

ТКАЧ І. Р.¹✉, ГУЛЕЮК Н. Л.¹, ЗАСТАВНА Д. В.¹, БЕЗКОРОВАЙНА Г. М.¹, ГЕЛЬНЕР Н. В.¹, ФЕДИШИН Т. В.², СНІЖКО Т. Б.³, БЕНЬКО О. В.⁴

¹ Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», Україна, 79008, м. Львів, вул. Лисенка, 31а, e-mail: tkach.iryua.ihp@gmail.com

² Державний заклад «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України, Україна, 76006, м. Івано-Франківськ, вул. Чорновала, 51, e-mail: tetiana-2015@ukr.net

³ Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового, e-mail: snizhko.tanyu@bigmir.net

Україна, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

⁴ КНП «3-я міська клінічна лікарня, м. Львів»,

Україна, 79000, м. Львів, вул. Русових, 4

✉ tkach.iryua.ihp@gmail.com, (097) 986-48-20

ОСОБЛИВОСТІ КАРІОТИПУ ВТРАЧЕНИХ ВАГІТНОСТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД РЕПРОДУКТИВНОГО АНАМНЕЗУ ЖІНОК

Мета. Прогноз репродуктивної функції жінок із втратами вагітності є складним і у багатьох випадках спирається на результати каріотипування матеріалу ранніх репродуктивних втрат. Вивчали особливості каріотипу матеріалу РРВ залежно від репродуктивного анамнезу жінок з акцентом на патологію, що народжується і не народжується. **Методи.** Використовували стандартний цитогенетичний (GTG) та молекулярно-цитогенетичний (інтерфазний FISH із набором центромерних міток до хромосом 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, X та Y) методи дослідження. **Результати.** Всього обстежено 1734 зразки, отриманих внаслідок раннього переривання вагітності. Аномалії каріотипу виявлено у 39,3 % випадків. Частота аномалій каріотипу вірогідно не відрізнялася у матеріалі РРВ, отриманому від жінок із різними репродуктивними втратами, а саме: у РРВ – 38,9 %, ННВ – 38,2 % та СРВ – 41,0 % ($P > 0.05$). У групі з ННВ вірогідно частіше траплялися аномалії каріотипу, що не народжуються, і рідше, що народжуються (у порівнянні з групою СРВ), а саме: 70,15 % і 29,85 % проти 58,85 % і 41,15 % відповідно. **Висновки.** Внесок різних аномалій каріотипу у генез ранніх репродуктивних втрат залежить від репродуктивного анамнезу жінки, а саме: у жінок з ННВ вірогідно зростає частка хромосомних аномалій, що не трапляються серед новонароджених, та зменшується внесок аномалій, що трапляються серед новонароджених (у порівнянні із групою СРВ).

Ключові слова: ранні репродуктивні втрати, репродуктивний анамнез, аномалії каріотипу.

Ранні репродуктивні втрати (РРВ) – це втрата вагітності у терміні до 14 тижнів гестаційного розвитку. До РРВ відносять завмирання вагітності, мимовільні викидні та анембріонії. В спектрі всіх втрат вагітності РРВ складають 75–80 %. Ранні втрати вагітності певною мірою можна вважати механізмом природного добору, який запобігає розвитку неповноцінних плодів, оскільки вважається, що серед причин навіть до 80 % складають генетичні порушення [1,2].

Загалом приблизно 25 % жінок втрачали принаймні одну вагітність. Така разова втрата вагітності окреслюється поняттям «спорадичні репродуктивні втрати» (СРВ) [3]. Очевидно, що одноразову втрату вагітності спричиняє нетривала дія якогось умовного пошкоджувального чинника (ів), що носить тимчасовий характер і не призводить до порушень репродуктивної функції жінки в подальшому [4]. Однак у 0,5–1 % випадків після першого мимовільного переривання вагітності відбувається наступний, і жінка потрапляє в групу ризику навикового невиношування вагітності (ННВ).

