсоновской транслокации гомологичных хромосом, то есть если «сцепились» две хромосомы из одной пары (две 13, 14, 15, 21 или 22 хромосомы). В этом случае шансов на нормальную беременность нет вообще, так как в гамету попадает либо сразу две сцепленные хромосомы из одной пары, либо ни одной. Например, если происходит робертсоновская транслокация между двумя 21 хромосомами, то зародыш будет иметь либо моносомию, либо трисомию 21 хромосомы. Моносомия 21 хромосомы – это перестройка не совместимая с живорождением, при трисомии 21 хромосомы большинство зародышей элиминируется, но существует риск прогрессирования беременности и рождения ребенка с синдромом Дауна. Также живорождение возможно при робертсоновской транслокации двух 13 или двух 22 хромосом, но это будет ребенок с тяжелой патологией. Трисомии 14 и 15 хромосом с живорождением не совместимы, поэтому все беременности будут самопроизвольно прерываться в очень раннем сроке. На рисунке 6 схематично изображена робертсоновская транслокация гомологичных хромосом и формирование гамет при этой аномалии.

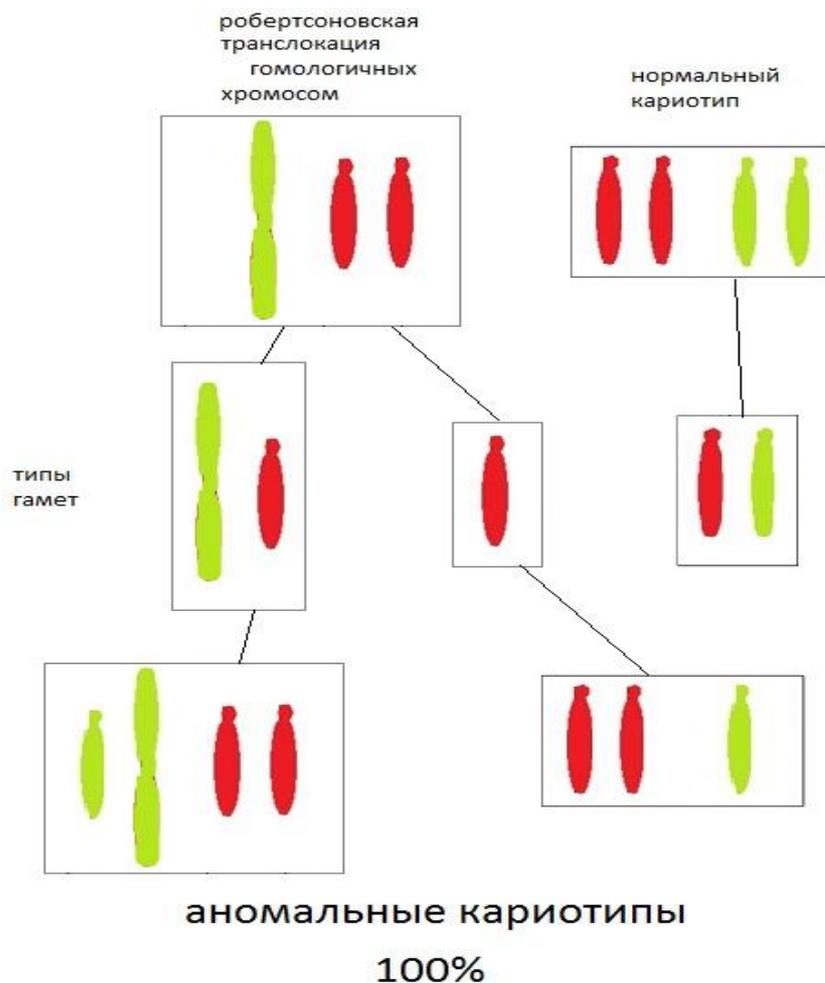


Рис. 6. Формирование гамет при робертсоновской транслокации гомологичных хромосом.

Инсерция – это вид транслокации, при которой кусок из одной хромосомы перестраивается на другую (рисунок 6). Частота инсерция аналогичная реципрокным транслокациям – 1:700-1:1300. В данном случае возможно рождение ребенка с нормальным кариотипом или со сбалансированной перестройкой, но высок риск у потомства наличия делеции или дупликации по той хромосоме, которая передала часть своего генетического материала другой (рис. 7).

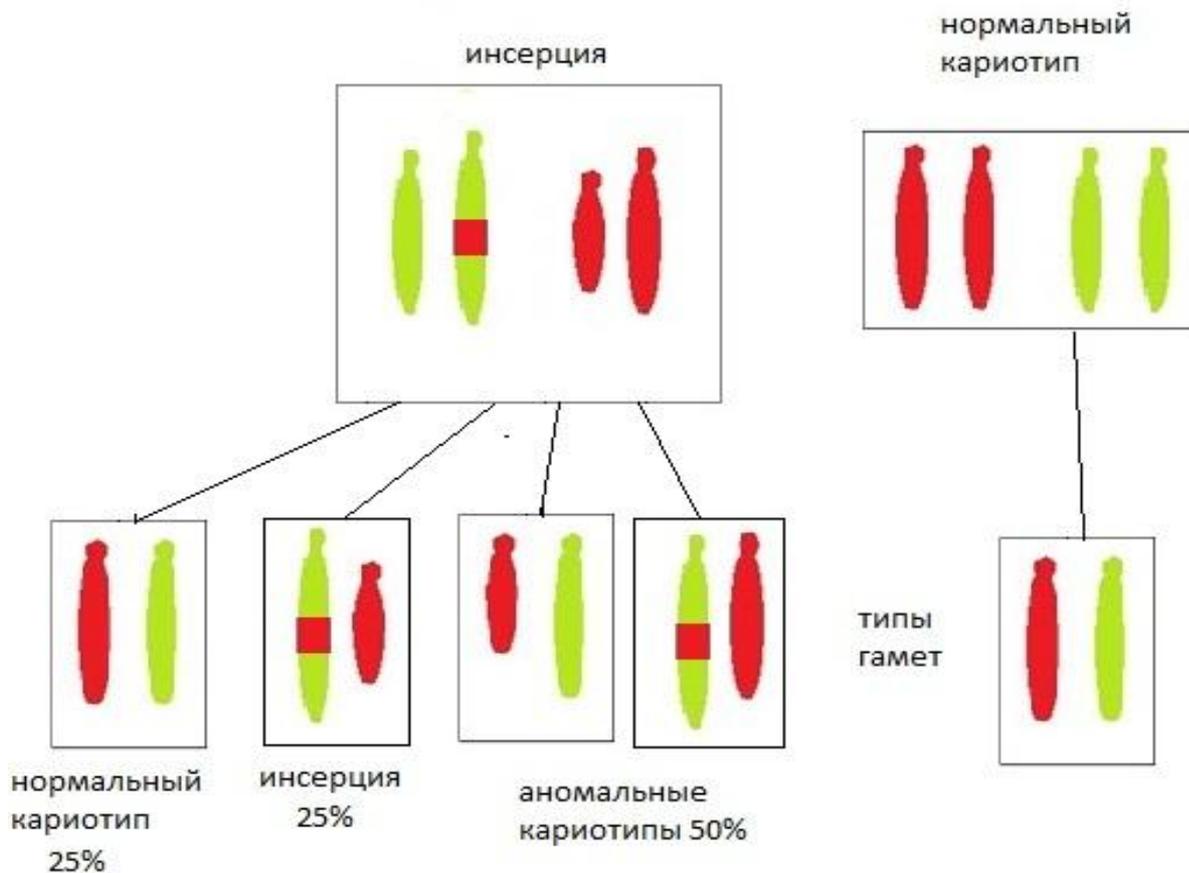


Рис. 7. Формирование гамет при инсерции.

Последняя сбалансированная перестройка – это инверсия. В данном случае в перестройку вовлечена только одна хромосома. Инверсия – это поворот участка хромосомы на 180 градусов. Если брать расчетный риск, то данная перестройка вообще не должна влиять на репродукцию – в гамету попадает либо одна нормальная хромосома из пары, либо – хромосома с инверсией, у которой общее количество генетического материала неизменно. Однако, в реальности, при наличии инверсии, риск рождения больного ребенка составляет около 10%, а риск бесплодия или невынашивания около 13%. Это объясняется тем, что в мейозе происходит такой процесс как кроссинговер – обмен генетическим материалом между

гомологичными хромосомами (две хромосомы из одной пары обмениваются фрагментами, расположенными на одном и том же месте в хромосоме). Если кроссинговер произойдет на инвертированном участке, возможно возникновение в гамете делеции одного и дупликации другого фрагмента. Формально, хромосома будет целая, но каких-то генетических последовательностей будет не хватать, а другие будут представлены в избытке (рис. 8).

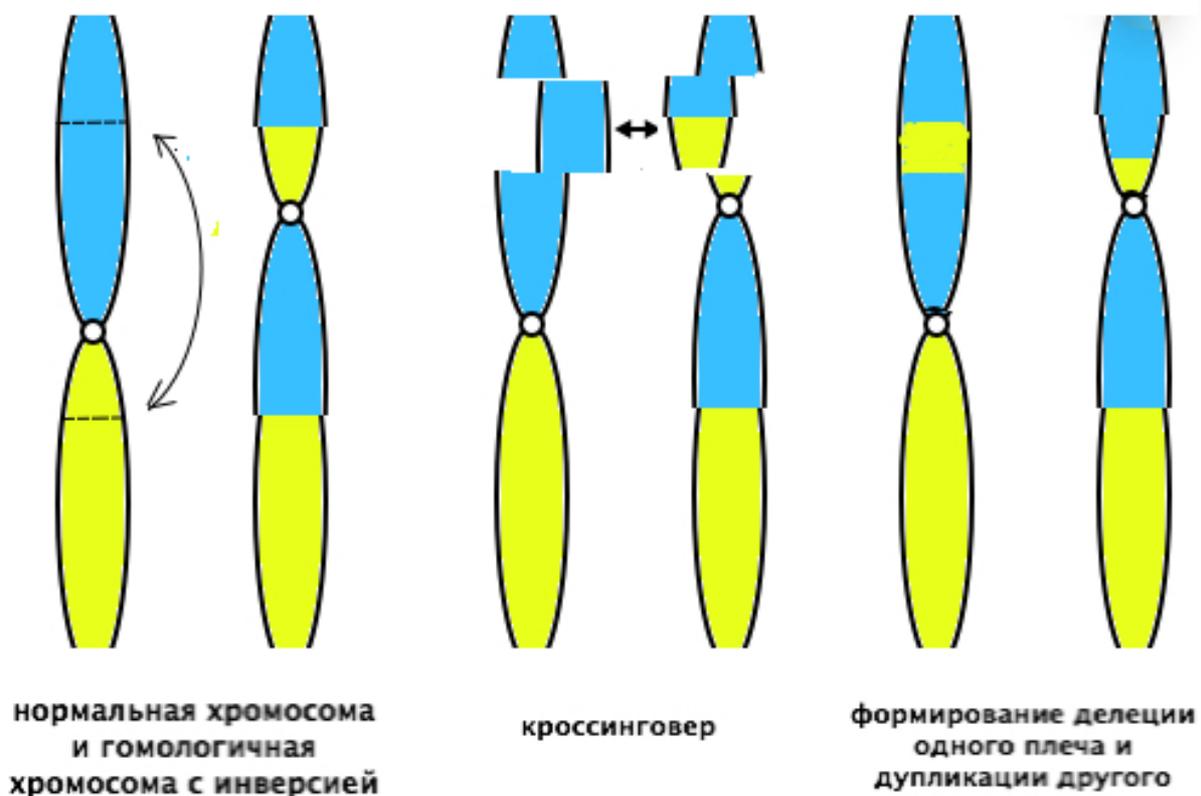


Рис. 8. Кроссинговер при инверсии.

Риск зависит от конкретной ситуации. Инверсии небольших размеров, не содержащие центромеру (парацентрические инверсии), как правило, клинически не проявляются. Крупные перцентрические (содержащие центромеру) инверсии имеют более

серьезные последствия для фертильности и могут потребовать вспомогательных репродуктивных технологий с применением ПГД.

Таким образом, риск невынашивания беременности очень высок при всех сбалансированных хромосомных перестройках. Тактика ведения супружеской пары определяется в зависимости от характера перестройки, а также от репродуктивного анамнеза и возраста супругов. При отягощенном репродуктивном анамнезе оптимальный метод реализации генеративной функции – проведение ЭКО с ПГД. Данный метод снижает риск несбалансированной транслокации родительского происхождения, а также анеуплоидий, совместимых с живорождением и сокращает время, затраченное на достижение успешной беременности (что особенно важно у супружеских пар старшего репродуктивного возраста). Использование ПГД не приводит к существенному снижению риска не хромосомных ВПР, поэтому при наступлении беременности в супружеской паре, где один из супругов является носителем хромосомных перестройек, в течение беременности необходим экспертный ультразвуковой мониторинг. В ряде случаев, несмотря на проведение ПГД, требуется инвазивная пренатальная диагностика. В этом случае оптимальный метод исследования – хромосомный микроматричный анализ.

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ

---

Основной метод для изучения строения и количества хромосом – это цитогенетическое исследование, или классическое кариотипирование (рис. 9).

