

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ХРОМОСОМНОМ МОЗАИЦИЗМЕ, ОГРАНИЧЕННОМ ПЛАЦЕНТОЙ

Исследовано течение беременности и ее исходы у 12 пациенток с ограниченным плацентарным мозаицизмом. Среди них у 5 беременных отмечался повышенный уровень свороточного ХГЧ (>2 МоМ). В группе беременных с плацентарным мозаицизмом обнаружено достоверное повышение сосудистой резистентности в маточных артериях при сроках беременности 20 и 36 недель. В одной трети случаев беременность завершилась преждевременно, в четверти случаев установлена гипотрофия плода. Практически во всех плацентах обнаружены морфологические признаки нарушения созревания ворсин и плацентарной недостаточности. Полученные результаты отражают возможное негативное влияние хромосомного мозаицизма в плаценте на течение и исход беременности.

В настоящее время одной из серьезных проблем пренатальной диагностики хромосомных заболеваний является хромосомный мозаицизм. Под хромосомным мозаицизмом понимают наличие в тканях индивидуума, произошедшего из одной зиготы, двух или более клеточных линий с различным кариотипом [8]. При этом клетки с нормальным и аномальным кариотипами могут наблюдаться во всех тканях организма (генерализованный, истинный мозаицизм), или ограничиваться какими-либо тканями (ограниченный мозаицизм). Как правило, хромосомный набор, выявляемый у плода, представлен и в плаценте. Однако, при цитогенетическом исследовании клеток ворсин хориона, полученных при хорионбиопсии, приблизительно в 2% случаев встречаются хромосомные аномалии, наиболее часто трисомии, ограниченные плацентой [9].

Данные литературы о влиянии плацентарного мозаицизма на течение и исход беременности неоднозначны. Предполагается, что некоторые осложнения и неблагоприятные исходы беременности могут быть связаны с наличием ограниченного плацентарного мозаицизма. По данным Johnson at.al. (1990), общие потери плодов при беременностях с ограниченным плацентой хромосомным мозаицизмом достигают 16,7% по сравнению с 2,3% в общей популяции [7]. Около 2% беременностей, развивающихся при наличии мозаицизма в плаценте, завершаются спонтанными абортми до 28 недель [11]. Высокая частота плацентарного мозаицизма наблюдается в последках спонтанных абортусов, погибших плодов [8] и плодов с

синдромом задержки развития (СЗРП) [16]. В исследовании, проведенном Leshot N.J., Schuring-Vlot G. H. (1996), было выявлено, что при наличии хромосомного мозаицизма в плаценте в 12,3% случаев наблюдался синдром задержки развития плода [11]. Предполагается, что патологические исходы беременности чаще встречаются при наличии ограниченного плацентой мозаицизма по хромосомам 9, 16, 22, для которых наиболее характерно мейотическое происхождение мозаицизма [13].

Наряду с этим, было продемонстрировано [14], что большая часть беременностей, сочетающихся с плацентарным мозаицизмом, протекает без осложнений и завершается рождением здоровых детей, не отличающихся по гестационному возрасту, весу и оценке по шкале АПГАР при рождении от детей контрольной группы. Не выявлено связи между наличием плацентарного мозаицизма по трисомии 8, 12, половым хромосомам и акушерскими осложнениями [6, 15, 17].

Целью настоящего исследования является анализ течения беременности и ее исходов при наличии ограниченного плацентой хромосомного мозаицизма, выявленного в результате цитогенетической пренатальной диагностики.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 12 беременных с ограниченным плацентарным мозаицизмом, выявленным в результате инвазивной пренатальной диагностики в НИИАГ им. Д. О. Отта.

Показания к пренатальному кариотипированию и структура, выявленной в результате цито-

генетического исследования патологии хориона, и данные биохимического исследования маркерных сывороточных белков, представлены в таблице 1.

Возраст беременных находился в пределах от 22 до 44 лет, при этом большинство женщин (7) было старше 35 лет.

Данная беременность была первой у одной женщины. 7 женщин были повторнородящими, предшествующие роды у них протекали без осложнений. Самопроизвольные аборт в анамнезе были у 4, медицинские аборт — у 6 женщин. У 7 пациенток наблюдались гинекологические заболевания, в числе которых — миома матки (у 3), хронический аднексит (у 3) и эрозия шейки

матки (у 2). Четыре пациентки перенесли до беременности генитальные инфекции (микоплазмоз, уреоплазмоз, хламидиоз), по поводу которых все получали лечение. Во время данной беременности в 2 случаях проводилась антибактериальная терапия в связи с выявленным уреоплазмозом (№ 3, 10).

