

3. Выявленное повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов мелких и средних размеров в сыворотке крови больных atopической бронхиальной астмой может быть показателем предрасположенности этой категории пациентов к развитию иммунопатологических реакций, что согласуется с литературными данными об ассоциации бронхиальной астмы с рядом аутоиммунных заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рудык Б.И., Барановский П.В. Сравнительная оценка изучения содержания иммунных комплексов при инфаркте миокарда, бронхиальной астме и ревматоидном артрите // Тер. арх. — 1984. — №10. — С. 17–19.
2. Стручков П.В., Константинова Н.А., Лаврентьев В.В., Чучалин А.Г. Скрининг-тест для оценки патогенных свойств циркулирующих иммунных комплексов // Лаб. дело. — 1985. — Т. 7. — С. 410–412.
3. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. — М.: Атмосфера, 2008. — 108 с.
4. Bakunts G., Arakelyan A., Boyajyan A., Poghosyan A. Antigen composition of circulating immune complexes in

the blood of patients with hemorrhagic strokes // Westnik IAELPS. — 2001. — Vol. 6, N 42. — P. 97–99.

5. Buc M., Dzurilla M., Bucova M. Immunopathogenesis of bronchial asthma // Arch. Immunol. Ther. Exp. — 2009. — Vol. 57. — P. 331–344.
6. Cengic M., Rasic S. Importance of determination of circulating immune complexes in systemic lupus erythematosus // Med. Arch. — 2002. — Vol. 56. — P. 267–270.
7. Mackay I.R., Water J.V., Gershwin M.E. Autoimmunity: thoughts for the millennium // Clin. Rev. Allergy Immunol. — 2000. — Vol. 18, N 1. — P. 87–117.
8. Nangaku M., Couser W.G. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury // Clin. Exper. Nephrol. — 2005. — Vol. 9. — P. 183–191.
9. Nezlin R.A. Quantitative approach to the determination of antigen in immune complexes // J. Immunol. Methods. — 2000. — Vol. 237. — P. 1–16.
10. Rottem M., Shoenfeld Y. Asthma as a paradigm for autoimmune disease // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2003. — Vol. 132, N 3. — P. 210–214.
11. Voskuyl A.E., Hazes J.M., Zwiderman A.H. et al. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62, N 5. — P. 407–413.
12. Ye Y.M., Nahm D.H., Kim S.H. et al. Circulating autoantibodies in patients with aspirin-intolerant asthma: an epiphenomenon related to airway inflammation // J. Korean Med. Sci. — 2006. — Vol. 21. — P. 412–417.

УДК 618.39-021.3-091.1-055.26-055.27: 618.33-007: 575.224.23: 616-007

НО26

## ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ С ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЛОДА

Наталья Владимировна Спиридонова<sup>1</sup>, Ольга Борисовна Калинин<sup>1\*</sup>,  
Фрида Насыровна Гильмиярова<sup>1</sup>, Ольга Игоревна Мелешкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Клиническая больница №5, г. Тольятти

#### Реферат

**Цель.** Изучение частоты хромосомных аномалий плода при неразвивающейся беременности.

**Методы.** Обследованы 328 женщин в возрасте 30,34±0,34 года при сроке гестации от 3 до 22 нед при неразвивающейся беременности. Диагноз неразвивающейся беременности был подтвержден при помощи ультразвукового исследования и определения содержания хорионического гонадотропина в крови. Проводили выскабливание полости матки с последующим цитогенетическим исследованием соскоба. Препараты для цитогенетического исследования получали по унифицированной методике — ускоренным прямым методом, идентификацию хромосом осуществляли после рутинного и дифференцированного окрашивания.