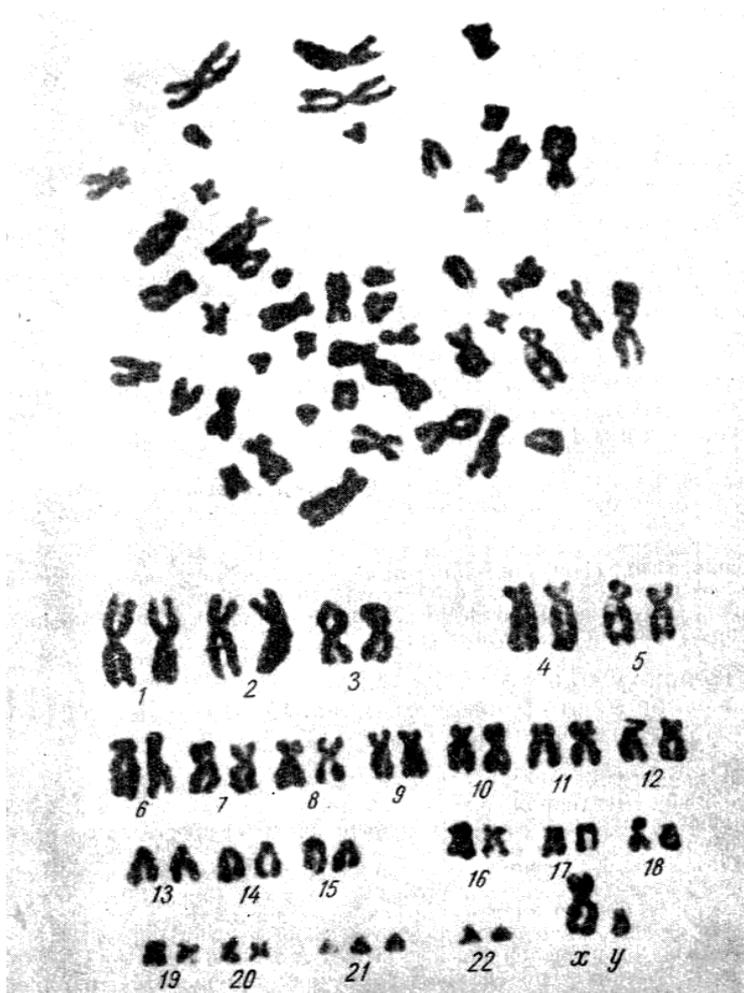


Рис 9. Хромосомы при цитогенетическом исследовании

Хромосомы становятся видимыми в световой микроскоп только в процессе деления клеток на стадии метафазы. Поэтому при использовании лимфоцитов крови перед проведением исследования проводится стимуляция деления клеток. Методика исследования

представлена на рисунке 10. Очевидно, что кариотип в течение жизни не меняется, поэтому нет необходимости в повторном исследовании за исключением тех случаев, когда вы по каким-то причинам сомневаетесь в качестве проведенного анализа.

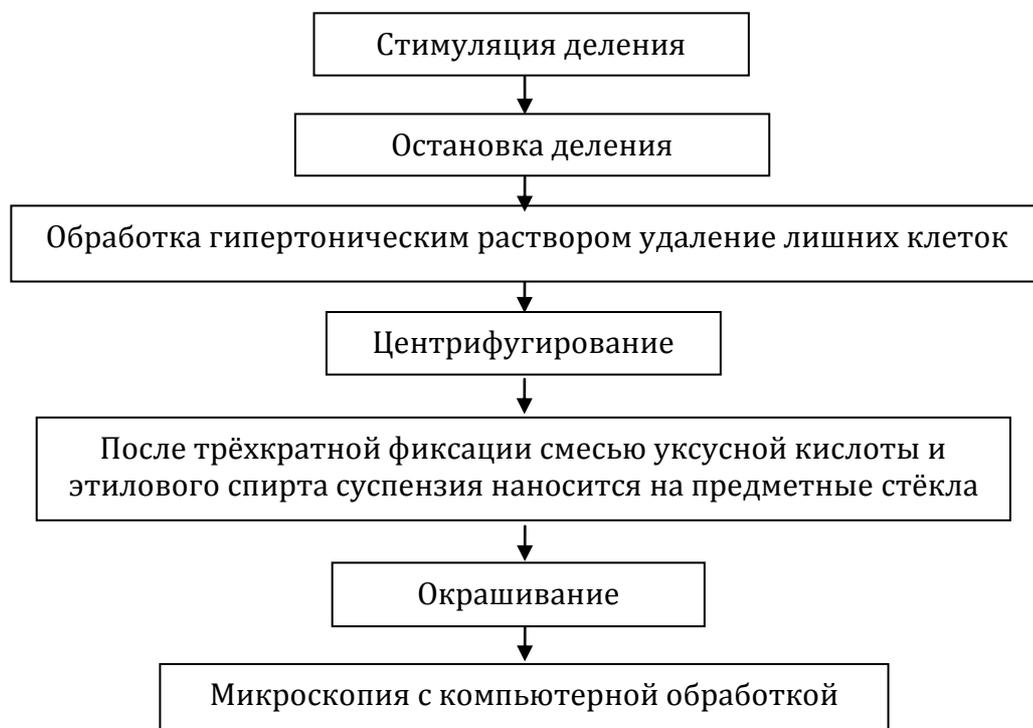


Рис. 10. Методика кариотипирования

При проведении анализа абортивного материала может использоваться прямой метод кариотипирования, то есть нанесение материала непосредственно на предметное стекло и его окрашивание (поскольку в клетках хориона происходит интенсивное деление). Иногда используется комбинированный метод – исследование прямых отпечатков в сочетании с культивированными клетками.

С помощью кариотипирования могут быть определены числовые аномалии хромосом, полиплоидии, а также делеции и дупликации, размером от 5-10 млн. пар нуклеотидов.

Высокоточный метод исследования – это FISH-диагностика. При проведении FISH диагностики используются зонды, комплементарные определенным хромосомам. Недостатком FISH-метода является то, что диагностируются аномалии каких-то конкретных хромосом, поэтому метод применяется, если врач подозревает у пациента какой-то конкретный синдром. Чаще всего метод используется для диагностики микроделеционных синдромов, например, синдром Вильямса, синдромы Прадера-Вилли или Ангельмана, синдром Вольфа-Хиршхорна и др. Также метод может применяться при подозрении на наличие транслокации между двумя какими-то конкретными хромосомами. Например, если в абортивном материале выявлена делеция 5 хромосомы и дупликация 19 хромосомы, то у родителей проводится FISH-диагностика для исключения сбалансированной транслокации между этими хромосомами. Также метод может использоваться для поиска делеций X- или Y-хромосомы. Еще одно применения FISH-диагностики – предимплантационная генетическая диагностика. Чаще всего используются зонды тропные к тем хромосомам, трисомии по которым совместимы с живорождением – обычно это хромосомы 13, 18, 21, X, Y. Часто проводится анализ на трисомию 16 хромосомы – она не совместима с живорождением, но это самая частая аномалия, выявляемая в абортивном материале при невынашивании беременности. Около 16% от всех неразвивающихся беременностей обусловлены именно трисомией 16 хромосомы, тогда как некоторые трисомии встречаются менее чем в 1% случаев. Иногда добавляются зонды для других хромосом – но чем больше

хромосом анализируется, тем дороже исследование. Если известно, что у одного из супругов есть какая-то перестройка, то в первую очередь нужно исключать у эмбриона аномалии по тем хромосомам, которые вовлечены в эту перестройку (если снова взять пример описанный выше, то если у одного из супругов выявлена транслокация между 5 и 19 хромосомами, то при проведении FISH-диагностики зонды тропные к этим хромосомам обязательно должны быть включены в набор, используемый для ПГД). При этом даже если показанием к ПГД явилась сбалансированная транслокация, то имеет смысл заодно исключить частые трисомии.

Один из современных методов исследования, который во многих случаях в настоящее время является методом выбора, – это хромосомный микроматричный анализ (молекулярное кариотипирование). При проведении ХМА используется достаточно сложная технология, включающая выделение ДНК, ее амплификацию и дальнейшую энзиматическую рестрикцию. На полученные фрагменты далее наносится флюоресцентная метка. Каждый фрагмент имеет специфическую структуру и связывается с комплементарным олигонуклеотидом расположенным в строго определенном участке микроматрицы, возникает свечение. По относительной интенсивности свечения участков микроматрицы при сканировании можно количественно определить число таких фрагментов.

Микроматрица – это твердый носитель небольшого размера с прикрепленными к нему в определенном порядке олигонуклеотидами или участками ДНК. Существует несколько видов микроматриц с

разным разрешением. Микроматрица, используемая для ХМА абортивного материала содержит 180000 специфических маркеров, ее разрешающая способность от 800 000 п.н. (в отдельных регионах от 500 000 п.н.). Такие же микроматрицы используются для таргетного ХМА, который может применяться в пренатальной диагностике и в постнатальном периоде у детей с признаками хромосомной патологии. Более высокое разрешение у матриц, применяющихся для стандартного и расширенного ХМА – соответственно от 200000 и от 50000 п.н.

С помощью ХМА могут быть определены числовые аномалии хромосом, делеции и дупликации, триплоидии, тетраплоидии (при наборе половых хромосом XXXY). Матрица с самым низким разрешением может определять поломки в 10-20 раз меньшие, чем это возможно при стандартном кариотипировании. Методика ХМА такова, что она определяет так называемые вариации числа копий (CNV), то есть избыток или недостаток генетического материала, поэтому сбалансированные перестройки (транслокации, инверсии, инсерции) с помощью этого метода не могут быть выявлены. ХМА не дает информацию о структуре хромосом и конкретной локализации генетического дисбаланса. Например, при увеличении интенсивности сигнала от 21 хромосомы, с помощью ХМА нельзя дифференцировать регулярную трисомию данной хромосомы (то есть наличие в кариотипе трех самостоятельных 21 хромосом) от несбалансированной Робертсоновской транслокации (когда лишняя 21 хромосома сцеплена с гомологичной хромосомой или с какой-то другой акроцентрической хромосомой). Также у ХМА низкая

чувствительность в отношении тетраплоидии – одна клетка с хромосомным набором 96,XXXX или 96,XXYY определяется как 2 клетки с нормальным диплоидным набором и выдается нормальный результат.

Еще один современный метод анализа вариации числа копий – это сравнительная геномная гибридизация (CGH). Возможности CGH аналогичны таковым у ХМА, за исключением детекции полиплоидий – этот метод их не выявляет. CGH может применяться в программах ЭКО с целью ПГТ, при этом исключаются трисомии и моносомии по всем хромосомам (в отличие от FISH-диагностики), а также делеции и дупликации у эмбриона. В настоящее время в программах ЭКО с ПГТ часто применяется метод NGS, определяющих числовые и структурные перестройки всех хромосом (сбалансированные перестройки этот метод не выявляет).

Таким образом, когда требуется, прежде всего, исключить сбалансированную хромосомную перестройку у соматически здоровых лиц с бесплодием и невынашиванием беременности, рекомендуется классическое исследование кариотипа. При диагностике числовых аномалий в системе половых хромосом мы также считаем методом выбора классическое кариотипирование, поскольку такие аномалии с помощью цитогенетического исследования хорошо выявляются, и нет особого смысла использовать более дорогостоящие методы исследования.

Несмотря на доказанную роль хромосомных aberrаций в генезе невынашивания беременности, исследование кариотипа эмбриона и плода при этой патологии проводится лишь спорадически. Это

обусловлено рядом объективных и субъективных причин. Большинство хромосомных аномалий, приводящих к преждевременному завершению беременности, наследственно не обусловлены и считаются «случайными». При этом не существует методов эффективной профилактики подобных генетических нарушений при последующих беременностях.

Чаще всего при исследовании абортивного материала применяется стандартное цитогенетическое исследование (кариотипирование), поскольку это наиболее дешевый и доступный метод исследования из существующих диагностических процедур, и его возможности при анализе абортивного материала достаточно хорошо изучены [28, 41]. При этом проведение стандартного кариотипирования в ряде регионов нашей страны сопряжено с медико-организационными и технологическими проблемами, поскольку не все медицинские учреждения, где проводится эвакуация продуктов зачатия из полости матки, располагают возможностью проводить генетические исследования, доставка же материала в специализированную лабораторию в рекомендованные сроки затруднена в связи с ограниченным сроком хранения биологического материала (материал рекомендуется доставить в лабораторию в течение 2 часов). Помимо этого, часто возникает контаминация материнскими клетками, в значительной части случаев имеют место неудачи культивирования. Так по данным некоторых авторов при проведении цитогенетического исследования абортивного материала получить результат удастся лишь в 73,6% случаев. Еще одним недостатком метода является то, что при проведении

цитогенетического анализа не определяются субмикроскопические структурные перестройки, что приводит к ложноотрицательным результатам [2, 8, 11, 12, 21, 31, 37]. Поэтому в клинической практике бытует мнение о сомнительной целесообразности исследования кариотипа в абортивном материале.

В последние годы появились более современные методы, например, хромосомный микроматричный анализ (ХМА) с использованием SNP-матриц. При проведении ХМА допускается хранение нативного материала до 48 часов, поэтому есть возможность транспортировки биологического материала из любого региона России. При температуре +2 - +8 градусов допустимо хранение материала до 48 часов, а при комнатной температуре допустима транспортировка в течение суток, что делает данное исследование более доступным, чем традиционное кариотипирование. Тем не менее, по сравнению с традиционным цитогенетическим исследованием, ХМА имеет и определенные недостатки: не выявляются сбалансированные структурные перестройки (инверсии, транслокации), нет информации о конкретной локализации генетического дисбаланса. Например, при выявлении трисомий акроцентрических хромосом непонятно, имеет место регулярная трисомия или транслокационная, при выявлении дубликации какой-то хромосомы неизвестно, где конкретно расположен этот лишний генетический материал. Кроме того, не определяется мозаицизм низкого уровня (ниже 5-10%). Несмотря на то, что информации о исследовании абортивного материала методом ХМА значительно меньше, чем об использовании цитогенетического

исследования, он все шире внедряется в практику [8, 12, 24, 45]. На рисунке 11 представлено графическое изображение нормального женского (А) и мужского (Б) молекулярного кариотипа при анализе ХМА.

