

УДК 618.33-071:576.312.35

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

## Результати комплексних пренатальних обстежень за наявності дисбалансу хромосоми 21 у плода

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 24-31; doi: 10.15574/PP.2023.96.24

**For citation:** Gordienko IYu, Nikitchina TV, Vashchenko OO, Tarapurova OM, Velychko AV, Rachenko KV, Grebinichenko GO. (2023). Results of complex prenatal examinations in cases of chromosome 21 imbalance in the fetus. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 24-31; doi: 10.15574/PP.2023.96.24.

**Мета** — охарактеризувати випадки дисбалансу хромосоми 21 у плодів вагітних жінок групи високого ризику, зокрема, особливості пренатальної цитогенетичної діагностики, а також асоційовані вади розвитку та маркерні ознаки, виявлені за результатами ультразвукових досліджень (УЗД).

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати комплексних пренатальних обстежень вагітних жінок групи високого ризику, проведених у відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за 5 років: результати УЗД та цитогенетичних досліджень 200 випадків дисбалансу хромосоми 21 у плода.

**Результати.** Серед проведених 4748 пренатальних цитогенетичних досліджень плодів жінок групи високого ризику аномальні каріотиби з дисбалансом хромосоми 21 плода виявлено у 200 (4,21%) спостереженнях. Із них у переважній більшості (n=199; 99,5%) діагностовано синдром Дауна (СД) у плода, в 1 (0,2%) випадку — делецію хромосоми 21. При СД регулярну трисомію хромосоми 21 визначено в 191 (95,97%) випадку, транслокантні форми — у 5 (2,51%) спостереженнях, каріотип із додатковою статевією хромосомою — в 1 (0,5%) випадку, варіант з двома клітинними лініями — в 1 (0,5%) спостереженні. В 1 (0,5%) випадку відмічено обмежений плацентарний мозаїцизм — хибно негативний результат, який потребував верифікації за допомогою аналізу лімфоцитів пуповинної крові. Вагітні старшого віку ( $\geq 35$  років) становили менше половини спостережень у групі з діагностованим СД у плода (n=92/199; 46,2%). Охарактеризовано основні показання для проведення інвазивної діагностики та її різновиди. Показано, що УЗ-знахідки у вигляді вроджених вад розвитку та/або маркерів хромосомної патології виявлено в 78% випадках у плодів із дисбалансом 21 хромосоми; у 22% випадках подібні УЗ-знахідки були відсутніми, і показанням для інвазивної пренатальної діагностики були старший вік вагітної або ізольовані зміни біохімічних маркерів.

**Висновки.** Дисбаланс хромосоми 21 у плодів переважно представлений трисомією, випадки делеції хромосоми 21 трапляються вкрай рідко. Таргетне УЗД є важливим для скринінгу та діагностики хромосомних аномалій у плода. Слід уникати консультування вагітних групи високого ризику на підставі «нормальних» результатів УЗД. За певних обставин доцільно проводити біопсію плаценти в другому триместрі вагітності в умовах спеціалізованих центрів і відділень третього рівня.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** пренатальна діагностика, хромосомні аномалії, каріотип, хромосома 21, трисомія 21, синдром Дауна, делеція 21, обмежений плацентарний мозаїцизм, вроджені вади розвитку.

## Results of complex prenatal examinations in cases of chromosome 21 imbalance in the fetus

**I.Yu. Gordienko, T.V. Nikitchina, O.O. Vashchenko, O.M. Tarapurova, A.V. Velychko, K.V. Rachenko, G.O. Grebinichenko**  
SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

**Purpose** — to characterize the cases of chromosome 21 imbalance in fetuses of high-risk pregnant women, to describe prenatal cytogenetic diagnosis and associated ultrasound findings — structural anomalies and soft markers.

**Materials and methods.** The results of complex prenatal examination of high-risk pregnant women in the Department of Fetal Medicine of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» during 5 years period were analyzed: results of ultrasound and cytogenetic exams of 200 cases of chromosome 21 imbalance in the fetus.

**Results.** Among 4,748 prenatal cytogenetic testing of fetuses of high-risk women abnormal karyotypes with an imbalance of chromosome 21 were found in 200 (4.21%) cases. In the majority of cases Down's syndrome (DS) was diagnosed (n=199; 99.5%), in 1 (0.2%) case — deletion of chromosome 21. In DS, regular trisomy of chromosome 21 was found in 191 (95.97%) cases, translocant forms — in 5 (2.51%) cases, in 1 (0.5%) case there was an additional sex chromosome, and in 1 (0.5%) — a variant with two cell lines. In 1 (0.5%) case limited placental mosaicism was present, with a false negative result that required verification by the analysis of fetal lymphocytes obtained during cordocentesis. Advanced maternal age ( $\geq 35$  years) was registered in less than half of fetal DS cases (n=92/199, 46.2%). The main indications for invasive procedures and their types are described. It was demonstrated that ultrasound findings (structural anomalies and/or «soft» markers for chromosomal pathology) were present in 78% of fetal chromosome 21 imbalance; nevertheless in 22% ultrasound findings were absent, and the indication for invasive procedures were advanced maternal age or isolated changes of biochemical markers.

**Conclusions.** Chromosome 21 imbalance in fetuses is mainly represented by trisomy, cases of chromosome 21 deletion are extremely rare. Targeted ultrasound examination is important for screening and diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. High-risk pregnant women shouldn't be reassured in case of «normal» ultrasound exam results. Under certain conditions, it is advisable to perform placental biopsy in the II trimester of pregnancy, but only in specialized tertiary centers or departments.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** prenatal diagnosis, chromosomal anomalies, karyotype, chromosome 21, trisomy 21, Down Syndrome, deletion 21, confined placental mosaicism, congenital malformations.

