

**І.Ю. Гордієнко, Т.В. Нікітчина, О.О. Ващенко,
О.М. Тарапурова, А.В. Величко, К.В. Раченко**

Характеристика кількісних змін статевих хромосом у плодів жінок групи високого ризику

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.2(62):22-24;doi10.15574/PP.2015.62.22

Кількісні аномалії статевих хромосом сумісні з постнатальним розвитком та інколи діагностуються лише в пубертатному періоді.

Мета — проаналізувати результати пренатальної цитогенетичної діагностики кількісних змін статевих хромосом у плодів вагітних жінок групи високого ризику.

Пацієнти та методи. Пренатальні ультразвукові дослідження з наступним каріотипуванням проводилися в 4354 плодів вагітних жінок групи високого ризику. Для дослідження біоптата хоріона та плаценти використовувався прямий метод обробки ворсин, а для лімфоцитів пуповинної крові — напівмікрометод.

Результати. Зміни кількості гоносом визначалися в 46 (1,06%) випадках. Найчастіше діагностувалася моносомія X — 26 (56,52%), також серед аномалій гоносом були: трисомія X хромосоми — 11 (23,91%), каріотип XXУ — 6 (13,04%), дисомія Y хромосоми — 3 (6,52%) випадки.

Висновки. При відсутності однієї з гоносом вади розвитку плода зустрічались у 9 разів частіше, ніж при наявності надлишкової X чи Y хромосоми.

Ключові слова: каріотип, гоносоми, плід, пренатальна діагностика.

Вступ

Хромосомні захворювання — значна група вроджених спадкових захворювань, які виникають унаслідок хромосомних або геномних мутацій. Частота аномалій статевих хромосом (гоносом), за даними Liao C. et al. (2013), становить 0,9% і найвища серед усіх хромосомних аномалій, діагностованих пренатально в життєздатних плодів [8].

При зміні кількості або структури гоносом клінічно спостерігаються ознаки, характерні для відомих гоносомних синдромів — Тернера, Клайнфельтера, трисомії X, дисомії Y.

Синдром Тернера пов'язаний з повною (45,X) або мозаїчною формою (45,X/46,XX; 45,X/46,XY) моносомії X хромосоми, а також з її структурними аномаліями: делеції короткого або довгого плеча X хромосоми (46,X,del(Xq), 46,X,del(Xp)), ізохромосоми (46,X,iso(Xq)), кільцеві хромосоми (46,X,r(X)). Плоди/жінки з повною моносомією X хромосоми мають більш складні аномалії, ніж носії мозаїчних і структурних порушень в одній з X-хромосом. Синдром Тернера — єдина вітальна форма моносомії, однак більшість плодів гине антенатально і тільки 1% доживає до терміну фізіологічних пологів. Тому прогноз для плодів із моносомією X, виявлених пренатально, значно гірший за прогноз для новонароджених [6].

Синдроми, обумовлені збільшенням кількості гоносом, як Клайнфельтера (47,XXY; 48,XXXU; 48,XYYY; 48,XXYY; 49,XXXXU; 49,XXXYY), полісомії X (47,XXX; 48,XXXX; 49,XXXXX) та дисомії Y (47,XYU), за винятком легкого ступеня розумової відсталості, не мають більше визначених і чітких ознак. Однак подальше зростання кількості X хромосом у каріотипі призводить, як правило, до більшої затримки розумового розвитку, ширшого спектра вад і мікроаномалій.

Більшість аномалій гоносом сумісні з постнатальним розвитком, але впливають на процеси дозрівання гамет і часто призводять до безпліддя. Основні клінічні ознаки з'являються лише в преубертатному та пубертатному періоді, а точна і своєчасна діагностика ускладнюється наявністю тканинного мозаїцизму та значною кількістю мозаїчних форм, які змінюють картину. Тільки 10% аномалій гоносом виявляються пренатально, ще 25% діагностуються в дитинстві та пубертатному періоді, а 65% залишаються нерозпізнаними [9].

Мета роботи — проаналізувати результати пренатальної цитогенетичної діагностики кількісних змін статевих хромосом у плодів вагітних жінок групи високого ризику.

Матеріали та методи дослідження

Пренатальні ультразвукові дослідження (УЗД) у реальному масштабі часу проводилися на апаратах ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX, Aloka SSD — 630, HDI 4000. Інвазивні процедури виконувались за стандартом відповідно до показань [3].