С помощью ультразвукового диагностического прибора ALOKA-SSD2000, начиная с 20 недель беременности, с интервалом в 4 недели всем беременным производили ультразвуковое исследование, при котором измеряли основные фетометрические параметры (бипариетальный размер, окружность головки и животика, длина бедренной кости), исключали пороки развития плода. В эти же

сроки беременности выполняли доплерометрические исследования кровотока в артерии пуповины, средней мозговой артерии плода и в маточных артериях. При оценке кривых скоростей кровотока (КСК) вычисляли систоло-диастолическое отношение (СДО), индекс пульсации (ИП) и индекс резистентности (ИР). Полученные данные сопоставлялись с нормативными таблицами [1, 2].

Уровни АФП и ХГ в сыворотке крови беременных определяли в сроки 15–19 недель иммуноферментным методом. Полученные концентрации белков пересчитывали относительно средних норм для каждого срока беременности по специальным нормативным таблицам и выражали в МоМ

Таблица 1

Результаты биохимических и цитогенетических исследований в группе беременных при наличии ограниченного плацентарного мозаицизма

№*	Показания для пренатального кариотипирования	Срок беременности, нед.	Результаты биохимического скрининга		Кариотип клеток хориона	Доля аномальных клеток в препарате, %
			АФП МоМ	ХГЧ МоМ		
1	Возраст	19	0,9	4,0	45, X [1]/46, XY, 9qh+[11]	8,3
2	Возраст	14	0,9	—	45, XY, -14, -21, +t(14;21) [3]/46, XY [17]	15
3	Возраст	16	1,5	0,9	48, XX, +7, +7[2]/46, XX, [17]	10,5
4	Возраст	16	0,9	0,5	47, XX, +3[1]/46, XX [12]	7,7
5	Возраст	17	—	—	47, XX, +C[1]/46, XX[5]	16,7
6	Возраст	13	—	—	47, XY, +7[1]/46, XY, [21]	4,5
7	Рождение ребенка с болезнью Дауна в анамнезе	10	2,9	5,2	48, XX, +C, +18[1]/47, XX, +C[3]/46, XX[21]	16
8	Рождение ребенка с болезнью Дауна в анамнезе	10	0,8	1,0	47, XX, +3[9]/46, XX[14]	39,1
9	Биохимические маркеры	19	0,9	2,8	47, XY, +mar[2]/46, XY[11]	15,3
10	Биохимические маркеры	18	1,0	2,4	47, XY, +C[1]/46, XY[27]	3,6
11	Рождение ребенка с МВПР в анамнезе	12	1,1	4,4	46, XY, 9ph, +7, -19[1]/46, XY, 9ph[31]pat	3,1
12	Привычное невынашивание	19	2,4	1,3	45, X[1]/45, XX[7]	12,5

* Номера пациентов в тексте и таблицах соответствуют таковым в данной таблице.

МВПР — множественные врожденные пороки развития.

(multiply of median). Повышенными считали уровни АФП и ХГЧ более 2,0 МоМ.

Для оценки соответствия весовых показателей новорожденных сроку гестации пользовались центильными таблицами (Дементьева Г. М., 1981, Полачек К., 1986). Массу тела новорожденного ниже 25, 10 и 5 процентиля для соответствующего срока беременности и расценивали как гипотрофию плода соответственно I, II и III степени.

Гистологическое исследование плацент выполнено в лаборатории патоморфологии НИИАГ им. Д. О. Отта. При микроскопическом исследовании изучали состояние пуповины, децидуальной и хориальной пластинок, экстраплацентарных оболочек, ворсин всех калибров и межворсинчатого пространства. Оценивали зрелость ворсин хориона и наличие морфологических признаков хронической плацентарной недостаточности [4].