Хромосомна патологія (ХП) представлена великою групою кількісних (трисомії, моносомії, триплоїдії, тетраплоїдії) або структурних (транслокації, делеції, дуплікації, інверсії, тощо) змін генетичного матеріалу; хромосомні аномалії частіше виникають *de novo*, але існують варіанти, коли деякі зміни можуть бути успадковані [20]. Частота і спектр ХП людини різняться за результатами досліджень різних груп і матеріалів: серед дорослих, дітей, немовлят, плодів, абортного матеріалу, передімплантаційних генетичних досліджень тощо [6,14,18,19,24–26,28]. До однієї з найпоширеніших хромосомних аномалій належить синдром Дауна (СД) [1]. За даними Європейської служби нагляду за вродженими аномаліями (European Surveillance of Congenital Anomalies, EUROCAT), у 2021 р. частота СД серед плодів становила 28 випадків на 10 тис. пологів [5]. Ця ХП є найчастішою генетичною причиною затримки психомоторного розвитку [6]. У більшості випадків СД представлений регулярною трисомією 21 хромосоми (~95% усіх випадків), однак, крім того, існують інші форми: робертсонівські транслокації та ізохромосоми довгого плеча хромосоми 21 (~4%), мозаїцизм (1–3%), часткові трисомії (<1%) [1,3,4,6,13,17].

Клінічно СД представлений складним спектром ознак, які залучають різні органи та системи – у вигляді вроджених вад розвитку (ВВР), порушення функції органів або характерних фенотипічних особливостей; існує ряд типових маркерних ВВР, за яких частота СД доходить до 30–50% – це атріо-вентрикулярна комунікація, тетрада Фалло, атрезія дванадцятипалої кишки, вентрикуломегалія, гіпоплазія мозолястого тіла [1].

Протягом тривалого періоду критичним регіоном для розвитку СД вважався 21q22 [3], однак сьогодні, досліджуючи випадки часткових трисомій хромосоми 21, автори звертають увагу на зв'язок між певним генотипом і фенотиповими проявами [13]. Випадки часткових трисомій та інших порушень хромосоми 21 дають змогу виявляти регіони геному, які відповідають за певний фенотип.

Вкрай рідко трапляються часткові моносомії хромосоми 21; вони призводять до синдрому 21q-, який вважається «контртипом» трисомії 21 [8]. Опубліковані дані свідчать, що часткові моносомії хромосоми 21 гетерогенні за тяжкістю фенотипових проявів залежно від розміру та локалізації делетованого сегмента [22]. У най-

більш повному дослідженні R. Lyle та співавт. описані 11 випадків і схематично виділені три критичні делетовані регіони з відповідною тяжкістю фенотипових проявів – від легкого до важкого (в усіх випадках супроводжуються різним ступенем розумової відсталості) та навіть летального [13].

Підґрунтям пренатальної діагностики ХП є ультразвуковий (УЗ) скринінг для виявлення зазначених ВВР і маркерних ознак, аналіз біохімічних маркерів із розрахунком індивідуального ризику, неінвазивне пренатальне тестування та інвазивна пренатальна діагностика (ІПД) у вагітних групи високого ризику [9,12]. До характерних/маркерних УЗ-ознак («софт»-маркерів) СД в першому триместрі належать збільшення комірцевого простору, аплазія/гіпоплазія носових кісток, реверсний кровотік у венозній протоці, трикуспідальна регургітація, збільшення лицевого кута; в другому триместрі – аплазія/гіпоплазія носових кісток, потовщення шийної складки, брахіцефалічна форма голівки, вкорочення стегна та плеча, вентрикуломегалія, гіпертелоризм, кісти судинних сплетінь, гіперехогенний кишечник, пієлоектазія, гіперехогенний фокус (ГЕФ) у серці, гепатоспленомегалія тощо [7,9,12,23]. УЗ-семіотика моносомії хромосоми 21 у плодів вивчена набагато гірше, описані поодинокі випадки її пренатальної діагностики [8].

Незважаючи на впровадження пренатального скринінгу на найпоширеніші хромосомні аномалії в більшості країн світу, щорічно реєструються випадки народження дітей із ХП, які не були діагностовані пренатально. Тому продовжується вивчення УЗ-семіотики різних хромосомних аномалій, уточнюються показання до інвазивних і неінвазивних досліджень для підвищення ефективності заходів пренатальної діагностики.

**Мета** дослідження – охарактеризувати випадки дисбалансу хромосоми 21 у плодів вагітних жінок групи високого ризику, зокрема, особливості пренатальної цитогенетичної діагностики, а також асоційовані ВВР і маркерні ознаки, виявлені за результатами УЗД.

### Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано результати комплексних пренатальних обстежень плодів вагітних групи високого ризику у відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

України» (ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України») за 5 років. Проведено експертне УЗД, інвазивні процедури, цитогенетичний аналіз. Для детального оцінювання анатомії плода та провізорних органів використано УЗ-сканери «HDI 4000», «ACCUVIX V20EX-EXP», «ACCUVIX V10LV-EX». Виявлені ВВР класифіковано згідно з Міжнародною європейською програмою «EUROCAT» з використанням загальної методології кодування вад розвитку ICD-10-ВРА. Інвазивну пренатальну діагностику для визначення каріотипу плода виконано вагітним за наявності показань після інформованої згоди. Залежно від терміну вагітності проведено трансабдомінальну біопсію хоріона або плаценти, кордоцентез під УЗ-контролем із подальшим цитогенетичним дослідженням отриманого матеріалу. Для цитогенетичного дослідження біоптату хоріона та плаценти використано прямий метод фіксації [E. Flori et al., 1985; В.С. Баранов и др., 1990] з власною модифікацією. Культивування та фіксацію лімфоцитів пуповинної крові проведено з використанням напівмікрометоду [D. Hungerford et al., 1965]. Препарати хромосом проаналізовано за допомогою світлових мікроскопів «BX51» (Olympus) та «BX53» (Olympus) на збільшенні  $\times 10\,000$ . Запис результату аналізу виконано за міжнародною номенклатурою (ISCN, 2020). Для досліджень методом FISH (fluorescence in situ hybridization) використано комерційні зонди згідно з інструкцією виробників. Дослідження методом FISH проведено на інтерфазних ядрах і метафазних пластинках за допомогою зондів «21qterSO» (Visis), «WCP 8 SR», «12SA», «21 SG» (CytoCell).

Проаналізовано 200 діагностованих випадків аномального каріотипу з дисбалансом хромосоми 21 у плодів за допомогою методів описової статистики. Статистичну обробку даних виконано за допомогою комп'ютерної програми «MS Excel 2010».

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Матеріали дослідження розглянуто комісією з питань етики при вищезазначеній установі на етапі планування НДР.

### Результати дослідження та їх обговорення

У відділенні медицини плода ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» за 5 років проведено 4748 пренатальних цитогенетичних досліджень плодів жінок групи ви-

сокого ризику. Аномальні каріотипи з дисбалансом хромосоми 21 виявлено в 200 (4,21%) спостереженнях. У більшості ( $n=132$ ; 66%) випадків діагностованої хромосомної патології матеріалом для цитогенетичних досліджень обрано біоптат плаценти, у 30 (15%) випадках — біоптат хоріона, у 16 (8%) — пуповинну кров. В окремих ( $n=22$ ; 11%) випадках, зважаючи на термін вагітності і дані УЗД, одночасно досліджено біоптат плаценти і пуповинну кров: у 22 (11%) випадках для верифікації результату досліджено пуповинну кров.

У переважній більшості ( $n=199$ ; 99,5%) випадків діагностовано СД у плода, в 1 (0,2%) випадку — делецію хромосоми 21.

Серед діагностованих випадків СД у більшості ( $n=191$ ; 95,97%) спостережень виявлено регулярну трисомію хромосоми 21; у 5 (2,51%) випадках — транслокантні форми трисомії 21, в 1 (0,5%) спостереженні — каріотип із додатковою статевою хромосомою, ще в 1 (0,5%) випадку — варіант із двома клітинними лініями. Крім того, в 1 (0,5%) випадку відмічено обмежений плацентарний мозаїцизм, унаслідок чого дослідження біоптату плаценти дало хибно негативний результат. Однак за результатами аналізу лімфоцитів пуповинної крові виявлено трисомію 21.

Показання для ІПД серед випадків трисомії 21 наведено в таблиці 1. Найчастіше показанням для ІПД були ВВР плода в жінок віком <35 років — 44 (22,1%) випадки; на другому місці — поєднання старшого віку вагітних ( $\geq 35$  років) і виявлення УЗ-маркерів ХП у плода — 34 (17,1%) спостереження; на третьому — старший вік вагітної — 30 (15,1%) випадків. Загалом УЗ-знахідки у вигляді ВВР і/або УЗ-маркерів ХП виявлено в 155 (77,9%) спостереженнях при СД у плода, а також у випадку делеції хромосоми 21 (описані нижче).

Слід зазначити, що в дослідженій вибірці діагностованих випадків СД у плода старший вік вагітних ( $\geq 35$  років) відмічено менше ніж у половині випадків ( $n=92$ ; 46,2%). У 20 (10,1%) випадках виявленої трисомії 21 єдиним показанням для ІПД були УЗ-маркери в плода, у 14 (7,0%) — змінені біохімічні маркери ХП плода, ще в 20 (10,1%) спостереженнях — їх поєднання.

Вроджені вади розвитку плода в цій вибірці виявлено в 79 (39,7%) спостереженнях. З них у більшості ( $n=57$ ; 72,2%) випадків відмічено ізольовані ВВР плода, а множинні ВВР —

**Показання для інвазивної пренатальної діагностики у вагітних жінок групи високого ризику з підтвердженою трисомією 21 у плода**

Показання	Абс. (%)
Вік жінки	30 (15,1)
Вік жінки та УЗ-маркери ХП плода	34 (17,1)
Вік жінки та ВВР	28 (14,1)
УЗ-маркери ХП плода	20 (10,1)
УЗ- і біохімічні маркери ХП плода	20 (10,1)
Обтяжений спадковий анамнез і УЗ-маркери ХП плода	2 (1,0)
ВВР	44 (22,0)
ВВР і біохімічні маркери ХП плода	7 (3,5)
Біохімічні маркери ХП плода	14 (7,0)
Усього	199 (100)