**Результаты.** У 88 женщин был установлен кариотип эмбриона. У 54 (61,4%) женщин ворсины хориона и плаценты эмбриона и плода, остановившихся в развитии, имели патологический набор хромосом, у 34 (63%) женщин — в I триместре беременности, у 20 (37%) женщин — во II триместре. Высокая частота выявления патологического кариотипа зарегистрирована при первой беременности у 29 (65,9%) женщин, во время второй и последующей беременности — у 26 (59,1%). Выявлены следующие виды патологии: аутомсомные трисомии — в 32 (59,3%) случаях, триплоидии — 8 (14,8%), моносомии X-хромосомы — в 6 (11,1%), полиплоидии — в 6 (11,1%), тетраплоидии — в 2 (3,7%). Остановка развития плода произошла впервые у 268 (81,7%) женщин, генетические аномалии в данной группе выявлены в 23 (52,3%) случаях. В группе женщин с наличием в анамнезе неразвивающейся беременности эмбрион и плод имели патологический кариотип в 34 (77,1%) случаях. Женский кариотип был обнаружен чаще мужского на 7,4%: 29 (53,7%) против 25 (46,3%) случаев. На 5–6-й неделе гестации элиминировались эмбрионы с полисомией (двойные, тройные трисомии) и триплоидией, на 6–7-й неделе — с трисомией 22, на 7–8-й неделе — с трисомией 18, на 8–9-й неделе — с моносомией X, на 10–11-й неделе — с трисомией 16. Связи изменений кариотипов плода с индексом массы тела беременной выявлено не было.

**Вывод.** Высокая частота трисомии так же, как и в случае с моносомией X, свидетельствует о большой популяционной частоте и высоком проценте самоэлиминации эмбрионов с данной патологией; наличие патологического кариотипа становится причиной для более раннего прерывания беременности.

**Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность, кариотип плода, хромосомная патология, индекс массы тела.

ASSOCIATION OF MISSED MISCARRIAGE AND FETAL CHROMOSOMAL DISORDERS N.V. Spiridonova<sup>1</sup>, O.B. Kalinkina<sup>1</sup>, F.N. Gilmiyarova<sup>1</sup>, O.I. Meleshkina<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia, <sup>2</sup>Clinical Hospital

Адрес для переписки: maiorof@mail.ru

*№5, Togliatti, Russia.* **Aim.** To study the frequency of chromosomal disorders as a cause of missed miscarriage. **Methods.** 328 women aged 30,34±0,34 years with missed miscarriage at 3 to 22 weeks of gestation were examined, the missed miscarriage was diagnosed by ultrasonography and human chorionic gonadotropin blood level. Endometrectomy with further scrape cytogenetic examination were performed. The preparations for cytogenetic examination were obtained by unified direct express-method, karyotyping was performed after the routine and differentiated staining. **Results.** Fetal karyotype was defined in 88 women. In 54 (61.4%) women, chorionic villi and placenta of miscarried fetuses had chromosome pathologies, in 34 (63%) women – at 1<sup>st</sup> trimester, in 20 (37%) – at 2<sup>nd</sup> trimester. High frequency of pathological karyotypes identification was observed in 29 (65,9%) women with first pregnancy, compared to 26 (59.1%) women with second and subsequent pregnancies. The following pathologies were found: autosomal trisomy – in 32 (59.3%) women, triploidy – in 8 (14.8%) women, X-chromosome monosomy – in 6 (11.1%) women, polyploidy – in 6 (11.1%), tetraploidy – in 2 (3.7%) women. It was the first missed miscarriage in 268 women (81.7% of cases), with 23 genetic anomalies found in 23 (52.3%) of such cases. In women with repeated missed miscarriage, fetal genetic disorders were revealed in 34 (77.1%) of cases. Female karyotype was found by 7,4% more frequent compared to male karyotype: 29 (53.7%) versus 25 (46.3%) cases. Fetuses with polysomy (double and triple trisomy) and triploidy were eliminated at 5–6 weeks of gestation, fetuses with 22 chromosome trisomy at 6–7 weeks of gestation, with 18 chromosome trisomy – at 7–8 weeks of gestation, with X monosomy – at 8–9 weeks of gestation, with 16 chromosome trisomy – at 10–11 weeks of gestation. No relations of fetal karyotype mutations to maternal body mass index were revealed. **Conclusion.** High frequency of trisomy, as well as in the case of X-chromosome monosomy, points at high incidence and high percentage of autoelimination of the fetuses having this pathology. The presence of pathological karyotype is the reason for earlier pregnancy termination. **Keywords:** missed miscarriage, fetal karyotype, chromosomal pathology, body mass index.