Для цитогенетичного дослідження біоптата хоріона та плаценти використовувався прямий метод фіксації [Flori E. et al., 1985; Баранов В.С. и др., 1990] з власною модифікацією. Культивування та фіксація лімфоцитів пуповинної крові проводилися з використанням напівмікрометода [Hungerford D. et al., 1965]. Препарати хромосом аналізувалися за допомогою світлових мікроскопів BX51 (Olympus) та BX53 (Olympus) на збільшенні x10000. Запис результату аналізу проводився за міжнародною номенклатурою (ISCN, 2013).

Каріотиби з порушенням кількості статевих хромосом визначалися нами у 46 (1,06%) з 4354 обстежених плодів вагітних жінок групи високого ризику.

Матеріалом для дослідження хромосомного набору плода в 15 (32,61%) випадках був біоптат хоріона. Пренатальні цитогенетичні дослідження проводилися у зв'язку з показаннями:

- вроджені вади розвитку (ВВР) плода — 7 (46,67%) випадків;
- УЗ-маркери хромосомної патології плода — 4 (26,67%) випадки;
- біохімічні маркери хромосомної патології плода — 3 (20%) випадки;
- віковий критерій вагітної та біохімічні маркери хромосомної патології плода — 1 (6,67%) випадок.

У більшості випадків — 20 (43,48%) — досліджувався біоптат плаценти. Показаннями для проведення пренатальної цитогенетичної діагностики в цих випадках були:

- ВВР плода — 11 (55%) випадків;
- УЗ-маркери — 1 (5%) випадок;
- УЗ-маркери в поєднанні з біохімічними маркерами — 1 (5%) випадок;

Аналіз розподілу показань для каріотипування плода при виявленні кількісних аномалій гоносом у плодів вагітних жінок групи високого ризику

| Показання | Каріотип | | | |
|----------------------------------|----------|--------|--------|--------|
| | 45,X | 47,XXX | 47,XXY | 47,XYY |
| ВВР | 18 | 1 | 1 | - |
| УЗ-маркери | 4 | - | 1 | - |
| Біохімічні маркери | 3 | 3 | 3 | 3 |
| УЗ-маркери та біохімічні маркери | 1 | - | - | - |
| Вік | - | 6 | - | - |
| Вік та біохімічні маркери | - | 1 | 1 | - |
| Усього | 26 | 11 | 6 | 3 |

— біохімічні маркери хромосомної патології плода — 6 (30%) випадків;

— віковий критерій матері — 1 (5%) випадок.

Сумісно біоптат плаценти і пуповинна кров досліджувалися у 9 (19,57%) випадках:

— віковий критерій матері — 3 (33,33%) випадки;

— віковий критерій матері в поєднанні з біохімічними маркерами — 1 (11,11%) випадок;

— біохімічні маркери хромосомної патології плода — 3 (33,33%) випадки;

— ВВР плода — 2 (22,23%) випадки.

Також за віковим критерієм матері досліджувалася пуповинна кров та біоптат хоріона і пуповинна кров (по 1 випадку — 2,17%).

Результати дослідження та їх обговорення

У відділенні медицини плода ДУ «ІПАГ НАМН України» при проведенні пренатальної цитогенетичної діагностики зміни кількості гоносом визначалися в 1,06% випадків серед 4354 обстежених плодів жінок групи високого ризику. Отримані результати відповідають даним Liao S. et al. (2013), за якими, частота аномалій гоносом становить 0,9% [8].

Найчастіше діагностувалася моносомія X — 26 (56,52%), також серед аномалій гоносом були: трисомія X хромосоми — 11 (23,91%), каріотипи ХХУ хромосоми — 6 (13,04%), дисомія Y хромосоми — 3 (6,52%) випадки.

У нашому дослідженні моносомія X діагностувалася в 0,6% обстежених плодів, за даними Ataman E. et al. (2012), цей показник становить 0,48% [4]. Синдром характеризується варіабельністю фенотипових проявів. Показання для каріотипування плода відображені в таблиці. Типовою ознакою, особливо летальних форм моносомії X, є шийні цистогіроми, які спостерігаються у 82,1% плодів з аномаліями розвитку [10]. У нашому дослідженні кістозні гіроми відмічалися в 11 (61,11%) з 18 плодів із ВВР. Характерними ознаками є шийний птеригіум та генералізований підшкіряний лімфатичний набряк, крім того, можуть визначатися гіпертелоризм, коротка шия, укорочена грудна клітка, затримка розвитку плода [2].

Трисомія X визначалася в 11 (0,5%) з 2194 плодів жіночої статі. Частота цієї аномалії серед новонароджених дівчат становить 0,1% [1]. Основним показанням для визначення каріотипа плода є вік вагітної (табл.). Зазвичай ця хромосомна патологія не супроводжується вадами розвитку. Слід зазначити, що в нашому дослідженні при такому каріотипі під час проведення УЗД виявлено 1 випадок вродженої вади серця плода.

