



# Синдром Кабукі. Клінічний випадок. Діагностування рідкісного генетичного захворювання до 22 тижнів вагітності



Шоломіцька Вікторія Олександрівна. Лікар акушер-гінеколог, лікар ультразвукової діагностики.

**Синдром Кабукі** (або Kabuki syndrome) — це рідкісне генетичне захворювання, яке вперше описали в Японії у 1980-х роках. Воно отримало свою назву через те, що обличчя людей із цим синдромом нагадує грим акторів традиційного японського театру Кабукі.

**Генетика:** Найчастіше синдром пов'язаний із мутаціями в генах KMT2D або KDM6A. Ці гени беруть участь у регуляції експресії інших генів, що пояснює великий спектр симптомів.

**Лікування:** На жаль, специфічного лікування немає. Лікують окремі симптоми — наприклад, проводять операції при вадах серця, займаються фізіотерапією, логопедією та корекцією навчання.

## МОЖЛИВІ ПЕРЕРАХОВАНІ ВАДИ РОЗВИТКУ

### Особливості обличчя

- Довгі щілиноподібні очі з вивернутими нижніми повіками
- Високі, вигнуті брови з розривами в середині
- Пласке перенісся і широкий кінчик носа
- Виражений вигин губ ("рибацька рот")
- Великі вуха, часто з незвичайною формою

### 2. Порушення розвитку

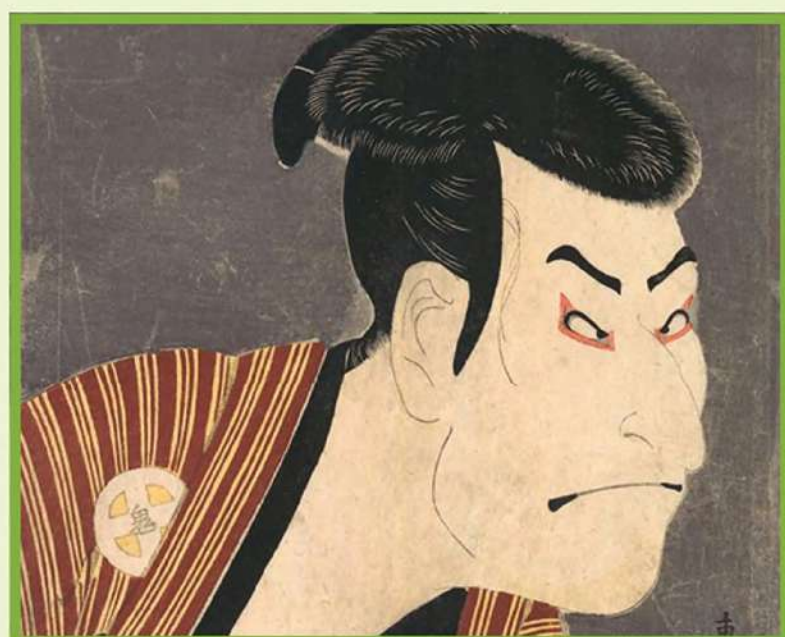
- Затримка розумового розвитку від легкої до помірної
- Проблеми з мовленням Труднощі з навчанням