Удельный вес неразвивающейся беременности в структуре репродуктивных потерь достаточно высок и составляет от 10–20% [2] до 45–88,6% случаев [3, 6]. Несмотря на то, что эта проблема привлекает достаточное внимание исследователей, в первую очередь акушеров-гинекологов, причины и предпосылки развития замершей беременности однозначно не выяснены, а зачастую и спорны [5].

Доля хромосомных аномалий эмбриона при неразвивающейся беременности варьирует в широких пределах и по данным разных авторов составляет от 18 до 55% [8, 9], тем не менее, генетический фактор считают одним из ведущих, особенно при остановке развития беременности на ранних сроках. Вопрос о причинах хромосомных нарушений остаётся дискуссионным. В литературе приводят различные данные о характере хромосомной патологии, которую чаще всего регистрируют при анализе данных о неразвивающихся беременностях. К основным аномалиям кариотипа абортусов относят моносомию [10] и трисомию хромосом 16 и 22 [6]. Столь противоречивые данные требуют продолжения исследований в этом направлении, необходимо расширять представления о спектре хромосомной патологии, а также о её значении в генезе неразвивающейся беременности.

Цель исследования – изучить частоту хромосомных аномалий плода при неразвивающейся беременности.

Обследованы 328 женщин с диагнозом «неразвивающаяся беременность». Критерии отбора: наличие данных, подтверждающих остановку развития плода, возраст от 19 до 40 (в среднем 30,34±0,34) лет, срок гестации от 3 до 22 нед. Критерии исключения: клинические проявления начавшегося выкидыша, присоединение вторичной инфекции, наличие соматической и гормональной патологии, привычное невынашивание беременности (три потери беременности и более в анамнезе). Из них у 88 женщин был установлен кариотип эмбриона, остановившегося в развитии. Материалом для исследования служили

капиллярная и венозная кровь женщины, ворсины хориона и плаценты абортусов.

Беременность устанавливал врач акушер-гинеколог на основании анамнестических, клинических и инструментальных данных. Диагноз неразвивающейся беременности был подтверждён при помощи ультразвукового исследования и определения содержания хорионического гонадотропина в крови.

Взятие материала для проведения кариотипирования осуществляли после выскабливания полости матки у пациенток с неразвивающейся беременностью. Препараты для цитогенетического исследования получали по унифицированной методике – ускоренным прямым методом, идентификацию хромосом осуществляли после рутинного и дифференцированного окрашивания.

Статистический анализ данных проводили в среде статистического пакета SPSS 11.5 и Microsoft Excel. Среди описательных статистик приведены среднее арифметическое и его ошибка ( $M \pm m$ ), медиана для количественных показателей; абсолютные и относительные частоты (проценты) для номинальных признаков. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Сравнение количественных показателей в двух группах проводили с помощью критерия t Стьюдента и с помощью критерия Манна-Уитни-Вилкоксона. Распределение большинства изученных показателей было нормальным, при наличии отклонений применяли параметрические и непараметрические методы статистики. Для признаков, измеренных в номинальной шкале, выполняли анализ таблиц сопряжённости с расчётом критерия  $\chi^2$ . Для таблиц сопряжённости размерностью 2×2 статистическую значимость оценивали с помощью точного метода Фишера.

Анализ исходов беременности за год показал, что доля невынашивания составляет 18,8%, неразвивающаяся беременность среди них составляет 32,3%. Таким образом, у пятой части женщин беременность заканчивается фаталь-

но – потерей плода, у трети из них диагностируют неразвивающуюся беременность, причём характерно, что эту группу репродуктивных потерь составляют молодые женщины в возрасте  $30,34 \pm 0,34$  года.

Структура неразвивающейся беременности по данным исследования выглядит следующим образом: 317 (96,6%) из 328 случаев остановки развития эмбриона произошла в I триместре, 11 (3,4%) – во II триместре.