Генетичні порушення, особливо хромосомні аномалії, є найчастішою причиною СРВ у першому триместрі вагітності. У біологічному матеріалі СРВ більшість хромосомних аномалій (95 %) є чисельними: трисомії аутосомних хромосом (60 %), моносомії за X-хромосою (20 %), 15 % хромосомних аномалій припадає на поліплоїдію, в переважній більшості триплоїдію [5, 6]. Принагідно слід зазначити, що внесок хромосомних аномалій в ембріональному матеріалі за ННВ на сьогодні однозначно не

© ТКАЧ І. Р., ГУЛЕЮК Н. Л., ЗАСТАВНА Д. В., БЕЗКОРОВАЙНА Г. М., ГЕЛЬНЕР Н. В., ФЕДИШИН Т. В., СНІЖКО Т. Б., БЕНЬКО О. В.

окреслений: за даними деяких досліджень, він складає 51–60 %, за іншими даними – від 5 до 29 % [7–9]. Дослідження Ogasawara M. et al. [8], Choi T. et al. [10] вказують на вірогідну відмінність частоти цитогенетичних аномалій за спорадичних викиднів та ННВ. Припускається, що зі збільшенням кількості втрачених вагітностей ймовірність хромосомної патології в плоді зменшується.

Питання щодо прогнозу репродуктивних втрат у сімей з обтяженим анамнезом не вирішене остаточно. ННВ трапляється у 2–5 % пар репродуктивного віку [11–13]. Вважається, що за відсутності аномалій каріотипу у матеріалі РВ ризик наступної втрати вагітності є вищим [8–9, 14].

Зважаючи на вищевказане, доцільним є аналіз основних цитогенетичних відхилень у матеріалі ранніх репродуктивних втрат із урахуванням репродуктивного анамнезу жінки.

Матеріали і методи

Матеріалом досліджень слугували ворсини хоріону (ВХ), отримані внаслідок раннього мимовільного переривання вагітності в терміні до 14 тижнів гестаційного розвитку, від жінок віком 18–44 роки. Аналіз отриманих зразків проводили з використанням стандартного цитогенетичного (GTG-метод) та молекулярно-цитогенетичного (інтерфазний FISH із набором центромерних міток до хромосом 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, X та Y) методів.

Результати та обговорення

Усього обстежено 1734 зразки ВХ, отримані внаслідок раннього переривання вагітності.

Аномалії каріотипу виявлено у 39,3 % (n=681) випадків.

У нашій вибірці 526 зразків отримані від жінок із ННВ, решта зразків (n=1208) – внаслідок втрати жінкою однієї вагітності, причому 468 зразків – від жінок, які мали в анамнезі успішні вагітності із народженням живих дітей (СРВ), а 740 зразків – від жінок, де репродуктивна невдача трапилася з першою (і поки що єдиною) вагітністю (разова втрата вагітності, РВВ). В подальшому жінки з РВВ частково можуть влитися як в групу ННВ (у випадку повторних РВ), так і в групу СРВ (у випадку народження здорової дитини згодом). Дані цитогенетичних досліджень матеріалу РРВ проаналізовані відповідно до перелічених репродуктивних даних. Дослідження Ogasawara M. et al. [8], Choi T. et al. [14] вказують на вірогідну відмінність частоти цитогенетичних аномалій за спорадичних викиднів та ННВ. Аналіз отриманих нами результатів (рис.) показав, що частота аномалій каріотипу вірогідно не відрізнялася у матеріалі РРВ, отриманому від жінок із різними репродуктивними втратами, а саме: у РВВ – 38,9 %, ННВ – 38,2 % та СРВ – 41,0 % (P>0.05).

Враховували чисельні геномні зміни – поліплоїдії (триплоїдії і тетраплоїдії) та хромосомні анеуплоїдії – аутосомні і гоносомні трисомії та моносомії (табл. 1). Структурні перебудови не вивчали. За нормальний (еуплоїдний) вважали каріотип, у якому не фіксували патологій за допомогою стандартного цитогенетичного аналізу, а за молекулярно-цитогенетичного дослідження були відсутні анеуплоїдії по хромосомах 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, X, Y.