Дисомія X при чоловічому каріотипі (синдром Клайнфельтера) — найчастіша форма гоносомної патології у чоловіків і, за даними Gruchy N. et al. (2011), виявляється з частотою 0,17% пренатально та 0,2% у новонароджених хлопчиків, що вказує на низький рівень невиношування в даній групі [7]. У нашому дослідженні каріотип ХХУ визначався у 6 (0,28%) з 2160 обстежених плодів чоловічої статі. Основним показанням для визначення каріотипа були змінені біохімічні маркери сироватки крові вагітних. Хоча дана патологія не має типових вад розвитку плода, показаннями для каріотипування також є ВВР обличчя плода та УЗ-маркери хромосомної патології (по 1 випадку), визначені під час УЗД (табл.).

Ще один тип аномалій гоносом, який зустрічається тільки у чоловіків, — це дисомія Y хромосоми, виявлена нами у 3 (0,14%) з 2160 обстежених плодів чоловічої статі. Частота дисомії Y становить 0,1% серед новонароджених хлопчиків. Аномалії розвитку при УЗД відсутні. Підставою для каріотипування плода у всіх випадках є змінені біохімічні маркери сироватки крові вагітних.

У нашому дослідженні вік вагітної був показанням для каріотипування в 7 (63,64%) з 11 випадків визначеної трисомії X, та в 1 (16,67%) із 6 — при діагностиці каріотипу ХХУ, що співпало з даними Boyd P.A. et al. (2010) та Chih-Ping Chen et al. (2014). За їх даними, частота трисомії X хромосоми підвищується зі зростанням віку вагітної, частота синдрому Клайнфельтера залежить від віку вагітної меншою мірою, водночас частота дисомії Y [5] та моносомії X не пов'язана з віком матері [6].

Як відомо, біохімічний скринінг розроблений для виявлення вагітних жінок групи високого ризику народження дітей з синдромом Дауна, однак зміна рівня біохімічних маркерів сироватки крові вагітних спостерігається і при інших хромосомних аномаліях. У нашому дослідженні змінені біохімічні маркери сироватки крові вагітних при виявленні дисомії Y хромосоми спостерігались у 100% випадків, при каріотипі ХХУ — 66,66%, трисомії X хромосоми — 36,36%, моносомії X — 15,38%. На противагу цьому, Vaknin Z. et al. (2008) у своєму дослідженні звертав увагу на зміну результатів біохімічного скринінга при синдромі Тернера, меншою мірою — при ХУУ і повній відсутності чутливості при інших аномаліях гоносом [11].

Висновки

Аналіз 46 випадків кількісних аномалій гоносом показав, що при відсутності однієї з гоносом вади розвитку плода при УЗД зустрічались у 9 разів частіше, ніж при наявності надлишкової X чи Y хромосоми.

ЛІТЕРАТУРА

- Атраментова Л.А. Введение в психогенетику [Электронный ресурс]: учеб. пос. / Л.А. Атраментова, О.В. Филиппова. — 3-е изд., стер. — М.: Флинта, 2014. — 472 с.
- Ультразвукові маркери хромосомних та структурних аномалій плода в другому триместрі вагітності: метод. рекомендації / І.Ю. Гордієнко, О.М. Тарапурова, Т.В. Нікітччина [та ін.]; МОЗ України, ДУ «Центральний методичний кабінет з вищої медичної освіти МОЗ України». — Київ-Харків, 2013. — 36 с.
- Гордієнко І.Ю. Аспирація ворсин хориона и плаценти / І.Ю. Гордієнко // Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика / под ред. Б.М. Петриковского, М.В. Медведова, Е.В. Юдиной. — М.: РАВУЗДПГ, Реальное Время, 1999. — С. 215—230.
- The rate of sex chromosome aneuploidies in prenatal diagnosis and subsequent decisions in Western Turkey / E. Ataman, O. Cogulu, A. Durmaz [et al.] // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* — 2012. — № 16 (2). — P. 150—153.
- Sex chromosome trisomies in Europe: prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy / P.A. Boyd, M. Loane, E. Garne [et al.] // *Eur. J. of Hum. Genetics.* — 2011. — Vol. 19 (2). — P. 231—234.
- Chih-Ping Chen Prenatal Sonographic Features of Turner Syndrome / Chen Chih-Ping, Chien Shu-Chin // *Prenat. Diagn.* — 2014. — Vol. 34 (12). — P. 1133—1138.
- Pregnancy outcomes in 188 French cases of prenatally diagnosed Klinefelter syndrome / N. Gruchy, F. Vialard, M. Decamp [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2011. — № 26 (9). — P. 2570—2575.
- Liao C. Prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidies: experience at a mainland Chinese hospital / C. Liao, C.X. Yi, D.Z. Li // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2013. — № 33 (8). — P. 827—829.
- Incidental Prenatal Diagnosis of Sex Chromosome Aneuploidies: Health, Behavior, and Fertility / J.J.P.M. Pieters, A.J.A. Kooper, A. Geurts van Kessel [et al.] // *ISRN Obstetrics and Gynecology (Online).* — 2011. — Article ID 807106. — 10 p.
- Prenatal management, pregnancy and pediatric outcomes in fetuses with septated cystic hygroma / C.Y. Sanhal, I. Mendilcioglu, M. Ozekinci [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2014. — Vol. 47 (9). — P. 799—803.
- Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities: the 8-year experience of a single medical center / Z. Vaknin, O. Reish, I. Ben-Ami [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* — 2008. — Vol. 23 (1). — P. 76—81.