При цитогенетическом анализе ворсин хориона и плаценты эмбрионов, остановившихся в развитии, было установлено, что 54 (61,4%) из 88 содержали патологический набор хромосом: 34 (63%) – в I триместре, 20 (37%) – во II триместре. При анализе клинико-анамнестических данных женщин с неразвивающейся беременностью было отмечено, что медиана в группе с кариотипически нормальными эмбрионами составила 30,0 лет, а в группе с патологическим кариотипом эмбриона – 32 года.

Среди обследованных остановка развития плода происходила во время второй и последующих беременностях в 2,7 раза чаще, чем во время первой беременности ( $p < 0,01$ ). Первая беременность была неразвивающейся у 89 (27,1%) женщин из 328, вторая и последующая беременности оказались неразвивающимися у 239 (72,9%) женщин.

Высокий процент эмбрионов с патологическим кариотипом у 29 (65,9%) женщин из 44 выявлен при первой беременности. Во время второй и последующей беременностей сократилось количество aberrантных эмбрионов у 26 (59,1%) женщин, а число эмбрионов с нормальным кариотипом возросло до 18 (40,9%).

Согласно классификации основных типов хромосомных аномалий [1], мы выделили пять групп патологии кариотипа эмбриона и плода, остановившихся в развитии: первую составили моносомии по X-хромосоме; вторую – аутосомные трисомии; третью – триплоидии; четвёртую – тетраплоидии, пятую – другие (полиплоидии). Проанализирована их частота. Наибольшую группу составили аутосомные трисомии, которые встретились в 32 (59,3%) случаях, на втором месте – триплоидии (8 случаев, 14,8%), на третьем – моносомии X-хромосомы и полиплоидии (по 6 случаев, 11,1%), реже выявляли тетраплоидии – у 2 (3,7%) пациенток.

Наиболее частой патологией кариотипа эмбриона и плода оказалась трисомия 18, триплоидия встречалась по 8 (14,8%) случаев. Далее следуют трисомии 16 и 22, которые зарегистрированы при 7 (13%) беременностях. Обращает на себя внимание тот факт, что в случаях моносомий недостающей хромосомой обычно оказывается X-хромосома, а в случаях избыточных хромосом дополнительная хромосома чаще всего оказывается аутосомой.

При анализе данных с позиции частоты неразвивающейся беременности в анамнезе пациенток распределение нормальных и пато-

логических кариотипов эмбриона сложилось следующим образом: первую группу составили женщины, у которых остановка развития плода произошла впервые вне зависимости от числа беременностей, количества родов, абортот и внематочных беременностей в анамнезе. Данная группа включала 268 женщин из 328 (81,7% случаев). Генетически патологические эмбрионы встречаются в данной группе у 23 женщин из 44 с первой неразвивающейся беременностью, у которых определяли кариотип эмбриона (в 52,3% случаев).

Во вторую группу вошли женщины, в анамнезе которых был эпизод остановки развития плода при предыдущих беременностях. Количество эмбрионов и плодов с патологическим кариотипом в этой группе составило 34 (77,3%) из 44, что на 25% больше, чем у женщин первой группы.

Проанализировав распределение нормальных и патологических кариотипов в связи с половой принадлежностью эмбриона/плода, мы получили следующее. Женский кариотип был обнаружен чаще мужского на 7,4%, в 29 (53,7%) случаях, мужской – в 25 (46,3%). Среди эмбрионов и плодов с нормальным набором хромосом женский пол также превосходил по численности мужской и определялся в 21 (61,7%) и 13 (38,2%) случаях соответственно. При подсчёте aberrантных эмбрионов и плодов, на первый взгляд, женские встречались чаще, но если учесть, что при моносомии X все эмбрионы женского пола (6 случаев), распределение сложилось иным образом: 23 из 48, исключая моносомию (48%), женских и 25 (52,0%) мужских кариотипов.