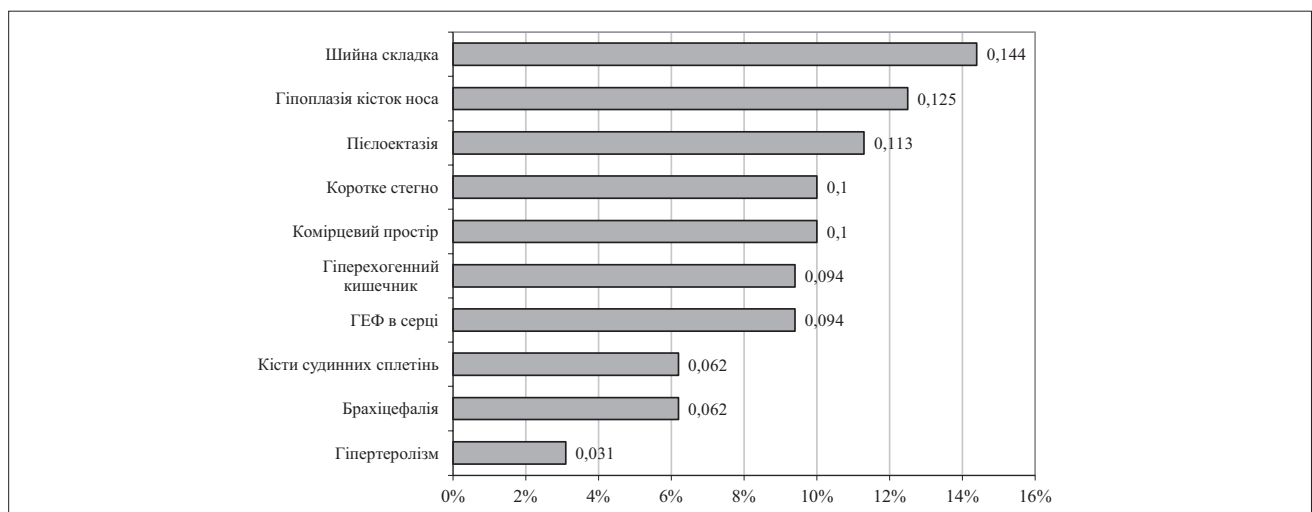
**Спектр і частота ізольованих вроджених вад розвитку в плодів із діагностованою трисомією 21**

Вади розвитку	Абс. (%)
Вади серця	42 (73,7)
Вади шлунково-кишкового тракту	7 (12,2)
Вади сечостатевої системи	3 (5,3)
Вади центральної нервової системи	2 (3,5)
Лімфангіома/гідрома шиї	2(3,5)
Діафрагмальна кила	1(1,8)
Усього	57 (100)

у 22 (27,8%) спостереженнях. Серед 57 випадків ізольованих ВВР найчастіше діагностовано ізольовані вади серця – 42 (73,6%), вади шлунково-кишкового тракту – 7 (12,2%), вади сечостатевої системи – 3 (5,3%), вади центральної нервової системи – 2 (3,5%) випадки. Спектр діагностованих ізольованих ВВР наведено в таблиці 2. Серед 22 випадків множинних ВВР вади серця виявлено в переважній більшості (n=21; 95,5%), вади центральної нервової системи – більш ніж у половині (n=13; 59,1%) спостережень плодів, вади шлунково-кишкового тракту – у 18,2% (n=4) випадках.

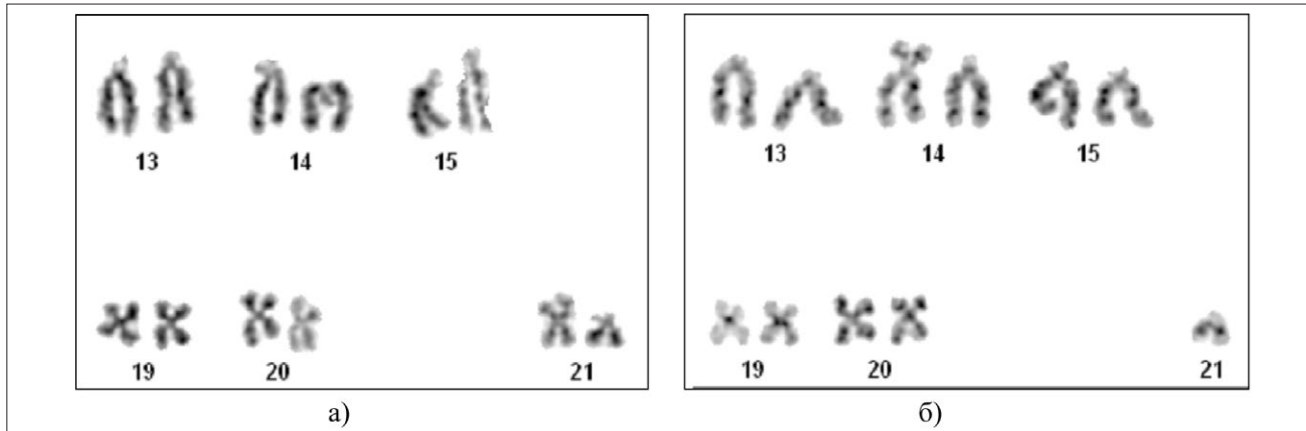
Ультразвукові маркери ХП плода виявлені в 76 (38,2%) випадках, і лише у 20 (10,1%) спостереженнях вони були єдиним показанням для ІПД. Серед УЗ-маркерів найчастіше відмічали збільшення шийної складки, гіпоплазію носових кісток і пієлоектазію (рис. 1). Серед усіх 76 спостережень діагностованої трисомії 21 з наявними УЗ-маркерами ХП у 89,5% випадків в одного плода виявляли від 1 до 3 УЗ-маркерів, у 10,5% випадків – від 4 до 6 «софт»-маркерів.