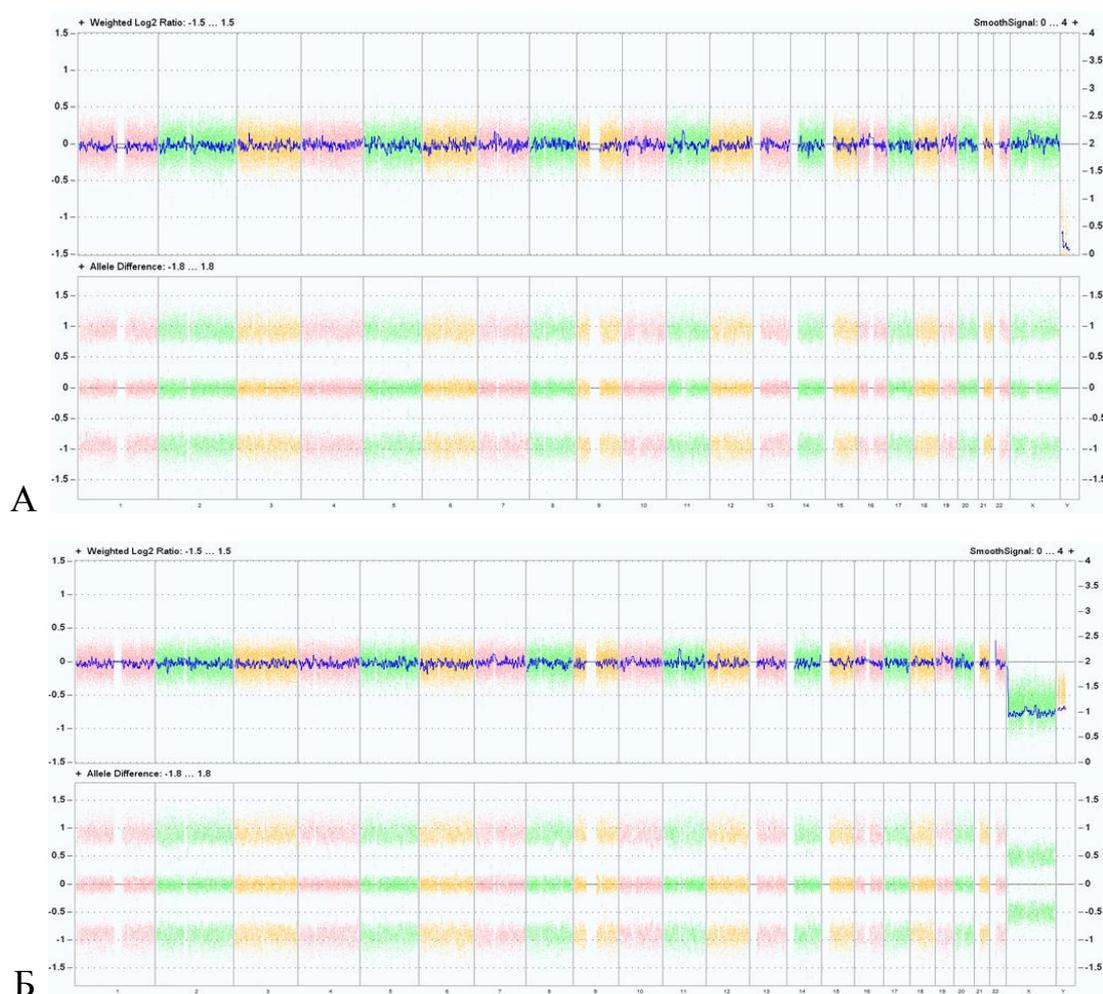


Рис. 11. Нормальный молекулярный кариотип (ХМА).

А – женский, Б – мужской.

Выявление хромосомных аномалий у эмбриона, на наш взгляд, является целесообразным с практической точки зрения, поскольку позволяет оптимизировать алгоритм обследования супружеской пары после эпизода невынашивания беременности. В некоторых случаях требуется обязательное исследование кариотипа родителей. В других

случаях, напротив, более целесообразно направить обследование на выявление гинекологических и экстрагенитальных, а не генетических причин невынашивания. При использовании вспомогательных репродуктивных технологий при определении аномального хромосомного набора в абортивном материале в будущем может быть рекомендовано предимплантационное генетическое тестирование (ПГТ). Если же прерывание беременности произошло при нормальном хромосомном наборе, то при следующей попытке ЭКО следует принять другие меры для профилактики невынашивания [15].

Наиболее важным преимуществом хромосомного микроматричного анализа перед стандартным кариотипированием является высокое разрешение и возможность выявления микроструктурных перестроек. Такие перестройки могут быть следствием наличия хромосомных aberrаций у родителей, что будет приводить к повторению невынашивания. В некоторых случаях может потребоваться проведение вспомогательных репродуктивных технологий с применением ПГТ или с использованием донорских гамет. Своевременное выявление аномального кариотипа у родителей может уберечь их от психотравмирующей ситуации, связанной с повторными случаями невынашивания беременности в будущем [20, 45].

Хромосомные аномалии у эмбриона/плода могут приводить не только к невынашиванию беременности в первом триместре. При антенатальной гибели плода их удельных вес также значителен – они

составляют 8-10% при внутриутробной гибели после 20 недель и мертворождениях во втором и третьем триместре [43-44].

Генотип плаценты в норме идентичен генотипу плода (за исключением случаев мозаицизма и химеризма), и является полуаллогенным для матери. Плацента при этом является ключевым органом для поддержания нормального протекания беременности [22]. Отсюда вытекает вывод, что если плод, а, следовательно, и плацента, имеют генетические нарушения, например делеции или дупликации, включающие гены, ответственные за ангиогенез, то инвазия трофобласта и ремоделирование спиральных артерий изначально могут быть неполноценными, что повышает риск осложненной гестации, а не только пороков развития у плода. Все больше авторов заявляют, что недооценена роль плаценты при наличии хромосомных аномалий у плода. Дефектное развитие плаценты при наличии анеуплоидий угрожают не только развитию плода, но и здоровью матери [22, 23]. Например, трисомия 13 у плода повышает риск преэклампсии при беременности [23].

Основываясь на данных научной литературы, можно сделать заключение, что наличие невынашивания беременности в анамнезе, а в особенности привычной потери беременности, повышает в дальнейшем риск акушерских осложнений [13, 39]. В клинических рекомендациях «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» (2016) говорится, что необходимо стремиться выявлять причины самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей для профилактики привычного невынашивания беременности.

В научной медицинской литературе многократно указывалось на тот факт, что около 50% случаев невынашивания беременности ассоциировано с наличием хромосомных аномалий у эмбриона/плода [14, 18, 41]. При этом традиционно геномные мутации преимущественно связывают со спорадическим невынашиванием беременности. Предполагается, что большинство хромосомных перестроек у плода «случайны», и их не считают признаком какого-либо неблагополучия в организме матери [14]. В то же время, существует мнение, что если пациентка страдает привычным невынашиванием беременности, то есть имеет в анамнезе по крайней мере два подряд случая потери беременности, хромосомные аномалии у эмбриона встречаются реже, и следует искать иные причины неудачного исхода беременности, включая возможные девиации генома у родителей [14, 18, 20]. Однако любые внешне безупречные логические построения должны быть подтверждены результатами научных исследований. Вопреки сложившимся представлениям, в последние годы начали появляться сообщения о том, что при сравнительном анализе хромосомного набора у эмбриона или плода при спорадическом и привычном невынашивании беременности, достоверной разницы по частоте встречаемости хромосомной патологии не получено. Ряд авторов утверждает, что это самая частая причина невынашивания беременности в первом триместре, независимо от акушерского анамнеза пациентки [27]. Следовательно, можно предположить, что и иные осложнения беременности, получившие название «большие акушерские синдромы» будут ассоциированы с невынашиванием

беременности вне зависимости от того первый выкидыш произошел у конкретной пациентки или третий.

К сожалению, имеющихся данных на сегодняшний день недостаточно, чтобы сделать окончательный вывод о том, какова частота и структура хромосомных аномалий у эмбриона/плода при спорадическом и привычном невынашивании беременности. Имеющиеся исследования гетерогенны по дизайну, для проведения генетического исследования хориона используются различные методы, что не позволяет провести мета-анализ их результатов на основе принципов доказательной медицины. Поэтому мы считаем необходимым продолжить научный поиск в этом направлении, поскольку полученные данные могут изменить подходы к обследованию пациенток, у которых случилась потеря беременности, а также усовершенствовать в дальнейшем преконцепционную подготовку.

Мы проанализировали результаты хромосомного микроматричного анализа (ХМА) абортивного материала, полученного методом вакуум-аспирации у пациенток с диагностированной в сроке беременности 6-12 недель (по результатам измерения КТР с помощью УЗИ) неразвивающейся беременностью. В исследование было включено 1000 пациенток, отобранных методом сплошной выборки.

Всего ХА были выявлены у 580 (58%). Структура ХА представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура выявленных хромосомных aberrаций эмбриона  
при невынашивании беременности в первом триместре

Вид ХА	Число случаев		
	абс.	доля среди всех образцов (n=1000), %	доля среди ХА (n=580), %
1	2	3	4
<b>Анеуплоидии не половых хромосом</b>	<b>351</b>	<b>35,1</b>	<b>60,5</b>
Трисомия 1	0	0	0
Трисомия 2	10	1	1,7
Трисомия 3	4	0,4	0,7
Трисомия 4	12	1,2	2,1
Трисомия 5	2	0,2	0,3
Трисомия 6	9	0,9	1,6
Трисомия 7	15	1,5	2,6
Трисомия 8	10	1	1,7
Трисомия 9	14	1,4	2,4
Трисомия 10	2	0,2	0,3
Трисомия 11	2	0,2	0,3
Трисомия 12	4	0,4	0,7
Трисомия 13	19	1,9	3,3
Трисомия 14	11	1,1	1,9
Трисомия 15	38	3,8	6,6
Трисомия 16	87	8,7	15
Трисомия 17	4	0,4	0,7
Трисомия 18	11	1,1	1,9
Трисомия 19	1	0,1	0,2
Трисомия 20	12	1,2	2,1
Трисомия 21	36	3,6	6,2
Трисомия 22	43	4,3	7,4
Моносомия 21	4	0,4	0,7
Моносомия 18	1	0,1	0,2
<b>Анеуплоидии половых хромосом</b>	<b>74</b>	<b>7,4</b>	<b>12,8</b>
Синдром Тернера (моносомия X-хромосомы)	66	6,6	11,4
Синдром Клайнфельтера (дисомия X-хромосомы)	6	0,6	1
Трисомия X-хромосомы	2	0,2	0,3
Дисомия Y-хромосомы	0	0	0

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
<b>Множественные анеуплоидии</b>	<b>38</b>	<b>3,8</b>	<b>6,6</b>
<b>Триплоидия</b>	<b>62</b>	<b>6,2</b>	<b>10,7</b>
69,XXX	28	2,8	4,8
69,XXY	34	3,4	5,8
69.XYY	0	0	0
<b>Тетраплоидия (96,XXXXY)</b>	<b>3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,52</b>
<b>Структурные перестройки</b>	<b>52</b>	<b>5,2</b>	<b>8,9</b>
<b>Итого</b>	<b>580</b>	<b>58</b>	<b>100</b>

Среди всех ХА по частоте встречаемости лидирует трисомия 16 хромосомы – она была выявлена в 87 случаях, что составило 8,7% случаев среди всех пациенток, в структуре всех образцов с хромосомными аномалиями это соответствует доле в 15% случаев. На втором месте - моносомия X, которая была выявлена в 66 случаях - 6,6% от всех образцов, соответственно 11,4% среди всех хромосомных aberrаций. Следующей по частоте встречаемости обнаруживалась трисомия 22 хромосомы – 42 случая, что соответствовало 4,3% среди всех образцов, соответственно 7,4% в структуре всех ХА.

На рисунке 12 показана доля каждой группы хромосомных перестроек среди всех образцов с ХА.



Рис. 12. Структура групп хромосомных перестроек в абортивном материале среди всех образцов с ХА.

Наиболее часто встречались анеуплоидии (числовые аномалии) аутосом (не половых хромосом) – они были обнаружены в 351 образце (60,5% среди всех ХА), причем в 346 (59,7%) случаях были выявлены трисомии, и лишь в пяти (0,9%) случаях моносомии. Второй по значимости геномной проблемой при невынашивании беременности по нашим данным были анеуплоидии половых хромосом. При этом при выкидышах в ранние сроки беременности в абортивном материале нередко диагностируются аутосомные трисомии, совместимые с живорождением (таблица 2).

Таблица 2

Частота трисомий, совместимых с живорождением,  
при анализе хориона

Тип трисомии	Общее кол-во	Частота среди выявленных ХА, %, n=580	Частота среди всех образцов, %, n=1000	Частота встречаемости среди живорожденных*
Трисомия 8 (синдром Варкани)	10	1,7	1	1/25000-1/50000 (0,002-0,004%)
Трисомия 13 (синдром Патау)	19	3,3	1,9	1/8000-1/15000 (0,012-0,002%)
Трисомия 18 (синдром Эдвардса)	11	1,9	1,1	1/6000-1/8000 (0,012-0,016%)
Трисомия 21 (синдром Дауна)	36	6,2	3,6	1/400-1/3000 (0,03-0,25%)
Трисомия 22 (синдром кошачьего глаза)	43	7,4	4,3	1/50000-1/150000 (0,001-0,002%)

\*по данным сайта orpha.net

Анеуплоидии половых хромосом были обнаружены в 74 образцах (12,8% от всех ХА). В эту группу вошло 66 случаев моносомии X (11,4%), 6 (1%) случаев дисомии X-хромосомы в мужском кариотипе, 2 (0,4%) трисомии X-хромосомы в женском кариотипе.

Количество анеуплоидий различных хромосом в абортивном материале графически изображено на рисунке 13.