Результаты и обсуждение

Настоящая беременность у всех наблюдаемых наступила спонтанно. Ранний токсикоз от-

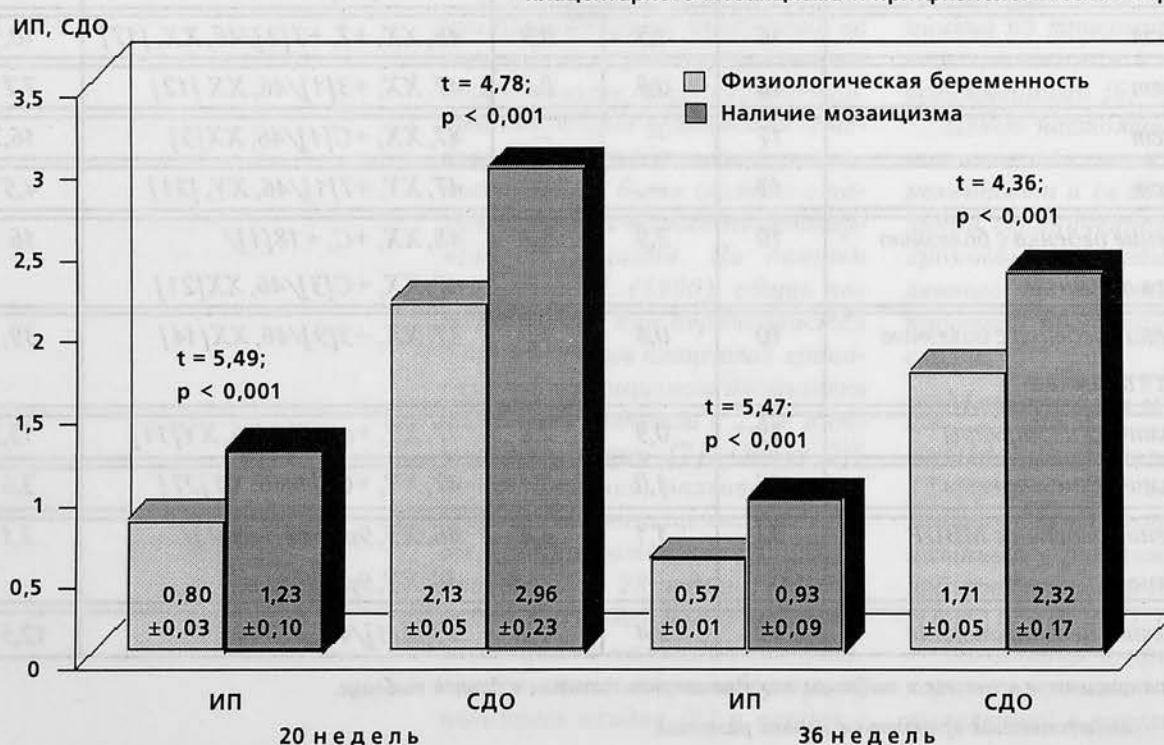
мечен у 2 пациенток (№ 3, 6). Одна беременная перенесла в первом триместре беременности ОРВИ с повышением температуры тела (№ 2). Стационарное лечение в связи с угрозой прерывания беременности в первом триместре наблюдалось в пяти случаях.

Средний уровень АФП составил $1,33 \pm 0,56$ МоМ, ХГЧ — $2,49 \pm 1,41$ МоМ. Согласно данным литературы, повышенный (>2 МоМ) уровень ХГЧ в сыворотке крови отмечается примерно в половине случаев (54%) беременностей с ограниченным плацентарным мозаицизмом [12]. Известно, что при некоторых хромосомных аномалиях, в частности, при болезни Дауна, у плода уровень материнского сывороточного ХГЧ повышен, что связывают с недостаточной зрелостью трофобласта, который синтезирует повышенное количество гормона [10]. Можно предположить, что при мозаичном варианте анеуплоидии общая продукция ХГЧ изменяется за счет его повышенной продукции в аномальных областях плаценты.

При оценке КСК в артерии пуповины на протяжении второй

половины беременности, средние значения показателей сосудистой резистентности (ИП и СДО) в исследуемой группе не имели достоверных различий с таковыми среди женщин с физиологически протекавшей беременностью [1], тогда как в маточных артериях данные показатели были достоверно выше среди беременных с плацентарным мозаицизмом при сроках беременности 20 и 36 недель (рис. 1). Согласно исследованиям, опубликованным в литературе, выявление повышения сосудистой резистентности в маточных артериях в 20–24 недели беременности позволяет прогнозировать такие акушерские осложнения, как гестоз и СЗРП [2]. В нашем исследовании при изучении КСК в маточных артериях при сроке беременности 20 недель, значение ИП превысило границы нормы для данного срока (более 95 процентиля) у 7 пациенток (№ 1, 2, 3, 5, 8, 10, 11). У 3 из них повышенная сосудистая резистентность в маточных артериях сохранялась на протяжении всей второй половины беременности (№ 2, 8, 10). Токсикоз второй половины беременности отмечался в 4 случаях: в