### 3. Аномалії скелету і суглобів

### 4. Вади внутрішніх органів

### 5. Імунні порушення

### 6. Інші особливості



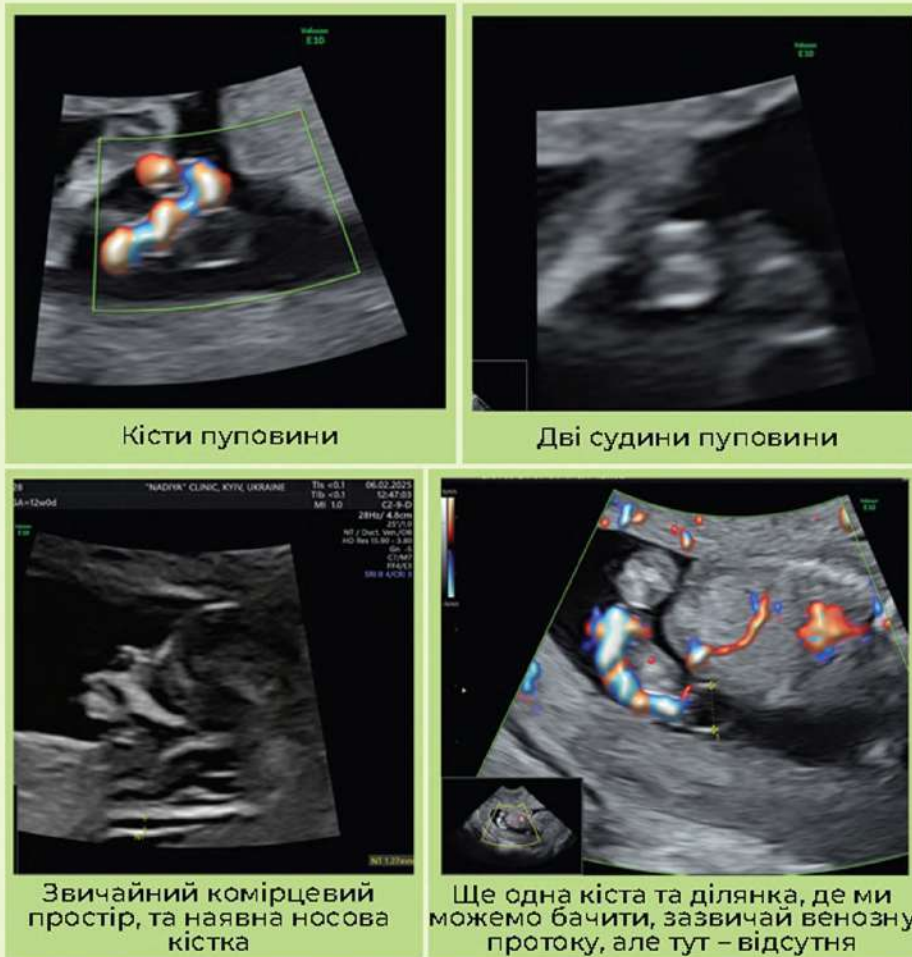
До нас звернулась родина – жінка 49 років, чоловік 45 років. В анамнезі пологи двійнею, що отримана шляхом ДРТ. На власних ембріонах народжена ще одна дитина, ще одна вагітність – завмерла. Для наступної вагітності, були використані донорські яйцеклітини. Було проведено передімплантаційне дослідження ембріонів.