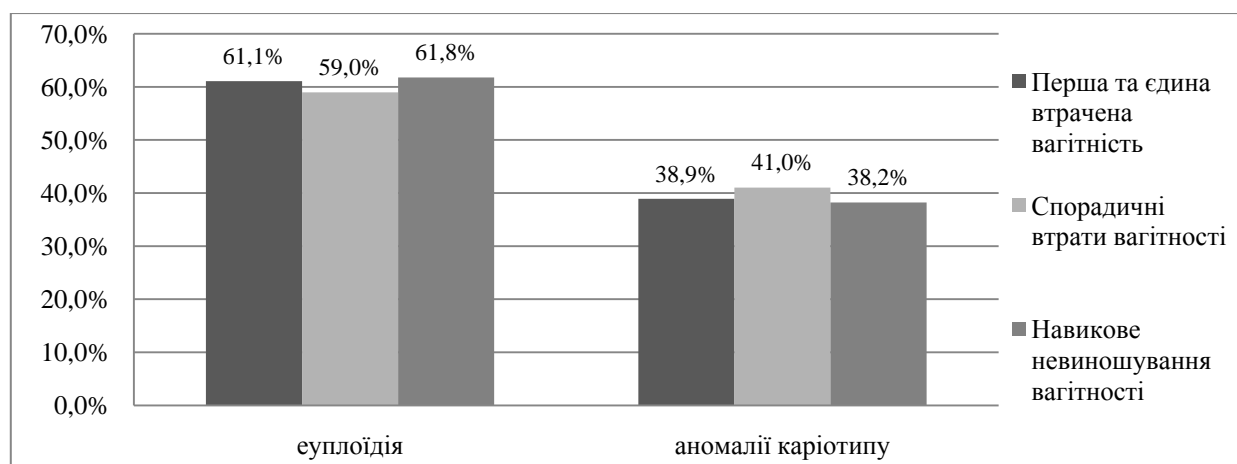


Рис. Частота аномалій каріотипу у матеріалі РРВ.

Таблиця 1. Частота та спектр аномалій каріотипу РРВ залежно від репродуктивного анамнезу жінки

Каріотип	Перша та єдина втрачена вагітність (n=288)		Спорадичні втрати вагітності (n=192)		Навикове невиношування вагітності (n=201)	
	n	%*	n	%*	n	%*
Аутосомні анеуплоїдії	135	46,9	107	55,7	101	50,2
Гоносомні анеуплоїдії	67	23,2	43	22,4	39	19,4
Поліплоїдії	86	29,9	42	21,9	61	30,4

Примітка. * – відсоток від загальної кількості патології у групі.

Усі встановлені у матеріалі РРВ аномалії каріотипу поділили на дві групи :

- Viable (V) – аномалії каріотипу, що трапляються серед живонароджених (трисомії хромосом 13, 18 та 21, гоносомні анеуплоїдії) (n=244);

- Non-Viable (NV) – аномалії каріотипу, що не зустрічаються серед живонароджених (анеуплоїдії аутосом, не включених у попередню групу, та поліплоїдії) (n=437).

Порівняли показники V та NV у матеріалі РРВ. Частота аномалій каріотипу, що не трапляється серед живонароджених є вірогідно вищою від аналогічного показника аномалій каріотипу, що трапляється серед живонароджених: 64,2 % та 35,8 % відповідно (P<0.001).

Наступним етапом дослідження стало порівняння V та NV аномалій у матеріалі РРВ із урахуванням репродуктивного анамнезу жінок (табл. 2).

Хромосомні аномалії, що трапляються у новонароджених, частіше виявлялися у групі СРВ порівняно з групою ННВ та РВВ. У відсотковому значенні їхня частка у структурі всієї патології окреслилася показниками 41,15 %, 36,46 % та 29,85 %. Статистичне опрацювання отриманих результатів засвідчило значущу відмінність за частотою хромосомних аномалій, що трапляються та не трапляються у новонароджених, тільки між групами ННВ та СРВ (P<0.025) (табл. 3). У групі з ННВ вірогідно частіше траплялися Non-Viable аномалії і рідше Viable у порівнянні з групою СРВ, а саме: 70,15 % і 29,85 % проти 58,85 % і 41,15 % відповідно.