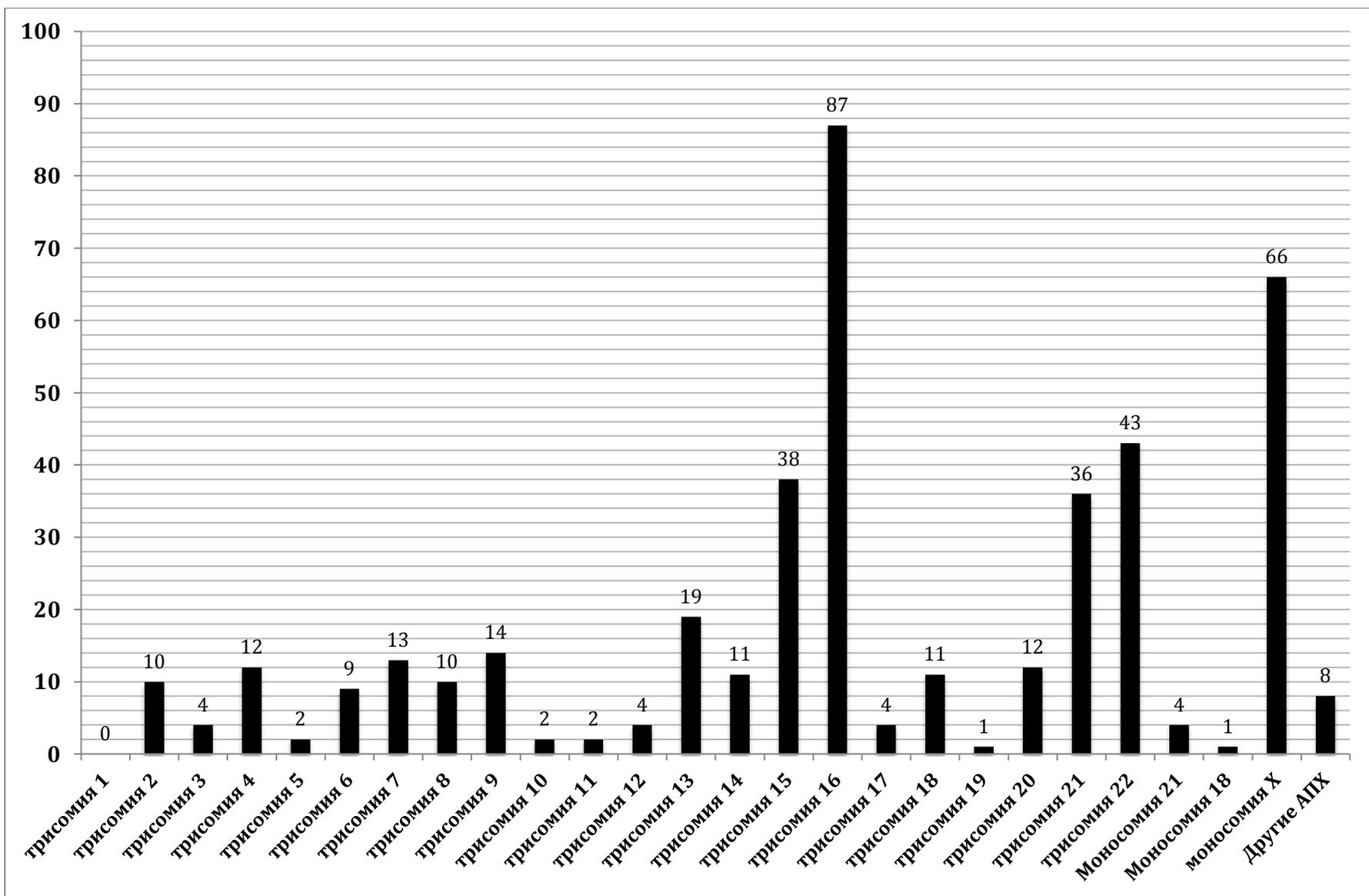


Рис. 13. Количество анеуплоидий различных хромосом в абортивном материале (%).

Доля полиплоидий, которые были выявлены в 65 случаях, составила 11,2%. Их них в 62 (10,7%) случаях диагностирована триплоидия, в 3 случаях – тетраплоидия (0,5%). Необходимо отметить, что тетраплоидия может быть выявлена с помощью ХМА только при хромосомном наборе 96,XXXУ (рисунок 14), если хромосомный набор будет 96,XXXX или 96,XXУУ, с помощью ХМА будет получен нормальный молекулярный кариотип (клетка с тетраплоидным набором будет определена как две клетки с диплоидным набором).

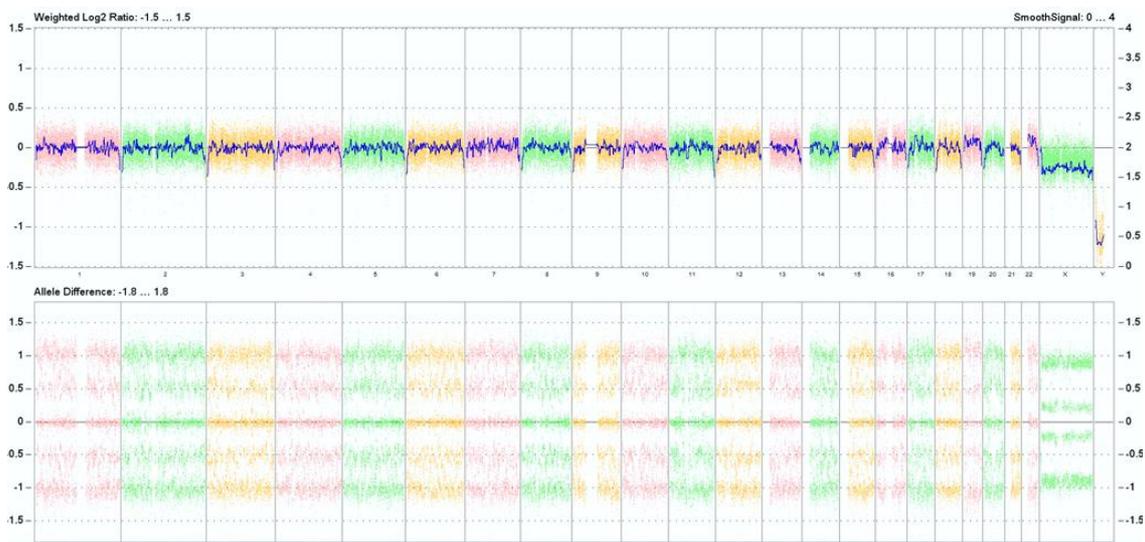


Рис. 14. Графическое изображение тетраплоидии, ХМА (кариотип 69, XXXУ, молекулярный кариотип:  $arr(1-22)x4,(X)x3,(Y)x1$ )

В 52 образцах (9%) были выявлены различные несбалансированные структурные перестройки, в 10 (19,2%) из них встречались сочетанные структурные перестройки двух или трех хромосом, что может свидетельствовать о наличии несбалансированной транслокации, возникшей в результате наличия

у одного из родителей сбалансированной транслокации или инверсии. Среди структурных перестроек в 30 случаях (57,7%) выявлялись субмикроскопические структурные перестройки, которые невозможно было бы выявить с помощью стандартного цитогенетического исследования – при кариотипировании был бы получен нормальный результат. Среди всех образцов частота субмикроскопических структурных аномалий составила 4,4%. В 38 (6,6%) случаях диагностировались множественные анеуплоидии.

Известно, что риск возникновения хромосомных aberrаций у плода находится в прямой зависимости от возраста беременной [34, 35, 42], в связи с этим мы решили проанализировать долю хромосомных аномалий в зависимости от возрастной категории матери. Результаты представлены в таблице 3. Из полученных данных следует, что чем больше возраст пациентки, у которой произошла потеря беременности, тем больше вероятность наличия у эмбриона хромосомных аномалий.

Таблица 3

Доля ХА у эмбриона при неразвивающейся беременности у пациенток различных возрастных категорий (группа 4<sub>ХМА</sub>)

Возраст, лет	Количество пациенток (n=1000)		Количество пациенток с ХА (n=680)	
	абс.	%	абс.	%
18-25	56	5,6	27	48,2
25-30	209	20,9	103	49,3
30-35	295	29,5	168	56,9
35-40	296	29,6	176	59,5
>40	144	14,4	102	70,8
Итого	1000	100	680	100

Известно, что чем старше пациентка, тем больше риск потери беременности [42]. Для того, чтобы проиллюстрировать взаимосвязь между возрастом пациентки и долей неразвивающихся беременностей с диагностированными ХА у эмбриона, мы рассчитали коэффициент корреляции Пирсона – он оказался равен 0,705, корреляционная связь статистически значима ( $p < 0,01$ ). То есть, чем больше возраст пациентки, тем вероятнее, что потеря беременности произошла именно вследствие наличия хромосомных перестроек у эмбриона/плода. Графическое изображение взаимосвязи между данными параметрами представлено на рисунке 15.

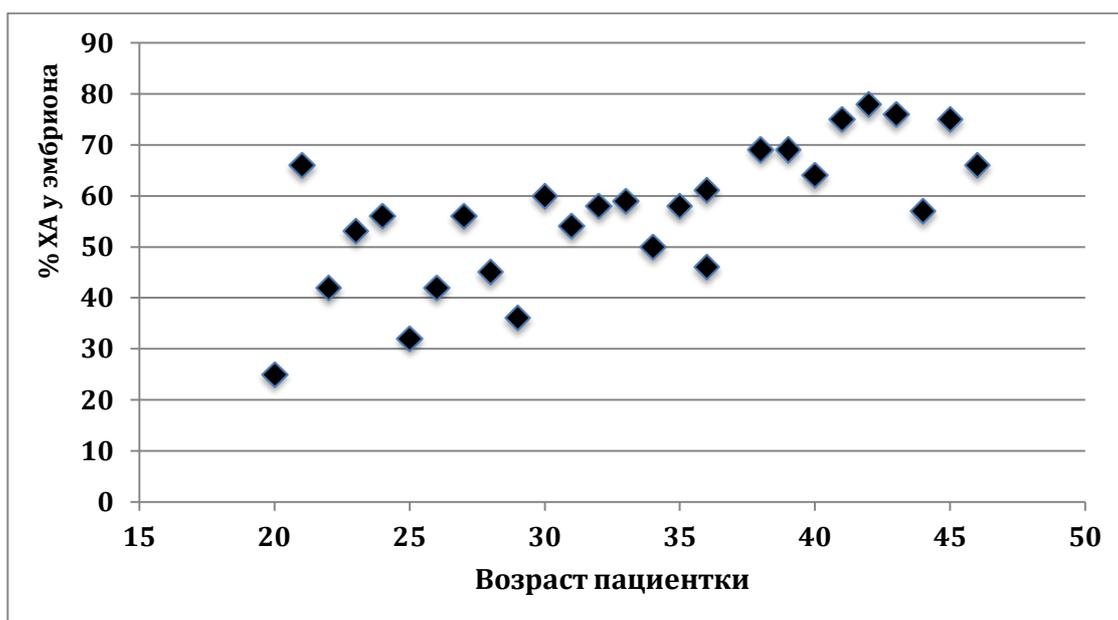


Рис. 15. Доля эмбрионов с ХА при неразвивающейся беременности в зависимости от возраста пациенток ( $r=0,705$ )

Для проверки гипотезы о различиях в генетических причинах спорадического и привычного выкидыша нами проведен сравнительный анализ хромосомной патологии выявленной в абортивном материале. Пациентки, у которых потеря беременности

произошла впервые, были включены в группу 1 (n=681), а те, кто уже имел в анамнезе самопроизвольные выкидыши или неразвивающиеся беременности в группу 2 (n=319). В свою очередь группа 2 была разделена на две подгруппы – в подгруппу 2А вошли 285 пациенток, у которых в анамнезе была одна потеря беременности, а в подгруппу 2Б - 34 пациентки, у которых ранее уже произошло две и более потерь.

В группе 1 различные ХА были выявлены в 378 образцах (55,5%), в группе 2 – в 203 образцах (63,5%). Таким образом, частота встречаемости хромосомных аномалий у пациенток, уже имеющих невынашивание беременности в анамнезе, оказалась даже выше, чем при спорадическом невынашивании – различия статистически достоверны ( $\chi^2=5,84$ ,  $p=0,015$ ). Самая высокая частота ХА оказалась в подгруппе 2А – 64,1%, что существенно выше, чем в группе 1 ( $\chi^2=6,17$ ,  $p=0,013$ ), в подгруппе 2Б частота ХА оказалась несколько ниже – 58,8%, различия с группой 1 и подгруппой 2А статистически не существенны ( $p>0,05$ ).

Структура хромосомных аномалий в исследуемых подгруппах представлена в таблице 4. По структуре хромосомных аномалий существенных различий не выявлено. Чаще всего обнаруживались трисомии аутосом и числовые аномалии половых хромосом. Обращает на себя внимание наиболее высокая частота структурных аномалий в подгруппе пациенток, уже ранее имевших 2 и более случая невынашивания беременности (подгруппа 2Б), хотя различия статистически не значимы ( $\chi^2=1,19$ ,  $p=0,27$ ). Как уже говорилось выше, подобные аномалии могут быть результатом наличия в

кариотипе одного из родителей сбалансированных хромосомных перестроек (транслокаций и инверсий), то есть носить наследственный характер.

Таблица 4

Различные виды хромосомных перестроек в исследуемых группах

Результат исследования	Группа 1, n=681		Подгруппа 2А, n=285		$\chi^2$	$p_a$	Подгруппа 2Б, n=34		$\chi^2$	$p_b$
	абс.	%	абс.	%			абс.	%		
Трисомии аутосом	224	32,8	101	35,8	0,72	0,39	11	32,4	0,01	0,95
Моносомии аутосом	5	0,7	0	-	0,47	0,49	0	0	0,25	0,62
Анеуплоидии половых хромосом	51	7,4	22	7,8	0,02	0,88	1	2,9	0,99	0,32
Множественные анеуплоидии	22	3,2	15	5,3	2,3	0,13	1	2,9	0,01	0,93
Триплоидия	42	6,2	27	9,6	3,39	0,06	3	8,8	0,39	0,53
Тетраплоидия	2	0,3	0	0	0,83	0,36	1	2,9	3,44	0,06
Структурные аномалии	31	4,6	18	6,3	1,29	0,25	3	8,8	1,19	0,27
Норма	304	44,5	102	35,9	<b>6,17</b>	<b>0,01</b>	14	41,2	0,15	0,69

Примечание: n – число обследованных в группе;  $\chi^2$  – критерий Пирсона;  $p_a$ -уровень значимости различий между группой 1 и подгруппой 2А,  $p_b$ -между группой 1 и подгруппой 2Б, статистически значимые различия при  $p < 0,05$

Поскольку ХМА не является на сегодняшний день общепризнанным методом исследования при анализе абортивного материала пациенток с неразвивающейся беременностью, для оценки его эффективности и клинической значимости нами предпринят сравнительный анализ между ХМА и цитогенетическим кариотипированием. Для этого мы ввели дополнительную группу, которую составили 253 пациентки. Это также были пациентки с

неразвивающейся беременностью, диагностированной в сроке беременности 6-12 недель, однако им было проведено стандартное цитогенетическое исследование продуктов зачатия. У 43 (19,9%) женщин исследование провести не удалось из-за низкого качества биологического материала и неудач культивирования, таким образом проанализировать количество и структуру ХА в этой группе удалось у 210 женщин. Результаты представлены в таблице 5. При проведении цитогенетического исследования нормальный и патологический хромосомный набор были определены соответственно в 85 и 125 случаях (40,5% и 59,5%). Достоверных различий между исследуемыми группами (ХМА и кариотип) по количеству образцов с нормальным и патологическим хромосомным набором не выявлено ( $\chi^2=0,71$ ,  $p=0,4$ ). Однако структура хромосомных аномалий в исследуемых группах демонстрировала существенные различия по некоторым составляющим.