## РОЗРАХУНОК РИЗИКІВ ПЕРШОГО ТРИМЕСТРУ:

|                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                       |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| УЗД в 1-му триместрі<br>УЗ сканер: VOLUBON E10. Датчик: «MS C2. Візуалізація: добра.<br>Термін вагітності: 12 тиж. + 0 днів за даними оім. ОДП за даними УЗД: 21 серпня 2025                                                          |                                                                                                                                                                                                                                       |                   |
| Знахідки                                                                                                                                                                                                                              | Значимі вагітності                                                                                                                                                                                                                    | Візуалізація      |
| Серцебиття ЧСС                                                                                                                                                                                                                        | візуалізується                                                                                                                                                                                                                        | 172 скор./хв.     |
| Купроно-підпорожечний розмір (КТР) (купно-підпорожечний р-р)                                                                                                                                                                          | 12,7 мм                                                                                                                                                                                                                               | 17,0 мм           |
| Купроно-підпорожечний розмір (КТР) (купно-підпорожечний р-р)                                                                                                                                                                          | 12,7 мм                                                                                                                                                                                                                               | 17,0 мм           |
| Біпаретарний розмір (МТР) (міжпідпорожечний р-р)                                                                                                                                                                                      | 61,3 мм                                                                                                                                                                                                                               | 61,3 мм           |
| Окружність голови (ОГ) (обід голови)                                                                                                                                                                                                  | 52,7 мм                                                                                                                                                                                                                               | 52,7 мм           |
| Окружність живота (ОЖ) (обід живота)                                                                                                                                                                                                  | 52,7 мм                                                                                                                                                                                                                               | 52,7 мм           |
| Довжина стегна (Стегн.) (довжина)                                                                                                                                                                                                     | 5,5 мм                                                                                                                                                                                                                                | 5,5 мм            |
| Площа тіла                                                                                                                                                                                                                            | передня стінка, м'яко                                                                                                                                                                                                                 | 5,5 мм            |
| оплодотворена різна                                                                                                                                                                                                                   | 2 судини. Визначення пуповини: бікове (> 20 мм від краю плаценти)                                                                                                                                                                     | 5,5 мм            |
| Пуповина                                                                                                                                                                                                                              | УЗ ознаки можливих хромосомних аномалій:                                                                                                                                                                                              | 5,5 мм            |
| УЗ ознаки можливих хромосомних аномалій:                                                                                                                                                                                              | Кістки кісток: наявні. Трискітний знак: звичайний.                                                                                                                                                                                    | 5,5 мм            |
| Кістки кісток: наявні. Трискітний знак: звичайний.                                                                                                                                                                                    | Побудова тіла плода:                                                                                                                                                                                                                  | 5,5 мм            |
| Побудова тіла плода:                                                                                                                                                                                                                  | Череп: мозок: виглядає звичайно. Хребет: виглядає звичайно. Серце: виглядає звичайно. Живіт: виглядає звичайно. Шлунок: візуалізується. Сечовий міхур: візуалізується. Верхні кінцівки: обидві наявні. Нижні кінцівки: обидві наявні. | 5,5 мм            |
| Череп: мозок: виглядає звичайно. Хребет: виглядає звичайно. Серце: виглядає звичайно. Живіт: виглядає звичайно. Шлунок: візуалізується. Сечовий міхур: візуалізується. Верхні кінцівки: обидві наявні. Нижні кінцівки: обидві наявні. | Значення: Більшість показників пуповини в тіло плода відповідає дані поруч розташованим центри пуповини середнім розмірами 4 мм та 2,7 мм (див. знімки).                                                                              | 5,5 мм            |
| Значення: Більшість показників пуповини в тіло плода відповідає дані поруч розташованим центри пуповини середнім розмірами 4 мм та 2,7 мм (див. знімки).                                                                              | Не відслідковується кровотік в матірній протоці.                                                                                                                                                                                      | 5,5 мм            |
| Не відслідковується кровотік в матірній протоці.                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                       | 5,5 мм            |
| Біохімія материнської сироватки                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                       | 5,5 мм            |
| Біохімія материнської сироватки                                                                                                                                                                                                       | Зразок 75368, одержано: 6 лютого 2025, дослідження виконано: 6 лютого 2025. Обладнання: Roche.                                                                                                                                        | 5,5 мм            |
| Зразок 75368, одержано: 6 лютого 2025, дослідження виконано: 6 лютого 2025. Обладнання: Roche.                                                                                                                                        | Вільна бета-піддиниця ХГЛ                                                                                                                                                                                                             | 16,10 МОдл        |
| Вільна бета-піддиниця ХГЛ                                                                                                                                                                                                             | РАРP-A                                                                                                                                                                                                                                | 6,420 МОдл        |
| РАРP-A                                                                                                                                                                                                                                | РІСF                                                                                                                                                                                                                                  | 21,960 нг/мл      |
| РІСF                                                                                                                                                                                                                                  | Середній ПІ маткових артерій:                                                                                                                                                                                                         | 1,905             |
| Середній ПІ маткових артерій:                                                                                                                                                                                                         | Середній артеріальний тиск:                                                                                                                                                                                                           | 73,583 мм рт. ст. |
| Середній артеріальний тиск:                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                       | 73,583 мм рт. ст. |
|                                                                                                                                                                                                                                       | Довжина цервікального каналу:                                                                                                                                                                                                         | 33,0 мм           |
| Довжина цервікального каналу:                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                       | 33,0 мм           |
|                                                                                                                                                                                                                                       | Розрахунок ризику                                                                                                                                                                                                                     |                   |
| Розрахунок ризику                                                                                                                                                                                                                     | Пацієнтці надано всі необхідні пояснення та одержано її поінформовану згоду.                                                                                                                                                          |                   |
| Пацієнтці надано всі необхідні пояснення та одержано її поінформовану згоду.                                                                                                                                                          | Оператор зі свідоцтвом FMF: Viktoriya Sholomitka, FMF ID: 80448                                                                                                                                                                       |                   |
| Оператор зі свідоцтвом FMF: Viktoriya Sholomitka, FMF ID: 80448                                                                                                                                                                       | Патологічний стан                                                                                                                                                                                                                     | Базовий ризик     |
| Патологічний стан                                                                                                                                                                                                                     | Трисомія 21                                                                                                                                                                                                                           | 1: 799            |
| Трисомія 21                                                                                                                                                                                                                           | Трисомія 18                                                                                                                                                                                                                           | 1: 1812           |
| Трисомія 18                                                                                                                                                                                                                           | Трисомія 13                                                                                                                                                                                                                           | 1: 5721           |
| Трисомія 13                                                                                                                                                                                                                           | Преєклампсія до 34 тижнів                                                                                                                                                                                                             | 1: 1287           |
| Преєклампсія до 34 тижнів                                                                                                                                                                                                             | Преєклампсія до 37 тижнів                                                                                                                                                                                                             | 1: 1284           |
| Преєклампсія до 37 тижнів                                                                                                                                                                                                             | Затримка розвитку плода до 37 тижнів                                                                                                                                                                                                  | 1: 273            |
| Затримка розвитку плода до 37 тижнів                                                                                                                                                                                                  | Передчасні пологи до 34 тижнів                                                                                                                                                                                                        | 1: 45             |
| Передчасні пологи до 34 тижнів                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                       | 1: 292            |