У наведеній вибірці в одному випадку отримано хибно негативний результат під час дослідження біоптату плаценти. У пацієнтки Г., віком 29 років, у терміні 21 тиждень вагітності під час УЗД виявлено ВВР плода (Складна комбінована вроджена вада серця: Тетрада Фалло. Двобічна пієлоектазія), які стали підставою для ІПД. Зважаючи на термін вагітності і наявність маркерних ВВР, для максимально швидкого і точного визначення каріотипу плода одразу отримано біоптат плаценти та пуповинну кров. За результатами дослідження біоптату плаценти визначено нормальний чоловічий каріотип, а під час аналізу лімфоцитів пуповинної крові виявлено чоловічий каріотип плода з трисомією хромосоми 21 (47,XY,+21). Отже, незважаючи на граничний термін вагітності та наявність обмеженого плацентарного мозаїцизму, вдалося вчасно встановити правильний діагноз.



**Рис. 1.** Розподіл частоти візуалізованих ультразвукових маркерів хромосомної патології в плодів із діагностованою трисомією 21

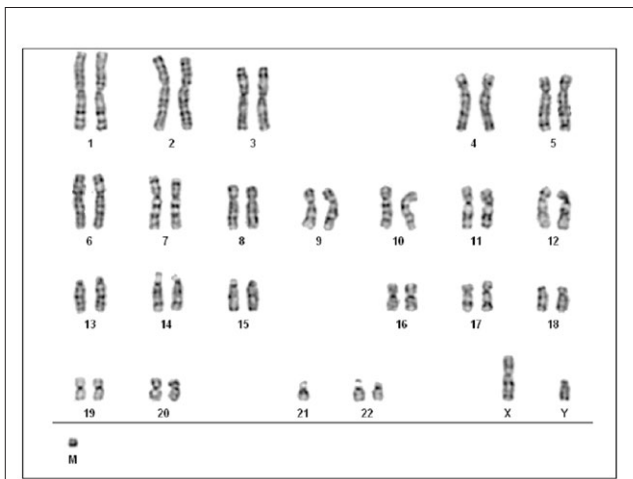
## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



**Рис. 2.** Часткові каріограми двох клітинних ліній за результатами аналізу біоптату плаценти (збільшення  $\times 10\ 000$ , G-фарбування): а) 46,XY,t(21;21); б) 45,XY,t(14;21)

Також привернув увагу випадок СД у молоді жінки при хибно негативних результатах біохімічних досліджень. *Пацієнтка К.*, віком 23 роки, термін вагітності 14–15 тижнів, обтяжений спадковий анамнез — СД у першій дитини. За даними дослідження периферійної крові подружжя виявлено нормальний чоловічий каріотип батька (46,XY) і нормальний жіночий каріотип матері (46,XX). За результатами біохімічного скринінгу першого триместру вагітну не віднесено до групи високого ризику (ризик трисомії 21 — 1:1027). Однак, зважаючи на анамнез, пацієнтка звернулася до відділення медицини плода, у якому за даними УЗД у плода виявлено потовщення шийної складки до 3,7 мм. За результатами дослідження біоптату плаценти визначено чоловічий каріотип плода з додатковою хромосомою 21 — 47,XY,+21, результат верифіковано дослідженням лімфоцитів пуповинної крові. Наступна вагітність закінчилася народженням здорової дитини.

Українським рідкісним варіантом дисбалансу



**Рис. 3.** Каріотип плода за результатами аналізу пуповинної крові (збільшення  $\times 10\ 000$ , G-фарбування): 46,XY,14pstk,-21,+mar

хромосоми 21, виявленим у дослідженій вибірці, була делеція хромосоми 21. *Пацієнтка Т.*, віком 26 років, спрямована до відділення медицини плода ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» у терміні вагітності 21 тиждень. За даними УЗД зроблено такий медичний висновок: «Складна вроджена вада серця у плода: Стеноз легеневої артерії, дефект міжшлуночкової перетинки, дилатація правих відділів серця. Варіант тетради Фалло. Двобічна вентрикуломегалія. Двобічна пієлоектазія. Гепатоспленомегалія. Значні структурні зміни плаценти. УЗ-маркери хромосомної патології плода».

Зважаючи на термін вагітності та результат УЗД, для визначення каріотипу плода проведено ІПД (біопсію плаценти та кордоцентез) із подальшим цитогенетичним і FISH-дослідженням отриманого матеріалу. За результатами аналізу біоптату виявлено чоловічий каріотип плода з двома клітинними лініями 46,XY,t(21;21) [17] / 45,XY,t(14;21) [7] (рис. 2). За допомогою FISH-діагностики підтверджено участь хромосоми 21 у транслокаціях в обох цих лініях.

Також проведено каріотипування подружньої пари. За результатами аналізу визначено нормальний жіночий каріотип матері (46,XX) і нормальний чоловічий каріотип батька з поліморфізмом хромосоми 14 (46,XY,14pstk).

За результатами аналізу лімфоцитів пуповинної крові виявлено чоловічий каріотип плода з поліморфізмом хромосоми 14, моносомією хромосоми 21 та з додатковим фрагментом невідомого походження 46,XY,14pstk,-21,+mar (рис. 3). За допомогою FISH-діагностики відмічено чоловічий каріотип плода з термінальною делецією хромосоми 21, імовірно, дистальніше локусу q21.2 (46,XY,der(21)del(21)(q21.?)dn).

За схемою, запропонованою R. Lyle та співавт. (2009) [13], ця делеція зачіпає частково перший регіон та повністю – другий і третій, у тому числі регіон із летальним фенотипом. У літературі описано лише часткові делеції цього регіону.