Отже, внесок аномалій каріотипу, що не народжуються, в генез ранніх репродуктивних втрат є вищим за ННВ, ніж за СРВ, а щодо аномалій каріотипу, що народжуються, спостерігається зворотна тенденція.

Таблиця 2. Частоти Viable та Non-Viable аномалій каріотипу РРВ залежно від репродуктивного анамнезу жінки

Каріотип	Перша та єдина втрачена вагітність	Спорадичні втрати вагітності	Навикове невиношування вагітності
	%*	%*	%*
Хромосомні аномалії, <u>що трапляються</u> у новонароджених	36,46	41,15	29,85
Хромосомні аномалії, <u>що не трапляються</u> у новонароджених	63,54	58,85	70,15

Примітка. * – відсоток від загальної кількості патології у групі.

Таблиця 3. Вірогідність Viable та Non-Viable аномалій каріотипу РРВ залежно від репродуктивного анамнезу жінки

каріотип	СРВ (n=192)		ННВ(n=201)		χ^2	P
	n	%	n	%		
Хромосомні аномалії, <u>що трапляються</u> у новонароджених	79	41,15	60	29,85	5,481	<0,025
Хромосомні аномалії, <u>що не трапляються</u> у новонароджених	113	58,85	141	70,15		
каріотип	I-ша втрата (n=288)		ННВ(n=201)		χ^2	P
	n	%	n	%		
Хромосомні аномалії, <u>що трапляються</u> у новонароджених	105	36,46	60	29,85	2,312	>0,05
Хромосомні аномалії, <u>що не трапляються</u> у новонароджених	183	63,54	141	70,15		
каріотип	СРВ (n=192)		I-ша втрата (n=288)		χ^2	P
	n	%	n	%		
Хромосомні аномалії, <u>що трапляються</u> у новонароджених	79	41,15	105	36,46	1,071	>0,05
Хромосомні аномалії, <u>що не трапляються</u> у новонароджених	113	58,85	183	63,54		

Висновки

1. Частота та спектр аномалій каріотипу є подібними у матеріалі РРВ від жінок із навиком невиношуванням, разовими та спорадичними втратами вагітності.

2. Частота аномалій каріотипу, що не трапляються серед живонароджених є вірогідно вищою аналогічного показника аномалій каріотипу, що трапляються серед живонароджених: 64,2 % та 35,8 % відповідно (P<0.001).

3. Внесок різних аномалій каріотипу у генез ранніх репродуктивних втрат залежить від репродуктивного анамнезу жінки, а саме: у матеріалі РРВ, отриманому від жінок з ННВ, вірогідно зростає частка хромосомних аномалій, які не трапляються серед новонароджених, та зменшується внесок аномалій, які трапляються серед новонароджених.

References

- Levy B., Sigurjonsson S., Pettersen B., Maisenbacher M.K., Hall M.P., Demko Z., Lathi R.B., Tao R., Aggarwal V., Rabinowitz M. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 124. P. 202–209. doi: 10.1097/AOG.0000000000000325.
- Menasha J., Levy B., Hirschhorn K., Kardon N.B. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: new insights from a 12-year study. *Genet Med.* 2005. Vol. 7. P. 251–263. doi: 10.1097/01.GIM.0000160075.96707.04.
- Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage. *NICE Clinical Guidelines.* London: RCOG, 2012. 284 p.
- Ford H.B., Schust D.J. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Rev Obstet Gynecol.* 2009. Vol. 2, No. 2. P. 76–83.
- Gimovsky A. C., Pham A., Moreno S. C., Nicholas S., Roman A., Weiner S. Genetic abnormalities seen on CVS in early pregnancy failure. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 31. doi: 10.1080/14767058.2018.1542677.
- Soler A., Morales C., Mademont-Soler I., Margarit E., Borrell A., Borobio V., Muñoz M., Sánchez A. Overview of Chromosome Abnormalities in First Trimester Miscarriages: A Series of 1,011 Consecutive Chorionic Villi Sample Karyotypes. *Cytogenetic and Genome Research.* 2017. Vol. 152 (2). P. 81–89. doi: 10.1159/000477707.