## УЛЬТРАЗВУКОВІ «М'ЯКІ» ОЗНАКИ:

1. Дві судини пуповини
  2. Кістки пуповини
  3. Неможливо виявити венозну протоку
- І, як результат: Розрахунки ризиків – сіра зона за трисомією 18, ризик затримки розвитку до 37 тижнів – 1:45



## В 16 ТИЖНІВ ПРОВОДИМО УЗД

- Фіксується затримка росту плода, по деяким параметрам на 6 днів.
- Дві судини пуповини
- Кістки пуповини
- Венозну протоку виявити не вдалось
- Звертає на себе увагу «килеподібне» з'єднання тім'яних кісток, що надає черепу сплющеної з боків і витягнутої вгору форми.
- Незначно виражений, асиметричний екзофтальм



## ПРОВЕДЕНО АМНІОЦЕНТЕЗ

Тип пофарбування/  
сегменти: GTG; 400

Заключення: 46,XX

Коментарі: Нормальний жіночий каріотип.

|                                      |                               |                              |
|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Термін вагітності 16 тижнів + 0 днів |                               |                              |
| Фетометрія / Анатомія                | МТР (міжпідпорожечний р-р)    | 30,6 мм                      |
| МТР (міжпідпорожечний р-р)           | Лобно-потиличний розмір (ЛПР) | 37,7 мм                      |
| Лобно-потиличний розмір (ЛПР)        | ОГ (обід голови)              | 107,3 мм                     |
| ОГ (обід голови)                     | ОЖ (обід живота)              | 97,4 мм                      |
| ОЖ (обід живота)                     | Стегн., довжина               | 16,7 мм                      |
| Стегн., довжина                      | Плеч., довжина                | 16,8 мм                      |
| Плеч., довжина                       | Ці (МТР/ЛПР)                  | 0,81                         |
| Ці (МТР/ЛПР)                         | ОГ / ОЖ                       | 1,10                         |
| ОГ / ОЖ                              | МТР / ДС                      | 1,83                         |
| МТР / ДС                             | Очікувана вага плода          | Hadlock (BPD-HC-AC-FL) 122 г |
| Очікувана вага плода                 | Центиль                       | 11,1                         |
| Центиль                              | Серцебиття                    | візуалізується               |
| Серцебиття                           | Руки плода                    | звичайні                     |
| Руки плода                           | ЧСС плода                     | 153 скор./хв.                |

Результати поточних досліджень пояснені родині, також запропоновано генетиком проведення повного екзомного секвенування амніоцитів плода.