За результатами патологогістологічного дослідження виявлено таке. Мертвонароджений абортний плід чоловічої статі зі стигмами дисембріогенезу та множинними вродженими аномаліями розвитку: мікроретрогнатія, високе піднебіння, низько розташовані диспластичні вушні раковини, широкий розпластаний ніс; коротка грудина, асиметрична грудна клітка за рахунок додаткового ребра праворуч; змінена форма печінки за рахунок збільшення лівої долі та зменшення правої; вроджена вада серця – дилатація правих відділів зі стенозом вустя легеневої артерії; незавершений поворот кишечника; двобічна пієлоектазія; гідроцефалія, що формується (внутрішня). Плацентарна недостатність, обумовлена порушеннями кровообігу зі зниженням васкуляризації хоріона; обширні ішемічні інфаркти, незрілість.

Високе піднебіння, низько розташовані диспластичні вушні раковини та широкий розпластаний ніс вже описані R. Lyle та співавт. (2009) при делеції першого регіону [13], а також мікроретрогнатія – при делеції третього (згідно з дослідженням E.D. Roberson) [22]. Вади розвитку серця та головного мозку (мікроцефалія) відмічаються досить часто при делеціях першого і другого регіонів. Також відомо, що наявність аномальних клітинних клонів несприятливо впливає на формування та функції плаценти [2].

У наведеному нами випадку вперше визначені: коротка грудина, асиметрична грудна клітка за рахунок додаткового ребра справа; змінена форма печінки за рахунок збільшення лівої долі та зменшення правої; незавершений поворот кишечника.

Дані про частоту та пренатальну маніфестацію типових і рідкісних варіантів хромосомних аномалій є дуже важливими для удосконалення скринінгових і діагностичних програм, підвищення рівня обізнаності лікарів та якості УЗД. За результатами наведеного дослідження, частота СД у вибірці вагітних високого ризику, яким проведено ІПД, становила 4,18%. Це відповідає даним інших досліджень, згідно з якими, частота пренатально діагностованої трисомії хромосоми 21 дорівнює від 3,5% до 5,8%

[10,16]. Визначений розподіл цитогенетичних варіантів із переважанням регулярної трисомії цілком відповідає описаному P. Papavassiliou та співавт. [17], за винятком мозаїчних варіантів трисомії.

Відомо, що вік жінки є одним із перших методів пренатального скринінгу СД. Однак встановлено, що певна кількість СД трапляється в жінок молодшого віку. Результати аналізу віку вагітних у наведеному дослідженні показують, що серед діагностованих випадків СД жінки старшої вікової групи становлять менше половини (46,2%); це узгоджується з даними інших досліджень [6].

З метою удосконалення скринінгових програм використовують результати УЗД і біохімічних досліджень. УЗД дає змогу виявляти типові ВВР, а також маркерні УЗ-ознаки. У вибірці діагностованих у нашому відділенні випадків СД у плода лише в 39,7% (n=79) спостереженнях виявлено вади розвитку за результатами УЗД. Ці показники узгоджуються з літературними даними [1,10,21]. УЗ-маркери СД є більш тонким інструментом, оскільки їх використання не настільки стандартизовано, а діагностична ефективність є меншою порівняно з ВВР, тому точка зору на доцільність їхнього використання варіює; особливо це стосується «софт»-маркерів другого триместру [10,12,21,23]. У нашому дослідженні найчастіше визначалися потовщення шийної складки, гіпоплазія носових кісток і пієлоектазія. У дослідженні J.K. Morris та співавт. [16] шийна складка відзначалася як найчастіший маркер трисомії 21, з іншого боку, T. Ratanasiri та співавт. [21] відмічали вкорочення стегна як переважний УЗ-маркер цієї анеуплоїдії. Пієлоектазія як ізольована знахідка, за даними багатьох авторів, більше не розглядається як маркер, що суттєво збільшує відносний ризик ХП [23].

Комбінування УЗД і дослідження біохімічних маркерів із розрахунком індивідуального ризику донедавна було найпоширенішою стратегією скринінгу ХП плода [9,12]. Однак, незважаючи на високі показники виявлення ХП, залишався певний відсоток хибно негативних результатів. У нашому дослідженні в 10 (5,02%) із 199 жінок спостерігалися нормальні результати біохімічного скринінгу першого і/або другого триместрів. Більше того, один із цих випадків – у пацієнтки з СД у першої дитини. Інші дослідники зазначали про вищу частоту (18,1%) хибно негативних

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

результатів комбінованого біохімічного скринінгу першого триместру з 188 діагностованих випадків трисомії хромосоми 21 [15]. Додаткова діагностична цінність комбінованого скринінгу, коли жінки потрапляли до групи високого ризику лише за його результатами (за відсутності інших факторів), у нашій вибірці становила 7%.

Набагато більш рідкісною хромосомною патологією є делеція хромосоми 21. У медичній літературі описані всього близько 60 випадків цієї патології. Однак наявність ВВР у плода та УЗ-маркерів ХП дає змогу приймати рішення про необхідність ІПД і вчасно діагностувати ВВР.

Зазвичай ІПД із подальшим цитогенетичним дослідженням отриманого матеріалу вважається стандартом діагностичного тесту для пренатальної діагностики ХП плода. Найпоширенішими варіантами ІПД є біопсія хоріона в ранні терміни вагітності та амніоцентез у другому триместрі вагітності; зрідка використовується кордоцентез [9,12]. Однак таке явище, як обмежений плацентарний мозаїцизм, може призводити до хибно негативних і хибно позитивних результатів. Так, за даними колаборативних досліджень США та Європи, частота хибно негативних результатів біопсії хоріона становить від 0,03% до 1,6%. [11]. Y. Wang та співавт. [27] описано 2 випадки трисомії 21 у плода, не визначеної під час дослідження біоптату плаценти, а J. Caloone та співавт. виявлено каріотип 46,XX,i(21)(q10) у плода, тоді як за результатами дослідження біоптату плаценти діагностовано нормальний жіночий каріотип [4]. Незважаючи на це, біопсія ворсин хоріона залишається в арсеналі фахівців пренатальної діагностики, оскільки дає змогу швидко отримати діагноз на ранніх термінах вагітності і запобігти тривалому очікуванню на результат, що є важливим для вагітної жінки і з медичної, і з психологічної точки зору. У більш пізні терміни вагітності перевагу надають амніоцентезу з каріотипування амніоцитів. Однак культивування та каріотипування амніоцитів потребує