Рис. 1. Показатели сосудистой резистентности в маточных артериях у беременных при наличии ограниченного плацентарного мозаицизма и при физиологической беременности



одном случае выявлены отеки беременных (№ 8), в двух — нефропатия-I (№ 5, 11) и в одном — нефропатия-II (№ 10). У 2 пациенток произошли преждевременные роды (№ 1, 10) и у одной из них (№ 10) наблюдалась гипотрофия новорожденного.

Известно, что основным патофизиологическим механизмом развития гемодинамических нарушений в маточных артериях при беременности является неполная инвазия трофобласта в спиральные артерии, что приводит к повышению сосудистой резистентности в бассейне этих артерий [2]. Физиологические преобразования спиральных артерий происходят на протяжении первого и второго триместров беременности и сопровождаются трофобластической инвазией сначала в децидуальные, а затем, и в миометральные сегменты. Можно предположить, что наличие на данных этапах аномальных клеточных клонов, способно нарушить инвазивную способность трофобласта.

Осложнения беременности и ее исход у женщин при различных типах хромосомного мозаицизма в плаценте представлены в таблице 2. Различные формы гестоза были диагностированы у 7 беременных: в 3 случаях — отеки беременных (№ 7, 8, 12), в 2 — нефропатия-I (№ 5, 11) и в 1 случае — нефропатия-II (№ 10). Признаки угрожающего прерывания беременности во второй ее половине наблюдались в 6 случаях (№ 1, 4, 6, 9, 10, 11).

В одном случае у повторнородящей 39 лет с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, в плаценте которой была выявлена мозаичная форма трисомии 7 (№ 6), произошел самопроизвольный выкидыш при сроке беременности 26 недель. Отсутствие у данной пациентки других вероятных этиологических факторов, приводящих к прерыванию беременности, позволяет предположить участие плацентарного

мозаицизма в патогенезе невынашивания.

У трех повторнобеременных первородящих женщин (№ 1, 9, 10), не имевших экстрагенитальной патологии, беременности завершились преждевременными родами при сроках беременности 36–37 недель. В одном случае (№ 1) у беременной 40 лет в анамнезе были самопроизвольные выкидыши ранних сроков. В другом случае (№ 9) у беременной был выявлен уреамплазмоз, что не позволяет исключить участие инфекционного агента в преждевременном прерывании беременности. В третьем случае у беременной 26 лет с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом преждевременные роды произошли на фоне тяжелой формы гестоза (нефропатии-II), сочетающегося с гипотрофи-

ей плода. В остальных случаях беременность завершилась срочными родами.

Масса доношенных детей при рождении составила в среднем $3528,75 \pm 398,75$ г (от 2800 до 4350 г), рост — $51,2 \pm 1,8$ см (от 48 до 53 см). Среди недоношенных детей средняя масса при рождении составила $2606,67 \pm 137,78$ г, рост — $45,7 \pm 1,1$ см. Гипотрофия новорожденного I степени установлена в 3 случаях (№ 7, 9, 10).

Во всех исследованных плацентах было выявлено нарушение нормальной гистологической структуры и морфологические признаки плацентарной недостаточности. В 7 из 8 случаев обнаружены выраженные признаки нарушения дифференцировки и созревания ворсин хориона по типу промежуточных незрелых ворсин

Таблица 2

Акушерские осложнения беременности и ее исходы у пациенток с различными типами плацентарного мозаицизма

№	Угроза прерывания беременности		Гестоз	Исход беременности	Срок родов, нед.	Новорожденный	
	< 16 нед	> 16 нед				Вес, г	Рост, см
1	+	+	—	Преждевременные роды	36	2650	47
2	—	—	—	Срочные роды	37	3340	51
3	—	—	—	Срочные роды	40	3950	55
4	—	+	—	Срочные роды	38	2880	49
5	—	—	Нефропатия-I	Срочные роды	40	4350	53
6	—	+	—	Поздний самопроизвольный аборт			
7	+	—	Отеки	Срочные роды	38	2800	48
8	—	—	Отеки	Срочные роды	38	3560	50
9	—	+	—	Преждевременные роды	37	2770	46
10	+	+	Нефропатия-II	Преждевременные роды	36	2400	44
11	+	+	Нефропатия-I	Срочные роды	40	3850	53
12	+	—	Отеки	Срочные роды	38	3500	51

(№ 1, 7, 9), или диссоциированное созревание (№ 4, 8, 10, 12). Считается, что персистенция промежуточных незрелых ворсин при сохранении их морфофункциональной активности возникает при раннем антенатальном повреждении, в период от 8 до 18 недель гестации [3]. При этом основным патогенетическим механизмом нарушения является недостаточная повторная инвазия трофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий.