7. Stern J.J., Dorfman A.D., Gutierrez-Najar M.D., Cerrillo M., Coulam C.B. Frequency of abnormal karyotype among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril.* 1996. Vol. 65. P. 250–253. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58079-0.
8. Ogasawara M., Aoki K., Okada, K. Suzumori S. Embryonic karyotype of abortuses in relation of previous miscarriage. *Fertil Steril.* 2000. Vol. 73. P. 300–304. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00495-1.
9. Carp H., Toder V., Aviram A. Daniely M., Mashiach S., Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2001. Vol. 75. P. 678–682. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01801-x.
10. Choi T.Y., Lee H.M., Park W.K., Jeong S.Y., Moon H.S. Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: a comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases. *Obstet Gynecol Sci.* 2014. Vol. 57 (6). P. 518–525. doi: 10.5468/ogs.2014.57.6.518.
11. Van den Berg M.M., van Maarle M.C., van Wely M., Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta.* 2012. Vol. 1822. P. 1951–1959. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.07.001.
12. Branch D.W., Gibson M., Silver R.M. Clinical practice. Recurrent miscarriage *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363 (18). P. 1740–1747. doi: 10.1056/NEJMcpl005330.
13. Stephenson M., Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2007. Vol. 50 (1). P. 132–145.
14. Warburton D., Kline J., Stein Z., Hutzler M., Chin A., Hassold T. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. *Am J Hum Genet.* 1987. Vol. 41. P. 465–483.

TKACH I.R.¹, HULEYUK N.L.¹, ZASTAVNA D.V.¹, BEZKOROVAINA G.M.¹, HELNER N.V.¹, FEDUSHUN T.V.², SNIZHKO T.B.³, BENKO O.V.⁴

¹ State Institution “Institute of Hereditary Pathology NAMS of Ukraine”, Ukraine, 79008, Lviv, M. Lysenko str., 31 a, e-mail: tkach.iryana.ihp@gmail.com

² SI “Carpathian Center of Human Reproduction” Ministry of Health of Ukraine Chornovola str., 51, e-mail: tetiana-2015@ukr.net

³ Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology I.D. Lanovogo, Ukraine, 76018, Ivano-Frankivsk, Halytska str., 2, e-mail: snizhko.tanya@bigmir.net

⁴ Municipal non-profit enterprise “3rd city clinical hospital of Lviv” Ukraine, 79000, Lviv, Rusovkyh str., 4

CHARACTERISTIC OF THE KARYOTYPE OF PRODUCTS OF CONCEPTION DEPENDING ON REPRODUCTIVE HISTORY OF WOMEN

Aim. The prognosis of the reproductive function of women with pregnancy loss is complex and partly based on the results of karyotyping of material of reproductive loss. We studied the features of the karyotype of material of EPL depending on the reproductive history of women with an emphasis on viable and non-viable karyotype abnormalities (KA). **Methods.** Banding cytogenetic and interphase mFISH with the centromeric probe panel for chromosomes 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, X and Y were used. **Results.** Were examined 1734 cases of material EPL. Abnormal karyotype was set in 39.3% of cases. The frequency of KA is not significantly different in the material of EPL obtained from women with different reproductive history, namely: first pregnancy loss – 38.9% RPL – 38.2% and SPL – 41.0% ($P > 0.05$). In the group with RPL significantly more frequent non-viable KA and less viable KA, compared with a group of SPL namely 70.15% and 29.85% compared to 58.85% and 41.15% respectively ($P < 0.025$). **Conclusions.** The contribution of different KA in genesis of the EPL depends on the reproductive history of women, namely women with RPL significantly increases the proportion of non-viable KA and reduced contribution viable KA compared with a group of SPL.

Keywords: early reproductive loss, maternal reproductive history, karyotype abnormalities.