часу (~14 днів), і в умовах пізнього звернення для ІПД і законодавчо визначеного порогового терміну для переривання вагітності у 22 тижні, не завжди залишається час для цих досліджень. У таких умовах доцільним вибором може стати біопсія плаценти в другому триместрі вагітності. Однак вибір методу ІПД у таких випадках слід проводити у спеціалізованих центрах і відділеннях третього рівня — фахівцями, які мають відповідний досвід комплексних пренатальних досліджень і діагностики ХП у плода, з можливістю одночасної або послідовної верифікації діагнозу за допомогою кордоцентезу в окремих випадках.

### Висновки

Дисбаланс хромосоми 21 у плодів переважно був представлений трисомією (99,5%), в 1 випадку діагностовано делецію хромосоми 21.

Вагітні старшого віку ( $\geq 35$  років) становили менше половини спостережень у групі з діагностованим СД у плода ( $n=92/199$ , 46,2%).

УЗ-знахідки виявлено в 78% випадках у плодів із дисбалансом 21 хромосоми — у вигляді ВВР і/або УЗ-маркерів ХП. Тому таргетне УЗД є важливою складовою комплексних пренатальних обстежень у рамках скринінгу та діагностики хромосомних аномалій у плода.

У 22% подібні УЗ-знахідки були відсутніми, а показанням для ІПД були старший вік вагітної або ізольовані зміни біохімічних маркерів. Отже, слід уникати консультивання вагітних груп високого ризику хромосомних аномалій у плода на підставі «нормальних» результатів УЗД.

В умовах пізнього звернення для пренатальної діагностики і законодавчо визначеного порогового терміну для переривання вагітності в 22 тижні доцільно проводити біопсію плаценти в другому триместрі вагітності. Однак метод ІПД в таких випадках має обиратися фахівцями спеціалізованих центрів і відділень третього рівня, які мають відповідний досвід.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Antonarakis SE, Skotko BG, Raffi MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW et al. (2020). Down syndrome. Nature reviews. Disease primers. 6(1): 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>.
2. Baranov VS, Kuznetsova TV. (2007). Citogenetika yembrionalnogo razvitiya cheloveka. SPb: Izdatelstvo N-L: 640. [Баранов ВС, Кузнецова Т.В. (2007). Цитогенетика эмбрионального развития человека. СПб: Издательство Н-Л: 640].
3. Biaduń-Popławska A, Jamsheer A, Henkelman M et al. (2014). Down Syndrome Phenotype in a Child with Partial Trisomy of Chromosome 21 and Paternally Derived Translocation t (20p; 21q) Gen Med (Los Angel). 2: 149–161. doi: 10.4172/2327-5146.1000149149.
4. Caloone J, Sanlaville D, Fichez A, Abel C, Huissoud C, Rudigoz RC. (2011). Trisomy 21 by isochromosome: a case report of true false negative of chorionic villi sampling. Gynecologie, obstetrique & fertilité. 39(12): e77–e80. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2011.07.054>.
5. European Platform on Rare Disease Registration. (2023). URL: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en).