Количество анеуплоидий аутосом и гоносом существенно не различалось в исследуемых группах. Структурные аномалии чаще встречались при использовании ХМА – 52 случая (5,2% от всех результативных исследований, 8,9% среди выявленных хромосомных аномалий в этой группе) ( $\chi^2=7,34$ ,  $p<0,01$ ). Это объясняется более высокой разрешающей способностью данного исследования – большинство выявленных перестроек из-за субмикроскопического размера невозможно было бы обнаружить при традиционном цитогенетическом исследовании. В группе, где проводилось цитогенетическое исследование, выявлено всего две структурные перестройки (0,8%) ( $\chi^2=7,34$ ,  $p<0,01$ ). Причем одна из них (0,4%) –

сбалансированная робертсоновская транслокация, которая не была бы обнаружена при проведении ХМА.

Таблица 5

Результаты анализа хромосомного набора в абортивном материале при использовании ХМА и стандартного кариотипирования

Результат исследования	ХМА, n=1000		Кариотип, n=210		$\chi^2$	p
	абс.	%	абс.	%		
Трисомии аутосом	346	34,6	60	28,5	1,1	0,29
Моносомии аутосом	5	0,05	0	-	1,05	0,3
Анеуплоидии половых хромосом	74	7,4	16	7,6	0,01	0,91
Множественные анеуплоидии	38	3,8	15	7,1	<b>4,63</b>	<b>0,03</b>
Триплоидия	62	6,2	21	10,0	<b>3,92</b>	<b>0,04</b>
Тетраплоидия	5	0,52	11	5,2	<b>29,86</b>	<b>&lt;0,01</b>
Структурные аномалии	52	5,2	2	0,9	<b>7,34</b>	<b>&lt;0,01</b>
Норма	420	42	85	40,5	0,71	0,4

Обращает на себя внимание более высокая частота полиплоидий при проведении цитогенетического исследования. При использовании ХМА триплоидия обнаружена в 62 (6,2%) случаев, а тетраплоидия – в 3 (0,3%). При этом во второй группе триплоидия выявлена в 10,0%, а тетраплоидия – в 5,2% случаев. Выявленные различия статистически значимы (для триплоидии  $\chi^2=3,92$ ,  $p=0,04$ , для тетраплоидии -  $\chi^2=29,86$ ,  $p<0,01$ ). Для этого есть два объяснения. Во-первых, чувствительность ХМА ниже при определении полиплоидии, чем стандартное цитогенетическое исследование, особенно в случае тетраплоидии. Во всех случаях тетраплоидии, выявленной с помощью ХМА, был определен молекулярный

кариотип 96,XXXУ (рис. 12). Вероятно, при наличии кариотипа 96,XXXX или 96,XXУУ, ХМА «принимает» одну тетраплоидную клетку за два диплоидных. Однако есть и другое объяснение. В научной литературе нам встретились сведения о возможной полиплоидизации клеток, возникающей в процессе культивирования клеток при кариотипировании. Например, в литературе описано сравнение традиционного кариотипирования и FISH-диагностики [5]. При FISH-диагностике уровень тетраплоидии также оказался существенно ниже, чем при цитогенетическом исследовании, где проводится культивирование клеток.

Существует гипотеза о полиплоидизации фибробластов плацентарных тканей в ходе их пролиферации *in vitro*, в ряде исследований показано, что в некультивируемых клетках трофобласта эмбриона частота тетраплоидии намного ниже, чем в культивируемых [5, 36, 45]. Эти данные требуют проведения отдельных целенаправленных исследований.

Также при проведении кариотипирования чаще, чем при проведении ХМА, выявлялись множественные анеуплоидии – они составили соответственно в 15(7,1%) и в 38(3,8%) случаев ( $\chi^2=4,63$ ,  $p=0,03$ ). Возможно, это также можно объяснить появлением геномных мутаций *de novo* при проведении культивирования клеток.

Таким образом, ХМА имеет определенные организационные и технологические преимущества по сравнению с цитогенетическим исследованием, которые состоят в возможности отсроченного выполнения теста, транспортировки биологического материала, возможности выявления микроструктурных хромосомных аномалий.

Кроме того, отсутствие необходимости культивирования клеток и, следовательно, исключение фактора неудач при данном процессе, возможность использования для анализа мертвых тканей, исключение вероятности полиплоидизации фибробластов плацентарной ткани снижает вероятность ложноположительных результатов. С этих позиций ХМА может быть рекомендован для использования в клинической практике.

Однако стандартное цитогенетическое исследование также обладает рядом преимуществ, таких как возможность выявления сбалансированных перестроек, более эффективное выявление полиплоидии, особенно тетраплоидии. Поэтому данный метод диагностики может быть использован, особенно, если в учреждении имеется собственная цитогенетическая лаборатория, и отсутствует необходимость транспортировки материала.

## АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТКИ ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ В 1 ТРИМЕСТРЕ

---

На основании полученных результатов и данных научной литературы мы предлагаем алгоритм обследования пациентки при неразвивающейся беременности в первом триместре (рис. 16).

При произошедшей неразвивающейся беременности у пациентки в первом триместре, следует направить абортивный материал (хорион) на генетическое исследование.

Для оценки хромосомного набора эмбриона (плода) предпочтительно использовать ХМА, так как данный метод исследования чаще выявляет структурные перестройки, которые могут носить наследственный характер [45, 46] (это особенно важно иметь в виду при привычном невынашивании беременности), кроме того есть возможность транспортировки материала.

Если в учреждении имеется собственная цитогенетическая лаборатория, и транспортировка не требуется, возможно, проведение стандартного кариотипирования эмбриона (плода), особенно в случае, если невынашивание беременности носит спорадический характер, и велика вероятность числовых ХА и полиплоидии. В рутинной практике акушера-гинеколога возможно использование обоих методов, выбор зависит, в том числе, от оснащенности учреждения и ряда организационных моментов.

### Алгоритм обследования пациентки при неразвивающейся беременности



\*При выявлении трисомий акроцентрических хромосом методом ХМА необходимо провести анализ кариотипа родителей для исключения наличия Робертсоновской транслокации

Рис. 16. Алгоритм обследования пациентки при неразвивающейся беременности

При выявлении в abortивном материале несбалансированной транслокации, велика вероятность наличия сбалансированной транслокации у одного из родителей. Поэтому необходимо либо провести цитогенетическое обследование супругов (если размер перестройки, указанный в заключении, позволяет выявить её путем стандартного анализа кариотипа), либо FISH-диагностику (если размер выявленной CNV субмикроскопический) для выявления носительства транслокаций между хромосомами, вовлеченными в перестройку. При выявлении у одного из супругов носительства сбалансированной транслокации, для реализации репродуктивной функции методом выбора является проведение ЭКО с ПГД [1, 15].

При обнаружении в абортивном материале числовых аномалий хромосом и отсутствии потерь беременности в анамнезе, далее проводится стандартная прегравидарная подготовка, дополнительное генетическое обследование супругам не требуется. Исключение составляет ситуация, когда методом ХМА выявлены трисомии акроцентрических хромосом, которые могут вступать в робертсоновскую транслокацию (ХМА не определяет конкретную локализацию генетического дисбаланса и не может различить регулярную трисомию и транслокационный вариант). В этом случае требуется анализ кариотипа супругов для исключения робертсоновской транслокации.

В случае если выявлена числовая хромосомная аномалия, и у супругов уже имеются потери беременности в анамнезе, следует обсудить с ними вопрос о проведении ЭКО с ПГТ и переносе эуплоидного эмбриона [15].

Если произошло невынашивание беременности, и при этом определен нормальный молекулярный кариотип эмбриона (плода), необходимо провести углубленное клинико-лабораторное обследование, направленное на поиск гинекологических и экстрагенитальных причин невынашивания беременности, включая анализ на антифосфолипидный синдром (АФС), оценку тиреоидного статуса, УЗИ органов малого таза [42]. Предлагать пациентке ЭКО с ПГТ в данном случае нецелесообразно, даже в случае наличия неоднократных потерь беременности ранее [15].

Во всех случаях привычного невынашивания беременности следует рекомендовать пациентке консультацию генетика.

Существенный момент, о котором необходимо помнить, состоит в том, что нормальный кариотип абортивного материала не гарантирует отсутствия у одного из супругов сбалансированной транслокации. Поэтому при привычном невынашивании беременности необходимо всегда проводить кариотипирование родителей.

Приведем клинический пример.

*Пациентка Т., 28 лет, обратилась на консультацию в связи с невынашиванием беременности в анамнезе – неразвивающаяся беременность в 7 недель. Несмотря на то, что эта беременность была у пациентки первой и единственной, то есть невынашивание беременности считалось спорадическим, она решила пройти полное обследование для того, чтобы в дальнейшем такая ситуация не повторилась. Пациентке было проведено кариотипирование абортивного материала, кариотип эмбриона был определен как нормальный женский – 46,XX. Однако пациентка настаивала на как можно более подробном обследовании, поэтому помимо оценки гормонального статуса, исследования анатомии внутренних половых органов, обследования на ИППП, они вместе с супругом прошли цитогенетическое исследование. При этом кариотип Т. был нормальным, а вот у ее супруга была выявлена сбалансированная Робертсоновская транслокация между 13 и 14 хромосомами (его кариотип был 45,XY,rob(13:14). Расчетная вероятность нормального кариотипа эмбриона при этом составляет лишь 1/6, и то, что в данном случае кариотип абортуса был нормальным, и тем*

*не менее произошло невынашивание беременности, удивляет. Пациентка также сдала анализ на генетическую тромбофилию и антифосфолипидный синдром, однако помимо аномалии кариотипа мужа никаких причин невынашивания выявлено не было. Мы предполагаем, что произошла контаминация abortивного материала материнской кровью, и на самом деле нормальный женский хромосомный набор принадлежал именно матери.*

*Пациентке была изложена наша позиция, и было рекомендовано проведение ЭКО с ПГТ. Однако контрацепцию она не использовала, так как после случая невынашивания два года страдала вторичным бесплодием, и считала, что забеременеть не сможет. В процессе подготовки к ЭКО пациентка забеременела самостоятельно. В 10 недель беременности была проведена аспирация ворсин хориона, кариотип эмбриона – 45,XX,rob(13:14) – женский кариотип со сбалансированной робертсоновской транслокацией. В доношенном сроке родилась здоровая девочка, со сбалансированной транслокацией, унаследованной от отца.*

Еще одна вещь, которую следует иметь в виду – это то, что при наличии сбалансированных перестроек повышен риск хромосомной аномалии не только в виде делеции и дупликации или транслокационной трисомии вовлеченных в перестройку хромосом, но и других аутосомных трисомий. Приведем еще один клинический пример.

*Пациентка Г., 24 года, в анамнезе три регрессирующих в ранние сроки беременности. Муж пациентки - ее двоюродный брат. При последней неразвивающейся беременности был проведен ХМА абортивного материала, у абортуса выявлена трисомия 16 хромосомы. Данная хромосомная аномалия не является наследственной, однако, учитывая привычное невынашивание беременности, супругам было рекомендовано проверить кариотип. У мужа пациентки была выявлена робертсоновская транслокация между 14 и 21 хромосомами. При этом спермограмма у него была нормальной. Супружеской паре было рекомендовано ЭКО с применением ПГТ.*

## ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЭМБРИОНА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

---

В ряде случаев при неразвивающейся беременности используется процедура эмбрио- или фетоскопии. Эмбрио- (фето-) скопия – это эндоскопический метод непосредственного осмотра эмбриона (плода) в матке. Эта процедура позволяет:

- определить пороки развития плода;
- получить материал для генетического анализа точно от эмбриона без контаминации генетическим материалом материнского организма;
- оценить эндометрий и зону имплантации.

Трансцервикальная эмбриоскопия погибшего эмбриона перед мануальной вакуумной аспирацией или выскабливанием полости матки позволяет провести точную оценку отдельных морфологических деталей, что в большинстве случаев невозможно при проведении стандартного УЗИ. При эмбриоскопии могут быть выявлены дезорганизация роста эмбриона, а также локальные пороки развития [15]. При нарушениях развития эмбриона при нормальном хромосомном наборе эмбриоскопия может служить источником ценной информации, в ряде случаев помогает объяснить причину потери беременности. Кроме того, при проведении цитогенетического исследования эмбриона следует понимать, что существует субмикроскопический генетический дисбаланс, затрагивающий гены, отвечающие за рост и морфогенез эмбриона. В ряде случаев субмикроскопические структурные перестройки (CNV)

могут быть выявлены с помощью ХМА, однако в ряде случаев может потребоваться исследование с еще большим разрешением, в том числе и полное секвенирование генома эмбриона.

Несмотря на потенциальную пользу эмбриоскопии, данная процедура не слишком распространена в клинической практике, поскольку данная процедура является инвазивной и требует определенной оснащенности учреждения.

В то же время, методы ультразвуковой диагностики постоянно совершенствуются. При использовании аппаратов экспертного класса современная эхография дает возможность проследить за развитием плода (эмбриона) с самых ранних этапов внутриутробного развития. По данным сайта [www.medison.ru](http://www.medison.ru) трехмерная эхография уже с 8 недель беременности дает возможность выявить ряд грубых пороков развития плода и некоторые маркеры хромосомных аномалий. Если дополнить УЗИ трехмерной доплерографией с вычислением показателей объемного кровотока, возможно уже в первом триместре гестации выявить закономерности формирования сосудистого компонента хориона. В ближайшем будущем предполагается все более широкое внедрение 3D/4D УЗИ в акушерскую и гинекологическую практику, в том числе в ранние сроки беременности.