Предполагается, что при наличии мозаицизма в плаценте исход беременности зависит от многих факторов, в том числе, от того, какая хромосома вовлечена в данный процесс, а также от происхождения мозаицизма (митотическое или мейотическое), степени выраженности анеуплоидии и наличия однородительской дисомии [17].

По результатам наших исследований, наиболее часто в мозаицизм были вовлечены хромосомы 3, 7, 11 и X. По данным других авторов плацентарный мозаицизм наиболее характерен для хромосом 2, 7, 9, 15, 16, 22 [9]. Данные разногласия могут объясняться различием используемых методов цитогенетической диагностики, применяемых в разных странах, и наличием связи анеуплоидии по определенным хромосомам с определенными тканями. Так, для анеуплоидии по хромосоме 2 наиболее характерна локализация в клетках мезенхимы, а по хромосоме 3 — в цитотрофобласте [17]. Ввиду того, что при использовании метода анализа «прямых» хромосомных препаратов оценивается кариотип цитотрофобласта, выявление мозаицизма, характерного для мезенхимальных клеток, не представляется возможным. Отсутствие случаев с мозаичной трисомией 16 в нашем исследовании может быть связано с тем, что в наше исследование были включены женщины с прогрессирующей беременностью, тогда как трисомия 16 наиболее часто

выявляется при ранних спонтанных абортах [5].

Частота неблагоприятных исходов беременности зависит от распространенности анеуплоидной линии в плаценте, однако, прогностическое значение степени анеуплоидии считается низкой [17]. Доля анеуплоидии в цитогенетических препаратах в нашем исследовании составила от 3,1% до 39,1%. Нам не удалось выявить зависимости между степенью анеуплоидии и наличием осложнений беременности. Так, в случае самопроизвольного позднего аборта, доля анеуплоидных клеток составила 4,5%, в случаях с гипотрофией плода — от 3,6 до 15,3%. Максимальное содержание аномальных клеток в препарате (39,1%) было обнаружено при беременности с мозаичной трисомией 3, завершившейся неосложненными срочными родами (№ 8). Однако, поскольку мы исследовали только трофобласт, нами не были учтены анеуплоидные клоны, возможно существующие в мезенхиме ворсин, что может исказить реальную степень анеуплоидии.

Предполагается, что исход беременности определяется хромосомой, вовлеченной в плацентарный мозаицизм. Отдельные хромосомы (2, 16, 22), вероятно, содержащие гены, отвечающие за факторы роста или функции плаценты, при наличии анеуплоидии могут в большей мере нарушать нормальное течение беременности [17]. По данным литературы, трисомия 7 достаточно часто обнаруживается в трофобласте, однако, ее присутствие, как правило, не оказывает существенного повреждающего влияния на рост и развитие плода [13]. В нашем исследовании в 4 случаях имел место дисбаланс хромосомы 7: в одном из них произошел поздний самопроизвольный аборт (№ 6), в другом — преждевременные роды и в 2 случаях (№ 3, 11) беременность завершилась рождением доношенных детей, соответствующих сроку гестации по весоростовым показателям.

Определенное влияние на функции плаценты и состояние плода может оказывать происхождение мозаицизма. Аномальные исходы беременности, включая СЗРП, в большей степени связаны с мейотическим происхождением анеуплоидии, при этом механизм возникновения мозаицизма зависит от вовлеченной в данный процесс хромосомы [13]. Так, соматическое (постмейотическое) происхождение трисомии наиболее характерно для хромосом 2, 7, 8, 10 и 12, тогда как мейотическое — для трисомий 9, 16 и 22 [13]. К сожалению, в исследованных нами случаях происхождение анеуплоидии не было установлено.