Характеристика количественных изменений половых хромосом у плодов женщин группы высокого риска

И.Ю. Гордієнко, Т.В. Нікітччина, О.А. Ващенко, Е.Н. Тарапурова, А.В. Величко, Е.В. Раченко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Количественные аномалии половых хромосом совместимы с постнатальным развитием и иногда диагностируются только в пубертатном периоде.

Цель — проанализировать результаты пренатальной цитогенетической диагностики количественных изменений половых хромосом у плодов беременных женщин группы высокого риска.

Пациенты и методы. Пренатальные ультразвуковые исследования с последующим кариотипированием проводились у 4354 плодов беременных женщин группы высокого риска. Для исследования биоптата хориона и плаценты использовался прямой метод обработки ворсин, а для лимфоцитов пуповинной крови — полумикрометод.

Результаты. Изменения количества гоносом определялись в 46 (1,06%) случаях. Чаще всего диагностировалась моносомия X хромосомы — 26 (56,52%), также среди аномалий гоносом были: трисомия X хромосомы — 11 (23,91%), кариотип XXY — 6 (13,04%), дисомия Y хромосомы — 3 (6,52%) случая.

Выводы. При отсутствии одной из гоносом которой врожденные пороки развития плода встречались в 9 раз чаще, чем при наличии дополнительной X или Y хромосомы.

Ключевые слова: кариотип, гоносомы, плод, пренатальная диагностика.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.2(62):22-24;doi10.15574/PP.2015.62.22

Characteristics of quantitative changes of sex chromosomes in fetuses of high-risk pregnant women

I.Yu. Gordienko, T.V. Nikitchina, O.O. Vaschenko, O.M. Tarapurova, A.V. Velychko, K.V. Rachenko

SI «Institute of Pediatrics, Gynecology and Obstetrics NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Quantitative changes of sex chromosomes compatible with postnatal development and diagnosed sometimes only during adolescence.

Purpose — the analysis of the results of prenatal cytogenetic diagnosis of quantitative changes of gonosomes in fetuses of high-risk pregnant women.

Patients and methods. Prenatal ultrasound examination of 4354 fetuses of high-risk pregnant women was performed, followed by fetal karyotyping. For cytogenetic analysis of biopsy samples a direct method of processing the villi was used and for fetal blood — halfmicromethod.

Results. A total of 46 (1.06%) cases with quantitative changes of gonosomes were identified. Monosomy X was the most frequently diagnosed — 26 (56.52%) cases, another gonosome anomalies were: X chromosome trisomy — 11 (23.91%), XXY karyotype — 6 (13.04%), Y chromosome dysomy — 3 (6.52%) cases.

Conclusions. The absence of one of gonosomes cause congenital malformations 9 times more frequently, than the presence of extra X or Y chromosome.

Key words: karyotype, fetus, gonosomes, prenatal diagnosis.

Сведения об авторах:

Гордієнко Ирина Юрьевна — д.мед.н., проф., зав. отделением медицины плода ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-39; e-mail: VMP_@i.ua.

Нікітччина Татьяна Витальевна — к.биол.н., ст.н.сотр. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-39.

Ващенко Оксана Алексеевна — м.н.сотр. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-39.

Тарапурова Елена Николаевна — к.мед.н., вед.н.сотр. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-39.

Величко Андрей Васильевич — н.сотр. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-39.

Раченко Катерина Владимировна — лаборант первой категории отделения медицины плода

ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-39.

Статья поступила в редакцию 12.05.2015 г.