Тем не менее, на сегодняшний день УЗИ в ранние сроки беременности используется в основном не для оценки морфологии эмбриона, а для определения локализации беременности, количества эмбрионов, а также для оценки жизнеспособности эмбриона. Согласно клиническим рекомендациям «Выкидыш в ранние сроки

беременности: диагностика и тактика ведения» надежными критериями неразвивающейся беременности являются:

- отсутствие сердцебиения у эмбриона при КТР > 7 мм;
- отсутствие сердцебиения у эмбриона через 2 недели и более после сканирования, которое выявило наличие плодного яйца без желточного мешка;
- отсутствие сердцебиения эмбриона через 11 или более дней после того, как сканирование выявило плодное яйцо с желточным мешком;
- средний внутренний диаметр плодного яйца более 25 мм (>20 мм при трансвагинальном сканировании) и эмбрион не визуализируется (рис. 17).



Рис 17. Анэмбриония

При наличии малейших сомнений рекомендуется повторное УЗИ через 7-10 дней и контрольно уровня ХГЧ (дважды с интервалом 48 ч).

## РОЛЬ ГЕНОТИПА ПЛОДА В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ

---

Факторы риска невынашивания беременности во многом перекликаются с таковыми для других «Больших акушерских синдромов». К ним относятся: возраст матери старше 35 лет, потери беременности в анамнезе, эндокринопатии (сахарный диабет 1 и 2 типа, заболевания щитовидной железы) и метаболические нарушения, в том числе ожирение, привычные интоксикации (никотин, алкоголь), употребление большого количества кофеина [40].

Исследования последних пятидесяти лет иллюстрируют существенную роль хромосомных aberrаций у эмбриона и плода в генезе невынашивания беременности. Как уже было показано выше, доля хромосомных аномалий при невынашивании в первом триместре составляет 50-65%, и при этом не существует методов эффективной профилактики подобных генетических нарушений при последующих беременностях [3].

Выявление хромосомных аномалий у эмбриона, на наш взгляд, является целесообразным с практической точки зрения, поскольку позволяет оптимизировать алгоритм обследования супружеской пары после эпизода невынашивания. В некоторых случаях требуется обязательное исследование кариотипа родителей. В других случаях, напротив, более целесообразно направить обследование на выявление гинекологических и экстрагенитальных, а не генетических причин

невынашивания. При использовании вспомогательных репродуктивных технологий при определении аномального хромосомного набора в абортивном материале в будущем может быть рекомендовано ПГТ. Если же прерывание беременности произошло при нормальном хромосомном наборе, то при следующей попытке ЭКО следует принять другие меры для профилактики её невынашивания [15].

Хромосомные аномалии у эмбриона/плода могут приводить не только к невынашиванию беременности в первом триместре. При антенатальной гибели плода их удельных вес также значителен – они составляют 8-10% при внутриутробной гибели после 20 недель беременности и мертворождениях во 2 и 3 триместре [43, 44, 45].

Генотип плаценты в норме идентичен генотипу плода (за исключением случаев мозаицизма и химеризма), и является полуаллогенным для матери. Плацента при этом является ключевым органом для поддержания нормального протекания беременности [22]. Отсюда вытекает вывод, если плод, а, следовательно, и плацента, имеют генетические нарушения, например делеции или дупликации, включающие гены, ответственные за ангиогенез, инвазия трофобласта и ремоделирование спиральных артерий изначально могут быть неполноценными, что повышает риск осложненной гестации, а не только пороков развития у плода.

В работе Добрыниной Н.В. и Ковалева В.В. показано, что при наличии хромосомных aberrаций у плода, беременность чаще сопровождается угрозой самопроизвольного выкидыша, клинически

проявляющейся кровянистыми выделениями и болевыми ощущениями [4].

Несомненно, что в случае, если у плода имеется хромосомная аномалия, вероятность пороков развития резко возрастает. Что интересно, даже в случае наличия у плода сбалансированной структурной перестройки (транслокации, либо инверсии), частота врожденных пороков повышена [4]. Например, даже при наличии инверсии 9 хромосомы, которая многими авторами считается вариантом нормы, частота пороков развития плода и новорожденного несколько увеличена [4]. Это можно объяснить наличием микроделций в точках разрыва хромосом, которые не выявляются стандартным цитогенетическим исследованием.

Повышена частота хромосомных aberrаций и при наличии гипотрофии плода [4]. ACOG и RCOG рекомендуют пренатальное диагностическое тестирование, в случаях, если ЗВУР сопровождается структурными аномалиями у плода. В ряде стран, при всех беременностях, сопровождающихся ЗВУР, рекомендуется проведение инвазивной пренатальной диагностики. По данным систематического обзора, в который было включено 874 случая изолированного ЗВУР у плода, частота ХА в разных работах существенно различалась и составляла от 0 до 26,3% (в среднем – 6,4%), но при этом в обзор были включены случаи ЗВУР, выявленные на разных сроках гестации. По утверждению других авторов, при выявлении изолированного ЗВУР в третьем триместре, вероятность наличия хромосомных аномалий у плода практически нулевая. Необходимо отметить, что в вышеупомянутых исследованиях

применялось стандартное цитогенетическое исследование – при использовании методов диагностики с более высоким разрешением, возможно, у части плодов с нормальным кариотипом были бы выявлены субмикроскопические патогенные CNV. Известно, что при проведении ХМА у 1,8% плодов без пороков развития и с нормальным кариотипом выявляются патогенные CNV. Вопрос о том, нужно ли рекомендовать пациентке с изолированным ЗВУР ИПД с последующим ХМА, требует дальнейшего изучения, данные на сегодняшний день ограничены.

Бесспорно, что и риск антенатальной гибели плода повышен при наличии хромосомных аномалий и пороков развития. Есть данные, что ВПР плода при мертворождении не только встречаются чаще, чем у живорожденных, но и являются более тяжелыми, могут встречаться аномалии, которые являются летальными. Но особый интерес представляют причины гибели морфологически нормального плода, среди которых могут быть моногенные заболевания и субмикроскопические хромосомные перестройки, не сопровождающиеся пороками развития.

Все больше авторов заявляют, что недооценена роль плаценты при наличии хромосомных аномалий у плода. Дефектное развитие плаценты при наличии анеуплоидий угрожают не только развитию плода, но и здоровью матери [22, 23]. Например, трисомия 13 у плода повышает риск преэклампсии при беременности [23].

В 1-2% случаев при биопсии ворсин хориона выявляется плацентарный мозаицизм. Это состояние тоже может повлиять на течение беременности – она повышает риск мертворождения, ЗВУР,

преждевременных родов и пороков развития у плода [22]. По некоторым данным, до 10% случаев идиопатической задержки внутриутробного роста плода сопровождается плацентарным мозаицизмом. Это нужно иметь ввиду при получении ложноположительного результата при проведении НИПС – фетальная ДНК образуется в основном из плацентарного трофобласта. Для многих редких анеуплоидий PPV при проведении НИПС очень низкая, именно из-за наличия плацентарного мозаицизма [22]. Более того, развитие беременности и живорождение при некоторых трисомиях (например, трисомии 8 хромосомы) возможно только, если данная аномалия отсутствует в большинстве клеток трофобласта, что приводит к ложноотрицательным результатам при проведении биопсии ворсин хориона [22]. В настоящее время разрабатываются неинвазивные пренатальные тесты для детекции плацентарного мозаицизма – данные методы в перспективе смогут повысить эффективность НИПС, а также войти в алгоритм расчета риска осложненной гестации.

В новых научных работах изучается вопрос роли патогенных субмикроскопических CNV в плаценте в развитии осложнений беременности. Результаты на сегодняшний день противоречивые. Одни исследователи предполагают, что при беременности, осложненной ПЭ или ЗВУР, число различных CNV в плаценте увеличено, и уровень мозаицизма коррелирует с тяжестью патологии. Однако у этой точки зрения есть оппоненты, которые утверждают, что повышенное число различных CNV плаценты – это норма, и наибольшее число CNV в плаценте наблюдается как раз при

физиологически протекающей беременности. Такие противоречивые результаты можно объяснить различными методиками проведения исследований, недостаточным объемом выборки, различным характером CNV. Безусловно, чтобы поставить точку в этом вопросе, требуются дальнейшие исследования [22].

Консолидированная работа врачей акушеров-гинекологов и генетиков может существенно увеличить частоту живорождений, сократить количество обследований, назначаемых супружеской паре и повысить эффективность преконцепционной подготовки.

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

---

Бурное развитие генетики человека в конце XX начале XXI века привело к пониманию того, что в основе большинства хронических заболеваний лежат определенные генетические факторы [3]. В равной мере это относится и к патологии репродуктивной системы. В развитии осложнений беременности, в том числе потери беременности в первом триместре, явно существует генетический компонент, о чем свидетельствуют исследования наследуемости, анализ популяционных баз данных, семейный анализ.

В норме при нормальной беременности цитотрофобласт мигрирует от ворсин хориона и внедряется в матку, достигая внутреннего слоя миометрия. Клетки плаценты при этом наполовину содержат материнские гены, а наполовину – отцовские, то есть для материнского организма они полуаллогенны. В стенке матки цитотрофобласт внедряется в спиральные артерии и достигает их эндотелиальной выстилки, при этом происходит лизис гладкомышечной стенки, за счет чего спиральные артерии приобретают свойства, необходимые для адекватной перфузии плаценты. При нарушении глубины плацентации, неполной трансформации спиральных артерий, связанной с нарушением их ремоделирования и обструктивными поражениями, повышается риск самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности, а также риск осложнений беременности из группы больших

акушерских синдромов – плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преждевременных родов, преэклампсии.

К неполной трансформации спиральных артерий может привести множество причин, включающих как генетические, так и средовые факторы. Основные из них это патология сосудов, нарушение гемостаза, извращение иммунного ответа (воспаление), эндокринные нарушения и неустойчивость к воздействию неблагоприятных токсических факторов окружающей среды. Все эти процессы генетически детерминированы.

Участие различных генов в развитии нормальной гестации схематично изображено на рисунке 18.

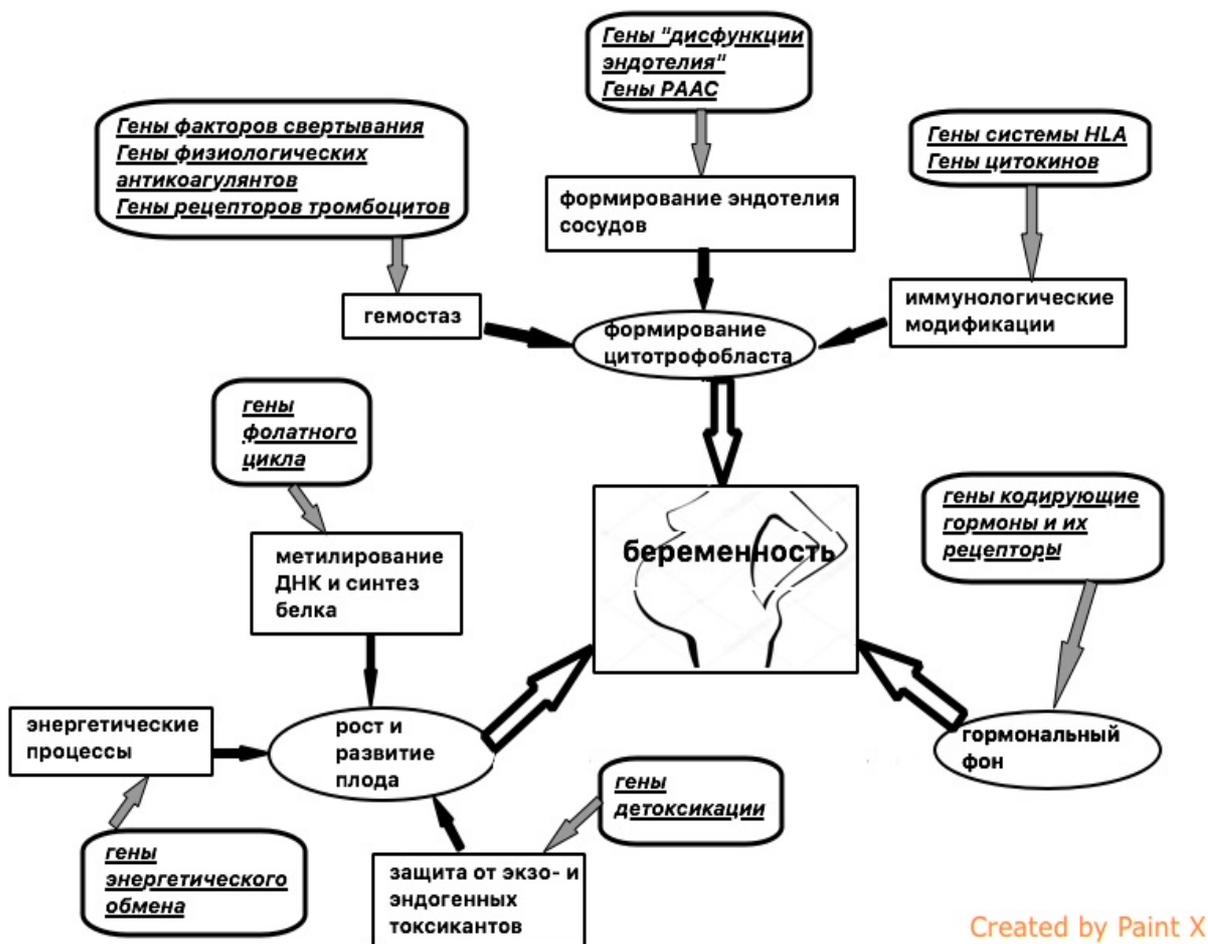


Рис. 18. Участие генов в развитии беременности

Высокая распространенность наследственных тромбофилий при наличии патологических изменений в плаценте, выявленная в исследованиях случай-контроль демонстрирует взаимосвязь между тромбофилией и плацентоассоциированными осложнениями беременности. Есть данные, что при наличии тромбофилии в плаценте чаще определяются специфические морфологические признаки, характерные для фето-плацентарной недостаточности: диссоциированное формирование котиледонов, редукция терминальных ворсин, псевдоинфаркты, обеднение капиллярами терминальных ворсин. Результаты ряда исследований показали, что мутация Лейден повышает предрасположенность к привычному невынашиванию беременности и ее осложнениям. В нескольких мети-анализах показана роль мутаций в гене F2 при привычном невынашивании беременности. Неблагоприятно также сочетание мутации в генах F5 и MTHFR. Такая комбинация повышает риск привычного невынашивания беременности и внезапной смерти плода. В ряде исследований показано, что, несмотря на широкую распространенность аллеля 4G в гене PAII (60-80% населения), гомозиготный генотип PAII 4G4G повышает риск ЗВУР и привычного невынашивания беременности у европеоидов. Некоторые полиморфные аллели в генах системы гемостаза на сегодняшний день считаются протективными в отношении тромбофилии, например полиморфизмы в генах F7 и F13, поэтому предполагается также снижение риска осложнений беременности. В ряде работ показано, что при привычном невынашивании беременности полиморфизм G10976A встречается реже, чем дикий генотип, что говорит о

*возможном протективном эффекте в отношении невынашивания. При этом мнение о влиянии полиморфизма F13 на риск привычного невынашивания не однозначно. Уровень фибриногена при наличии гомозиготного полиморфизма гена F13 находится в низко-нормальном диапазоне, однако при этом структура фибрина может быть модифицирована в сторону повышения устойчивости к фибринолизу, вероятно, поэтому научных работ в которых показано что полиморфизм F13 Val34Leu повышает риск невынашивания беременности больше, чем публикаций о том, что он обладает протективным эффектом в отношении данной патологии.*

Гены фолатного цикла часто анализируются вместе с генами тромбофилии, так как полиморфизмы в этой системе могут приводить к повышенному уровню гомоцистеина, что является фактором риска повреждения эндотелия и запуску внешнего пути свертывания. Однако, вероятно, имеются и другие механизмы, за счет которых дефекты фолатного метаболизма повышают риск осложнений беременности. Например, нарушение метилирования ДНК плода и повышения риска нерасхождения хромосом в мейозе.