6. Goncharenko G, Duderina Y, Synytsia Y, Galagan V, Kulbalaeva S. (2012). Down syndrome: frequency, diagnostics, medical-genetics consultation. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 1(67): 45–48. [Гончаренко ГБ, Дуберіна ЮВ, Синиця ЮП, Галаган ВО, Кульбалаєва ША. (2012). Синдром Дауна: частота, діагностика, медико-генетичне консультування. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 1: 45–48].
7. Gordienko IY, Velichko AV, Tarapurova OM, Nosko AO, Grebinichenko GO, Nikitchina TV. (2012). New prenatal ultrasound marker in the diagnosis of Down syndrome, Health of woman. 3 (69): 182–187. [Гордієнко ІЮ, Величко АВ, Тарапурова ОМ, Носко АО, Гребінченко ГО, Нікітчїна ТВ. (2012). Новий пренатальний ультразвуковий маркер в діагностиці синдрому Дауна у плода. *Здоров'я жінки*. 3 (69): 182–187].
8. Gordienko IYu, Nikitchina TV, Melnik YuM, Tavokina LV, Vashchenko OO, Lucenko SV et al. (2018). A rare case of prenatally diagnosed deletion of chromosome 21 in the fetus with multiple anomalies. *Clinical genetics and perinatal diagnostics*. 1 (4): 54–58. [Гордієнко ІЮ, Нікітчїна ТВ, Мельник ЮМ, Тавокїна ЛВ, Ващенко ОО, Луценко СВ та інш. (2018). Рідкісний випадок пренатально визначеної делеції хромосоми 21 у плода з множинними аномаліями. *Клінічна генетика і перинатальна діагностика*. 1 (4): 54–58].
9. Kagan KO, Sonek J, Kozlowski P. (2022). Antenatal screening for chromosomal abnormalities. *Archives of gynecology and obstetrics*. 305(4): 825–835. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06477-5/>.
10. Kataguir MR, Araujo Júnior E, Silva Bussamra LC, Nardoza LM, Fernandes Moron A. (2014). Influence of second-trimester ultrasound markers for Down syndrome in pregnant women of advanced maternal age. *Journal of pregnancy*: 785730. <https://doi.org/10.1155/2014/785730>.
11. Kennerknecht I, Barbi G, Djalali M, Mehnert K, Schneider M, Terinde R, Vogel W. (1998). False-negative findings in chorionic villus sampling. An experimental approach and review of the literature. *Prenatal diagnosis*. 18(12): 1276–1282.
12. Kozlowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, Kähler C, Kagan KO et al. (2019). DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM, der SGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen*. *Ultraschall in der Medizin*. 40(2): 176–193. <https://doi.org/10.1055/a-0631-8898>.
13. Lyle R, Béna F, Gagos S, Gehrig C, Lopez G, Schinzel A et al. (2009). Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *European journal of human genetics* : EJHG. 17(4): 454–466. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.214>.
14. Mao S, Sun L, Tu M, Zou C, Wang X. (2015). Cytogenetic and Clinical Features in Children Suspected With Congenital Abnormalities in 1 Medical Center of Zhejiang Province From 2011 to 2014. *Medicine*. 94(42): e1857. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001857>.
15. Marttala J, Kaijomaa M, Ranta J, Dahlbacka A, Nieminen P, Tekay A et al. (2012). False-negative results in routine combined first-trimester screening for down syndrome in Finland. *American journal of perinatology*. 29(3): 211–216. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1285095>.
16. Morris JK, Waters JJ, de Souza E. (2012). The population impact of screening for Down syndrome: audit of 19 326 invasive diagnostic tests in England and Wales in 2008. *Prenatal diagnosis*. 32(6): 596–601. <https://doi.org/10.1002/pd.3866>.
17. Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C. (2015). Mosaicism for trisomy 21: a review. *American journal of medical genetics. Part A*. 167A(1): 26–39. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36861>.
18. Park SY, Kim JW, Kim JM, Lee MH, Lee BY et al. (2001). Frequencies of fetal chromosomal abnormalities at prenatal diagnosis: 10 years experiences in a single institution. *Journal of Korean medical science*. 16(3): 290–293. <https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.3.290>.
19. Pylyp LY, Spynenko LO, Verhoglyad NV, Mishenko AO, Mykytenko DO, Zukin VD. (2018). Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 35(2): 265–271. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1069-1>.
20. Queremel Milani DA, Tadi P. (2023, Jan). *Genetics, Chromosome Abnormalities*. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/>.
21. Ratanasiri T, Ratanasiri T, Komwilaisak R, Saksiriwuttho P. (2014). Second trimester genetic ultrasound for Down syndrome screening at Srinagarind Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 97 (10): S89–S96.
22. Roberson ED, Wohler ES, Hoover-Fong JE, Lisi E, Stevens EL, Thomas GH et al. (2011). Genomic analysis of partial 21q monosomies with variable phenotypes. *European journal of human genetics: EJHG*. 19(2): 235–238. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.150>.
23. Society for Maternal-Fetal Medicine; Prabhu M, Kuller JA, Biggio JR. (2021). Evaluation and management of isolated soft ultrasound markers for aneuploidy in the second trimester. *Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #57*. *American journal of obstetrics and gynecology*. 225(4): B2-B15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.079>.
24. Tsai S, Johal J, Malmsten J, Spandorfer S. (2023). Embryo ploidy in vitrified versus fresh oocytes: Is there a difference? *Journal of assisted reproduction and genetics*. 40(10): 2419–2425. Epub 2023 Aug 11. doi: 10.1007/s10815-023-02901-0. PMID: 37566316; PMCID: PMC10504137.
25. Veropotvelyan MP, Shapovalenko LG, Savarovsky OS. (2017). Incidence and spectrum of chromosomal abnormalities detected in married couples with early losses of pregnancy. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. (35): 54–60. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.54-60>.
26. Vlachadis N, Papadopoulou T, Vrachnis D, Manolagos E, Loukas N, Christopoulos P et al. (2023). Incidence and Types of Chromosomal Abnormalities in First Trimester Spontaneous Miscarriages: a Greek Single-Center Prospective Study. *Maedica*. 18(1): 35–41. <https://doi.org/10.26574/maedica.2023.18.1.35>.
27. Wang Y, Zhu J, Chen Y, Lu S, Chen B, Zhao X et al. (2013). Two cases of placental T21 mosaicism: challenging the detection limits of non-invasive prenatal testing. *Prenatal diagnosis*. 33(12): 1207–1210. <https://doi.org/10.1002/pd.4212>.
28. Yildirim ME, Karakus S, Kurtulgan HK, Ozer L, Celik SB. (2023). Polyploidy Phenomenon as a Cause of Early Miscarriages in Abortion Materials. *Balkan journal of medical genetics* : BJMG. 26(1): 5–10. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2023-0002>.

**Відомості про авторів:**

**Гордієнко Ірина Юрївна** — д.мед.н., проф., зав. відділенням медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0000-0001-7594-4880>.

**Нікітчїна Тетяна Віталївна** — к.біол.н., ст.дослідник, ст.н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0009-0003-5438-4564>.

**Ващенко Оксана Олексївна** — мол.н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0000-0002-9258-8889>.

**Тарапурова Олена Миколаївна** — к.мед.н., пров.н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0000-0003-3249-5872>.

**Величко Андрїй Васильович** — н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 483-92-39.

**Раченко Катерина Володимирївна** — мол.н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0009-0009-9073-1096>.

**Гребінченко Ганна Олександрївна** — к.мед.н., ст.дослідник, ст.н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0000-0003-4391-6724>.

Стаття надійшла до редакції 24.08.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.