Во многом сроки, на которых происходит гибель зародыша, отражают вариации относительных частот различных aberrаций. Предполагают, что чем более летальной является комбинация хромосом, тем на более ранних сроках происходит остановка развития и тем реже будет обнаруживаться такая aberrация в материалах выкидышей в связи с трудностью обнаружить подобный зародыш и провести исследование. Согласно полученным данным, основная масса неразвивающихся беременностей происходит на сроке 6–7 и 7–8 нед гестации, с преобладанием патологического кариотипа эмбриона. Эмбрионы с нормальным кариотипом элиминировались чаще на 6–7-й и 8–9-й неделях гестации. Для моносомии X характерен срок остановки развития 8–9 нед, для трисомии 16 – 10–11 нед, для трисомии 18 – 7–8 нед, для трисомии 22 – 6–7 нед, для полисомий (двойные, тройные трисомии) – 5–6 нед, для триплоидий – 5–6 нед.

Нами было проведено исследование хромосомной патологии плода в зависимости от индекса массы тела беременной. Связи изменений кариотипов плода с индексом массы тела женщины выявлено не было.

Таким образом, неразвивающаяся беременность бывает одной из трёх ключевых причин невынашивания беременности. Высокий процент

эмбрионов с патологическим кариотипом, оставшихся в развитии во время первой беременности, свидетельствует в пользу спорадической хромосомной мутации, точковом воздействии неблагоприятных факторов на гаметы большинства семейных пар и отсутствии у женщин данной группы нарушений, связанных с фактом беременности. Тогда как во время второй или последующей беременности возросло количество эмбрионов без патологии кариотипа, а aberrantными оказались 26 (59,1%) эмбрионов, что свидетельствует о кумуляции этиологических факторов, способствующих развитию репродуктивных потерь по мере роста числа беременностей, а также о том, что не во всех случаях хромосомная патология плода изолировано приводит к прекращению его развития. Вероятность останковки развития кариотипически нормального эмбриона возрастает за счёт действия факторов со стороны эндометрия и организма женщины в целом. В группе женщин с повторными неразвивающимися беременностями процент хромосомных аномалий был выше. Данный факт, скорее всего, подтверждает мнение ряда исследователей, полагающих, что в этиологической структуре неразвивающейся беременности в ранние её сроки наибольшее значение имеют различные сочетания нескольких факторов, приводящих к нарушению фолликулогенеза, что вызывает снижение качества яйцеклеток за счёт повторяющихся ошибок в мейозе с последующим неравномерным расхождением хромосом [4].

## ВЫВОДЫ

1. Исходя из результатов нашей работы, 5-9-недельный срок гестации является критическим для вынашивания плода независимо от генетических или других причин. Наличие патологического кариотипа становится причиной для более раннего прерывания беременности. Подтверждением этого служат приводимые данные о практическом отсутствии патологического

кариотипа во II триместре беременности (за исключением случая структурной несбалансированной транслокации у эмбриона, унаследованной от отца).

2. В материале выкидышей трисомии представляют более половины всех количественных хромосомных aberrаций — 32 (59,3%) случая. Высокая частота трисомии 18, так же как и в случае с моносомией X, свидетельствует о высоком проценте самоэлиминации эмбриона и плода с данной патологией, а также может быть показателем увеличения популяционной частоты данного синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 448 с.
2. Доброхотова Ю.Э., Джебавва Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 144 с.
3. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности. — М.: МИА, 2005. — 448 с.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2005. — 304 с.
5. Спиридонова Н.В., Буданова М.В., Гусякова О.А. и др. Метаболические аспекты невынашивания беременности у женщин с синдромом потери плода // Астрахан. мед. ж. — 2011. — Т. 6, №3. — С. 248-250.
6. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. — М.: МИА, 2007. — 224 с.
7. Bettio D.A., Levi V., Setti P.E. Chromosomal abnormalities in miscarriages after different assisted reproduction procedures // Placenta. — 2008. — Vol. 29. — P. 126-128.
8. McKinlay R.J., Gardner G.R.S. Chromosome abnormalities and genetic counseling. — N.Y.: Oxford University Press, 2004. — P. 25.
9. Pflueger S.M.V. Cytogenetics of spontaneous abortions. The principles of clinical cytogenetics. — New Jersey: Humana Press, 2005. — P. 323-345.
10. Schieve L.A., Tatham L., Peterson H.B. et al. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States // Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 101, N 5. — P. 959-967.