*Наиболее значимый ген в этой генной сети – это ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). По данным ряда авторов полиморфизмы в гене MTHFR повышают риск невынашивания беременности. Некоторые исследования и даже систематические обзоры показали, полиморфизм MTHFR C677T ассоциирован с преждевременными родами и низким весом плода. Хотя в других обзорах и мета-анализах утверждается, что нет статистически достоверных различий по частоте полиморфизмов в*

*гене MTHFR при нормальной гестации или при беременности, осложненной фето-плацентарной недостаточностью и преждевременными родами. Ассоциация с привычным невынашиванием также не была получена в ряде работ*

Для защиты организма от различных экзо- и эндогенных токсических субстанций существует так называемая система детоксикации. Эта система включает в себя ряд ферментов, кодируемых сетью генов, которые называются «гены метаболизма» или «гены детоксикации». При нарушении работы этой системы происходит интоксикация организма разного характера и разной степени выраженности [3]. Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, не оказывают непосредственного биологического эффекта, но, подвергаясь различным превращениям – биотрансформации, приобретают токсические свойства [3]. Генетические полиморфизмы в «генах метаболизма» приводят к полному отсутствию соответствующего белка или к появлению фермента с измененной активностью. В зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут сохранять устойчивость или обнаруживать повышенную чувствительность к повреждающим агентам внешней среды. Много исследований посвящено связи генов детоксикации и невынашивания беременности. Получены данные, свидетельствующие, что полиморфный вариант 313G гена GSTP1 (плацентарной глутатион-трансферазы P1) может быть фактором наследственной предрасположенности к потере беременности.

Была показана ассоциация функционально ослабленных аллелей генов GSTM1 и NAT2 с привычной потерей плода на ранних сроках.

Было установлено, что гомозиготы по нулевому аллелю двух генов GSTM1 и GSTT1 у женщин, имеющих выкидыши в анамнезе встречаются в 3 раза чаще. Кроме того, среди пациентов с потерей беременности чаще наблюдались «неблагоприятные» полиморфные варианты генов GSTP1 (313G) и Cyp1A1 (625C) [3].

Одной из причин аномальной плацентации являются иммунные нарушения, изменяющие материнский воспалительный ответ. В нескольких исследованиях показана взаимосвязь между полиморфизмами в генах иммунного ответа, в том числе TNF- $\alpha$  и IL10, с привычным невынашиванием беременности, однако авторы систематического обзора, проанализировавшие 428 исследований, посвященным генетическим полиморфизмам, которые могут иметь отношение к потере беременности, отмечают, что эта ассоциация достаточно слабая.

Гены, регулирующие функцию эндотелия, также могут повлиять на риск осложнений беременности. В регуляции эндотелия важную роль играет оксид азота (NO), поэтому гены синтазы азота (NOS) представляют большой интерес. Оксид азота по современным представлениям играет роль универсального регулятора множества физиологических процессов, включающих в себя поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза, иммунного статуса, цитотоксической активности макрофагов и т.д. Существуют данные, что полиморфизмы этого гена играют роль при невынашивании беременности, особенно, в сочетании с другими неблагоприятными полиморфизмами (в генах тромбофилии и генах артериальной гипертензии).

На сегодняшний день эксперты сходятся во мнении, что генетическая предрасположенность к репродуктивной патологии имеет место быть, однако существующие в настоящее время подходы не совершенны, так как большинство исследователей пытается подойти к проблеме с какой-то одной стороны, а комплексная оценка полученных данных сложна. Мы считаем, что поскольку предиктивная медицина является крайне перспективной отраслью, стоит продолжать исследования в этом направлении. Одной из приоритетных задач должна стать разработка моделей оценки риска, которые с одной стороны смогут учитывать множество генетических и средовых факторов, увеличивающих риск осложнений, а с другой стороны будут достаточно просты для использования в практике клинициста.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

Обсуждая представленные в данном разделе работы результаты необходимо отметить, что геномные мутации у эмбриона являются наиболее значимой причиной потери беременности независимо от того, носит ли эта патология спорадический или привычный характер. Хромосомные аномалии обнаруживаются более чем в половине образцов при анализе хориона после неразвивающейся беременности. Структура выявленных ХА может иметь некоторые различия в зависимости от метода исследования, что напрямую связано с особенностями методики. Но в любом случае к невынашиванию беременности в ранние сроки приводят достаточно грубые нарушения хромосомного аппарата.

Консолидированная работа врачей акушеров-гинекологов и генетиков может существенно увеличить частоту живорождений, сократить количество обследований, назначаемых супружеской паре и повысить эффективность преконцепционной подготовки.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

(выберите один или несколько правильных ответов)

---

1. Частота ранних репродуктивных потерь по мнению мировых экспертов составляет:
  - а. 31%
  - б/ 40%
  - в/ 45%
  - г/ 51%
  
2. Частота аномального кариотипа у абортусов в первом триместре беременности составляет:
  - а/ 30-40%
  - б/ 40-50%
  - в/ 50-65%
  - г/ 70-75%
  
3. Нормальный кариотип человека характеризуется наличием:
  - а/ 44 хромосом
  - б/ 36 хромосом
  - в/ 46 хромосом
  - г/ 45 хромосом
  
4. Генетический пол определяется набором хромосом для женщины:
  - а/ две X хромосомы
  - б/ одна X хромосома и одна Y хромосома
  - в/ две Y хромосомы
  - г/ все перечисленное неверно
  
5. Половые хромосомы – это:
  - а/ аутосомы
  - б/ гоносомы
  - в/ верно а) и б)
  - г/ все перечисленное неверно

**6. Строеение хромосомы включает наличие:**

- а/ центромеры
- б/ плеча хромосомы
- в/ тела хромосомы
- г/ головки хромосомы

**7. Невынашивание беременности – это:**

- а/ самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 28 недель
- б/ самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 22 недель
- в/ самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 34 недель
- г/ самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 37 недель

**8. Невынашивание беременности и бесплодие – это :**

- а/ нарушение репродукции, имеющие различную этиологию и патогенез
- б/ формы нарушения фертильности, причины и факторы возникновения которых могут быть общие
- в/ формы бесплодия, причины и факторы возникновения которых могут быть общие
- г/ формы нарушения фертильности, причины и факторы возникновения которых принципиально различаются

**9. Наиболее частой причиной ранних репродуктивных потерь являются:**

- а/ анеуплоидии у эмбриона
- б/ гормональные нарушения
- в/ иммунологические факторы
- г/ инфекции

**10.** Акроцентрические хромосомы характеризуются :

- а/ наличием центромеры посередине хромосомы
- б/ отсутствием центромеры
- в/ расположением центромеры близко к краю хромосомы
- г/ центромера делит хромосому на 2 неравных плеча

**11.** Метацентрическими называются хромосомы, если:

- а/ центромера расположена посередине хромосомы, разделяя ее на 2 равных части
- б/ отсутствием центромеры
- в/ расположением центромеры близко к краю хромосомы
- г/ центромера делит хромосому на 2 неравных плеча

**12.** Какие из перечисленных трисомий аутосом совместимы с живорождением?

- а/ 9
- б/ 13
- в/ 21
- г/ все перечисленное верно

**13.** Наличие делеций и дупликаций больших размеров формируют клиническую картину со следующими признаками:

- а/ стигмы дисэмбриогенеза
- б/ умственная отсталость
- в/ пороки сердца
- г/ крипторхизм

**14.** К сбалансированным структурным хромосомным перестройкам относятся:

- а/ транслокации реципрокные
- б/ транслокации Робертсоновские
- в/ инсерции
- г/ инверсии

**15.** Анализ «привычного невынашивания беременности» можно поставить при самопроизвольных прерываниях:

- а/ 2 и более беременностей
- б/ 4 и более беременностей
- в/ 5 и более беременностей
- г/ 3 и более беременностей

**16.** Прогноз для реализации репродуктивной функции в значительной степени зависит от:

- а/ вида хромосомной перестройки
- б/ размера хромосомной перестройки
- в/ не зависит от вида вовлеченных хромосом
- г/ все перечисленное неверно

**17.** Супружеским парам с бесплодием и невынашиванием беременности первично в качестве обследования необходимо назначить:

- а/ хромосомный микроматричный анализ (молекулярное кариотипирование)
- б/ сравнительная геномная гибридизация (СНГ)
- в/ стандартное кариотипирование
- г/ проведение выше перечисленных методик бессмысленно

**18.** Хромосомный микроматричный анализ и СНГ не выявляют:

- а/ сбалансированные перестройки хромосом
- б/ избыток ДНК в определенных локусах хромосом
- в/ недостаток ДНК в определенных локусах хромосом
- г/ все перечисленное верно

**19.** Для нормального полиморфизма (гетероморфизма) хромосом характерно:

- а/ содержание на хромосоме гетерохроматинового блока, который не содержит кодирующих последовательностей ДНК
- б/ при наследовании от родителей к детям отсутствует изменение их фенотипа

в/ увеличение частоты невынашивания беременности и бесплодия

г/ увеличение частоты ранней неонатальной смертности

**20.** Проведение инвазивной пренатальной диагностики способствует:

а/ профилактике рождения детей с хромосомными аномалиями и множественными пороками развития

б/ выявлению пороков сердца у плода

в/ развитию регрессирующей беременности

г/ все перечисленное неверно

**21.** Методом выбора диагностики сбалансированной транслокации являются:

а/ УЗИ

б/ хромосомный микроматричный анализ абортивного материала

в/ цитогенетическое исследование

г/ верно б/ и в/

**22.** При выявлении сбалансированной транслокации у одного из супругов рождение здорового ребенка с большей степенью вероятности возможно в результате:

а/ спонтанно наступившей беременности

б/ ЭКО с предимплантационной генетической диагностикой

в/ ВРТ с использованием донорских гамет

г/ верно только а/

**23.** Риск рождения ребенка с синдромом Дауна при наличии робертсоновской транслокации составляет:

а/ 15-20%

б/ 13-18%

в/ 20-25%

г/ 7-10%

**24.** При беременности у пациентов с робертсоновской транслокацией показано обследование:

а/ УЗИ экспертного класса

б/ инвазивная пренатальная диагностика

в/ МРТ

г/ верно а/ и б/

**25.** Кроссинговер - это:

а/ поворот участка хромосомы на 180 градусов

б/ обмен генетическим материалом между гомологичными хромосомами

в/ вид транслокации, при которой часть хромосомы перестраивается на другую

г/ образование эмбриона с нормальным хромосомным набором

**26.** Обязательному медико-генетическому консультированию подлежат:

а/ семьи, в которых уже имелась наследственная патология

б/ все лица независимо от пола и возраста

в/ часто болеющие дети

г/ все новорожденные в роддомах

**27.** Основным методом для изучения строения и количественный состав хромосом являются:

а/ классическое кариотипирование

б/ FISH-диагностика

в/ изучения частоты спонтанных мутаций

г/ молекулярное кариотипирование

**28.** С помощью FISH-диагностики проводится:

а/ диагностика микроделеционных синдромов

б/ диагностика синдрома Вольфа-Хиршхорна

в/ предимплантационная генетическая диагностика

г/ выпадение нуклеотида

**29.** С помощью ХМА можно определить:

- а/ числовые аномалии хромосом, делеции, дупликации
- б/ триплоидии
- в/ тетраплоидии
- г/ все перечисленное верно

**30.** Мутации - это:

- а/ изменения фенотипического проявления гена под действием факторов окружающей среды
- б/ изменения фенотипического проявления гена под действием измененной системы генотипа
- в/ качественные, прерывистые, устойчивые изменения в генотипе, передающиеся потомству
- г) количественные изменения фенотипа, которые передаются по наследству, образуя непрерывные ряды изменчивости

**31.** При наличии привычного невынашивания беременности алгоритм обследования в том числе включает:

- а/ выявление хромосомных аномалий эмбриона
- б/ исследование кариотипа родителей
- в/ обследование на ИППП
- г/ все перечисленное неверно

**32.** Алгоритм обследования при наличии неразвивающейся беременности включает:

- а/ необходимость генетического исследования abortивного материала
- б/ проведение ХМА для оценки хромосомного набора эмбриона/плода
- в/ проведение стандартного кариотипирования
- г/ проведение исследования хориона методом электронной микроскопии

33. Синдром Дауна - это:

- а/ трисомия по 21 хромосоме
- б/ транслокация хромосомы на 15 и 14 хромосомы
- в/ мозаичный вариант синдрома
- г/ трисомия 18 хромосомы

34. Для синдрома Эдвардса характерно:

- а/ наличие множественных пороков развития эмбриона/плода
- б/ транслокация хромосомы на 15 и 14 хромосомы
- в/ девочки с синдромом Эдвардса рождаются в 3 раза чаще, чем мальчики
- г/ трисомия 18 хромосомы

35. Для синдрома Патау характерно:

- а/ трисомия по 13 хромосоме
- б/ наличие умеренной микроцефалии
- в/ микрофтальмия и колобома
- г/ полидактилия

36. Для синдрома Вольфа-Хиршхорна характерно:

- а/ эпилепсия
- б/ митохондриальная дисфункция
- в/ резкая деформация стоп
- г/ в 80% наличие делеции короткого плеча 4 хромосомы

## Эталоны ответов к тестовым заданиям

№ вопроса	а	б	в	г
1	X			
2			X	
3			X	
4	X			
5		X		
6	X	X		
7		X		
8		X		
9	X			
10			X	
11	X			
12				X
13	X	X	X	X
14	X	X	X	X
15	X			
16	X	X		
17			X	
18	X			
19	X	X	X	
20	X			
21			X	
22		X	X	
23				X
24				X
25		X		
26	X			
27	X			
28	X	X	X	
29				X
30		X		
31	X	X	X	
32	X	X	X	
33	X	X	X	
34	X		X	X
35	X	X	X	X
36	X	X	X	X

## ТЕСТОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

---

1. Женщина, 32 лет обратилась на консультацию в связи с невынашиванием беременности (неразвивающаяся беременность в сроке 8-9 недель). При выполнении классического кариотипирования abortивного материала кариотип эмбриона был определен как 46,XX. Что бы Вы посоветовали данной пациентке?