Медико-генетический анализ изученных нами случаев позволяет проследить характер основных акушерских осложнений при наличии ограниченного плацентой хромосомного мозаицизма. Так, у большинства пациенток наблюдались признаки угрожающего прерывания беременности на различных ее сроках, а также проявления плацентарной недостаточности, в отдельных случаях декомпенсированной, подтвержденной морфологически и приводящей к гипотрофии плода и новорожденного.

Таким образом, есть все основания рассматривать ограниченный плацентой хромосомный мозаицизм как фактор риска по возникновению акушерской и перинатальной патологии. Очевидна необходимость дальнейшего углубленного исследования данной проблемы с привлечением комплекса молекулярных, цитогенетических, биохимических и клинических методов с целью изучения роли индивидуальных хромосом и типа происхождения ограниченного плацентарного мозаицизма в нормальном и патологическом эмбриогенезе человека.

Литература

1. Коган И. Ю. Становление венозного кровообращения в фетоплацентарной системе в

течение нормально развивающейся беременности. Автореферат дисс. ...к.м.н.— Санкт-Петербург.— 1999.

2. Медведев М. В. Допплерография в акушерстве.— РАВУЗДПГ, «Реальное время».— 1999.— С. 20–44.

3. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод // Москва, «Медицина».— 1999.— С. 219–236, 275–305.

4. Полачек К. Физиология и патология новорожденных детей // Прага.— 1986.— С. 223–224.

5. Astner A., Schwinger E., Caliebe A., at al. Sonographically detected fetal and placental anomalies associated with trisomy 16 confined to the placenta. A case report and review of the literature // *Prenat. Diagn.*— 1998.— Vol. 18.— № 12.— P. 1308–1315.

6. Bischoff F. Z., Zenger-Hain J., Moses D., Van Dyke D. L., Shaffer L. G. Mosaicism for trisomy 12: four cases with varying outcomes // *Prenat. Diagn.*— 1995.— Vol. 15.— № 11.— P. 1077–26.

7. Johnson A, Warner R. J., Jackson L. G. Mosaicism in chorionic villus sampling: an association with poor

perinatal outcome // *Obstet. Gynecol.*— 1990.— Vol. 75. P. 573–77.

8. Kalousek D. K. Current topic: confined placental mosaicism and intrauterine fetal development // *Placenta.*— 1994.— Vol. 15.— № 3.— P. 219–30.

9. Kalousek D. K., Vekemans M. Confined placental mosaicism // *J. Med. Genet.*— 1996.— Vol. 33.— № 7.— P. 529–33.

10. Knoffler M. Regulation of HCG during normal gestation and in pregnancies affected by Down's syndrome // *Mol. Hum. Reprod.*— 1999.— Vol. 5.— № 10.— P. 895–97.

11. Leschot N. J., Schuring-Blom G. H., Van Prooijen-Knegt A. C., at al. The outcome of pregnancies with confined placental mosaicism in cytotrophoblast cells // *Prenat. Diagn.*— 1996.— Vol. 16.— № 8.— P. 705–712.

12. Morssink L. P., Sikkema-raddatz B., Beekhuis J. R., at al. Placental mosaicism is associated with unexplained second-trimester elevation of MShCG levels, but not with elevation of MSAFP levels // *Prenat. Diagn.*— 1996.— Vol. 16.— № 9.— P. 845–51.

13. Robinson W. P., Barrett I. J., Bernard L., et al. Meiotic origin of

trisomy in confined placental mosaicism is correlated with presence of fetal uniparental disomy, high levels of trisomy in trophoblast, and increased risk of fetal growth restriction // *Am. J. Hum. Genet.*— 1997.— Vol. 60.— № 4.— P. 917–27.

14. Roland B., Lynch L., Berkowitz G., at al. Confined placental mosaicism in CVS and pregnancy outcome. *Prenat. Diagn* // 1994.— Vol. 14.— № 7.— P. 589–93.

15. Saks E., Mccoy M. C., Kelly T. E. Confined placental mosaicism for trisomy 8 and intra-uterine growth retardation // *Prenat. Diagn.*— 1998.— Vol. 18.— № 11.— P. 1202–1204.

16. Wilkins-Haug L., Roberts D. J., Morton C. C. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case-control analysis of placentas at delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1995.— Vol. 172.— № 1.— P. 44–50.

17. Wolstenholme J., Rooney D. E., Davison E. V. Confined placental mosaicism, IUGR, and adverse pregnancy outcome: a controlled retrospective U. K. collaborative survey // *Prenat. Diagn.*— 1994.— Vol. 14.— P. 345–361.