**Ответ. Обследования, рекомендованные при невынашивании беременности (УЗИ TV 3Д; обследование на АФС; ИППП; обследование тиреоидного статуса), учитывая, что в abortивном материале определен нормальный кариотип эмбриона.**

2. У женщины при исследовании кариотипа выявлена сбалансированная Робертсоновская транслокация 45XX,t (21,14). Определите хромосомный синдром у ребенка:

**Ответ. Синдром Дауна.**

3. Обратилась семья, в анамнезе которой рождение ребенка с болезнью Дауна и тяжелым врожденным пороком сердца. Ребенок умер в возрасте 3-х месяцев. При обследовании родителей выявлено, что мать ребенка - носительница хромосомной транслокации 21/21. Какова вероятность рождения ребенка с болезнью Дауна в данной семье?

**Ответ: 100%.**

4. Обследуется девочка с подозрением на синдром Патау. При анализе кариотипа вы выявили трисомию по 13 хромосоме. Сделайте символическую запись кариотипа следующего индивидуума.

Ответ: **47, XX, 13+.**

5. Женщина, 21 года обратилась на консультацию в связи с невынашиванием беременности (неразвивающаяся беременность в сроке 7-8 недель). При выполнении классического кариотипирования abortивного материала кариотип эмбриона был определен как 45XX,t(21).

Ваши рекомендации по реализации репродуктивной функции?

Ответ. **Решение вопроса о проведении ВРТ с преимплантационным тестированием эмбриона, учитывая, что в abortивном материале определен синдром Дауна (наличие числовой аномалии хромосом) эмбриона.**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. Андропова Н.В. Снижение репродуктивных рисков у носителей сбалансированных хромосомных перестроек. Дисс. ... канд. мед. наук., Москва, 2015, - 142 с.
2. Баранов, В. С., Цитогенетика эмбрионального развития человека / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова. – Санкт-Петербург: Издательство Н-Л., 2007. – 640 с.
3. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова – Санкт-Петербург : Издательство Н-Л, 2009. – 528 с.
4. Добрынина, Н. В. Перинатальные исходы при пренатальной диагностике структурных хромосомных перестроек у плода / Н.В. Добрынина, В. В. Ковалев, Е. Б. Николаева // Уральский медицинский журнал. – 2007. - №3. – С. 38-43.
5. Кашеварова, А.А., Ретроспективная молекулярно-цитогенетическая характеристика тетраплоидии при ранней эмбриолетальности у человека / А.А. Кашеварова, Н.Н. Суханова, Е.Н. Толмачева [и др.] // Цитология. – 2007. – Т. 49, № 4. – С. 322-328.
6. Киевская Ю.К. Применение хромосомного микроматричного анализа в клинической практике / Ю.К. Киевская, Н.В. Шилова, И.В. Канивец, Е.В. Кудрявцева, Д.В. Пьянков, С.А. Коростелев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т.19, №3. – С. 117-123.
7. Кудрявцева Е.В. Современные возможности выявления хромосомных аномалий в абортивном материале / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, И.В. Канивец, С.А. Коростелев // Уральский медицинский журнал. – 2016. –№11. – С. 5-8.
8. Кудрявцева Е.В. Сравнительный анализ цитогенетического исследования и хромосомного микроматричного анализа биологического материала при невынашивании беременности /

- Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, Н.Н. Потапов, И.В. Канивец, А.В. Антонец, Ф.А. Коновалов, Д.В. Пьянков, С.А. Коростелев // Медицинская генетика. – 2018. – Т.17, №5. – С. 23-27.
9. Кудрявцева Е.В. Цитогенетическая феноменология бесплодия неясного генеза / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, Т. Б. Третьякова. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. - №1. – С. 19-21.
  10. Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. Н. П. Бочкова, Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. - 2013. - 936 с.
  11. Никитина, Т. В. Молекулярное кариотипирование (ACGH) как современный подход к исследованию причин невынашивания беременности / Т. В. Никитина, А. А. Кашеварова, Н. А. Скрябин [и др.] // Медицинская генетика. – 2013. – Т.12, №1. – С. 26-35.
  12. Панченко Е.Г. Хромосомный микроматричный анализ abortивного материала / Е.Г. Панченко, И.В. Канивец, И.И. Романова, Ю.К. Киевская, Е.В. Кудрявцева, Д.В. Пьянков, С.А. Коростелев // Медицинская генетика. – 2020. – Т.212, №3. – С. 64-65.
  13. Петров, Ю.А. Современные представления о проблеме искусственного прерывания беременности (обзор литературы) / Ю. А. Петров, Т. Ю. Байкулова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. - №8. – С. 727-73.
  14. Прегравидарная подготовка : клинический протокол / Под. ред. В.Е. Радзинского. - Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 72 с.
  15. Привычное невынашивание беременности: причины, версии и контрарверсии, лечение : пер. с англ. / под ред. Г. Д. Карпа. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 592с.
  16. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности : руководство для врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – Москва : МИА, 2011. – 536 с.
  17. Amiel, A. Interchromosomal effect leading to an increase of aneuploidy in sperm nuclei in a man heterozygous for pericentric

- inversion (inv 9) and C-heterochromatin / A. Amiel, F. Sardos-Albertini, M.D. Fejgin, R. Sharony, R. Diukman, B. J. Bartoov // *Hum. Genet.* – 2001. - №46 (5). – P. 245-250.
18. Berghella, V. Early pregnancy loss: in book *Obstetric Evidence Based Guidelines / 2nd ed.* - 2012. - P. 142–149.
  19. Cardinale, C. Two miscarriages, consecutive or non consecutive, does it change something? / C. Cardinale, J. Berbis, C. Chau [et al.] // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2017. – Vol. 46, № 10. – P. 721-725.
  20. Carp, H. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage // H. Carp, B. Feldman, G. Oelsner [et al.] // *Fertil Steril.* – 2004. – Vol. 81, №5. – P. 1296–301.
  21. Chu, Y. Application of array-based comparative genomic hybridization technique in genetic analysis of patients with spontaneous abortion / Y. Chu, D. Wu, Q. F. Hou [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2016. – Vol. 51(8), №25. – P. 592-596 .
  22. Del Gobbo, G. F. The significance of the placental genome and methylome in fetal and metarnal health [electronic resource] / G. F. Del Gobbo, C. Konwar, W. P. Robinson // *Hum Genet.* – 2019. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00439-019-02058-w>.
  23. Dotters-Katz, S. K. Trisomy 13 and the risk of gestational hypertensive disorders: a population-based study / S. K. Dotters-Katz, W. M. Humphrey, K. L. Senz [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31. – P. 1951–1955 .
  24. Dugoff, L. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis / L. Dugoff, Norton M. E., Kuller J. A. // *Am J Obstet Gynecol.* -2016. – Vol. 215, №4. – P. B2-B9.
  25. Engels, H.T. Genetic counseling in Robertsonian translocations der(13;14): frequencies of reproductive outcomes and infertility in 101 pedigrees / H.T. Engels, Eggermann A., Caliebe A. [et al] // *Am J Med Genet A.* - 2008. №146A (20). – P. 2611 – 2616.
  26. Ghasemi, N. Subfertile couples with inv (9) (p11q13): Report of two cases / N. Ghasemi, S.M. Kalantar, A. Aflatoonian, N. Tayebi // *Middle East Fertility Society Journal.* - 2007. - №12 (1). – P. 63-65.

27. Goldstein, M. Does the number of previous miscarriages influence the incidence of chromosomal aberrations in spontaneous pregnancy loss? / M. Goldstein, R. Svirsky, A. Reches [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 24. – P. 2956-2960.
28. Hardy, K. Temporal changes in chromosome abnormalities in human spontaneous abortions: Results of 40 years of analysis / K. Hardy, P. J. Hardy, P. A. Jacobs [et al.] // Am J Med Genet A. – 2016. – Vol. 170, №10. – P. 2671-80.
29. Heazel, A.E. Stillbirth: economical and psychosocial consequences / A. E. Heazel. D. Siassacos, H. Blencowe [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387 (10018). – P. 604-16.
30. Hocher, B. Epigenetics of recurrent pregnancy loss / B. Hocher, C. F. Focher // EbioMed. – 2018. – Vol. 35. – P. 18-19.
31. Hogge, W. A. The Clinical Use of Karyotyping Spontaneous Abortions / W. A. Hogge // Am. J. Obstet. Gynaecol. – 2003. – Vol. 189, № 2. – P. 397 - 402 .
32. Jacobs, P.A., Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding / P.A. Jacobs, C. Browne, N. Gregson [et al] // J Med Genet. – 1992. – 29(2). – P. 103–108.
33. Kaiser-Rogers, K.A. Usefulness and limitations of FISH to characterize partially cryptic complex chromosome rearrangements / K.A. Kaiser-Rogers, K.W. Rao, R.C Michaelis., [et al] // Am. J. Med. Genet. – 2000. - №95. – P. 28-35.
34. Koshida, S. Impact of advanced maternal age on adverse infant outcomes: A Japanese population-based study / S. Koshida, H. Arima, T. Fujii [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2019. – Vol. 242. – P. 178-181.
35. Lei, Y. Association of maternal age with fetal sex chromosome aneuploidies / Y. Lei, M. Dong // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2019. – Vol. 48, № 4. – P. 409-413.
36. Lomax, B. Comparative genomic hybridization in combination with flow cytometry improves results of cytogenetic analysis of

- spontaneous abortions / B. Lomax, S. Tang, E. Separovic [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2000. – Vol. 66, № 5. – P. 1516-21.
37. Nagaishi, M. Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan / M. Nagaishi, T. Yamamoto, K. Inuma [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* - 2004. - Vol. 30, № 3.- P. 237-241.
38. Nicolaides, K.H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment / K.H. Nicolaides // *Prenat Diagn.* – 2011. – Vol. 31. – P. 3–6.
39. Patel, E.M. Temporal trends in maternal medical conditions and stillbirth / E.M. Patel, W.H. Goodnight, A.H. James [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* - 2015. - Vol. 212, № 5. - P. 673.
40. Prager, S. Pregnancy loss (miscarriage): Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation [Electronic resource] / S. Prager, E. Vicks, V. Datton. – 2020. - <https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-loss-miscarriage-risk-factors-etiology-clinical-manifestations-and-diagnostic-evaluation>.
41. Pylyp, L.Y. Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases / L.Y. Pylyp, L.O. Spynenko, N.V. Verhoglyad [et al.] // *J Assist Reprod Genet.* – 2018. - Vol. 35, № 2. – P. 265-271 .
42. Recurrent pregnancy loss: Guideline of the European Society of Reproduction and Embryology [Electronic resource] /European Society of Reproduction and Embryology early pregnancy development group. - 2017. – [eshre.eu/guidelines-and-legal/guidelines/](http://eshre.eu/guidelines-and-legal/guidelines/).
43. Reddy, U. M. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth / U. M. Reddy, G. P. Page, G. R. Saade [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 2185–2193.
44. Reddy, U. M. The role of DNA microarrays in the evaluation of fetal death / U. M. Reddy, G. P. Page, G. R. Saade // *Prenat Diagn.* - 2012. – Vol. 32. – P. 371–375.

45. Sahoo, T. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits and challenges / T. Sahoo, N. Dzidic, M. N. Strecker [et al.] // *Genet Med.* – 2016. – Vol. 19, № 1. – P. 83-89.
46. Shah, M.S. Comparison of cytogenetics and molecular karyotyping for chromosome testing of miscarriage specimens /M.S. Shah, C. Cinnioglu, M. Maisenbacher [et al.] // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 107, № 4. – P. 1028-1033.
47. Yuan, H. Application of chromosomal microarray analysis for a cohort of Chinese patients with spontaneous miscarriage / H. Yuan, M. Chen, X. Deng [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2016. - №33 (4). – P. 442-446.

*ДЛЯ ЗАМЕТОК*

---

*ДЛЯ ЗАМЕТОК*

---

## *ДЛЯ ЗАМЕТОК*

---

*ДЛЯ ЗАМЕТОК*

---

Владислав Викторович Ковалев,  
Елена Владимировна Кудрявцева,  
Наталья Маратовна Миляева,  
Инна Вадимовна Лаврентьева

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ.

*Учебное пособие*

ISBN 978-5-89895-985-2