Виявлена мутація в гені KMT2D NM\_003482.3 c.14585\_14588dup p.(Leu4864SerafsTer50, що відповідає синдрому Кабукі (OMIM 147920).

Таке розташування мутації є вперше виявленим в світі.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| POSITIVE RESULT<br>Likely pathogenic variant identified                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| INTERPRETATION<br>A heterozygous likely pathogenic variant was identified in the KMT2D gene. The result is consistent with a genetic diagnosis of autosomal dominant Kabuki syndrome 1.<br>No further clinically relevant variants related to the described phenotype were detected.<br>Significant maternal cell contamination was not detected and is therefore unlikely to have interfered with the reported fetal result. |

Родина прийняла рішення перервати вагітність. Візуально, на плоді, підтверджено всі зміни, що виявлені під час УЗД. Додатково, постфактум, виявлено лілоподібну деформацію грудної клітини.

## ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ СИНДРОМУ КАБУКІ ДО НАРОДЖЕННЯ

За різними джерелами, **менше 10%** випадків синдрому Кабукі діагностуються пренатально.

У великій французькій ретроспективній серії (2022, Orphanet Journal of Rare Diseases) - із 80 пацієнтів із синдромом Кабукі **тільки 5 випадків** (6%) були запідозрені під час вагітності.

Причини такої низької частоти:

- УЗД-ознаки дуже неспецифічні (затримка росту, вади серця — характерні для багатьох синдромів).
- Специфічні риси обличчя, типові для Кабукі, важко **побачити на стандартному пренатальному УЗД**.
- Генетичне тестування (WES або таргетоване на KMT2D/KDM6A) рідко застосовується до народження без явних показань.



# Успішна вагітність після ЕКЗ у сенсibilізованої Rh негативної матері з високим титром антитіл: роль передімплантаційної генетичної діагностики (PGD) у запобіганні Rh-конфлікту



Завідуюча відділенням жіночої консультації, к.м.н. Рябенко О.П.  
Лікар акушер –гінеколог жіночої консультації, к.м.н. Молчанова О.О.

## ВСТУП (INTRODUCTION)

- **Rh-несумісність** залишається важливою причиною гемолітичної хвороби новонароджених (HDFN).
- Сенсibilізовані Rh-негативні матері з високим титром антитіл мають високий ризик тяжких ускладнень у плода.
- **ЕКЗ з передімплантаційною генетичною діагностикою (PGD)** дозволяє відсіяти ембріони з RhD-антитілом, запобігаючи конфлікту.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ (MATERIALS AND METHODS)

- **Пацієнтка:** Rh-негативна, сенсibilізована після попередніх вагітностей із замерлими плодами.
- **Процедура:** проведено ЕКЗ, PGD, визначено RhD статус ембріонів.
- **Вибір ембріона:** перенесено тільки Rh-негативний ембріон.
- **Моніторинг:** титр антитіл, УЗД, MCA Doppler, контроль росту плода.

Пацієнтка, 38 років. Звернулась в Клініку репродуктивної медицини «Надія» з метою отримання та виношування вагітності.

В анамнезі:

I вагітність – медичний аборт в 12 тижнів по соціальних причинах.

II вагітність – мертвонародження в 39-40 тижнів, гемолітична хвороба.

III вагітність – передчасні пологи в 29-30 тижнів. Анемія середнього ступеня. Багатоводдя. Резус конфлікт. Асцит плода. Набряковий синдром у плода. Водянка плода. Дитина народилась мертва.

На протязі вагітності титр антитіл був підвищений.

На момент звернення в клініку титр імунних антитіл до еритроцитів по системі Резус були: повні антитіла Ig M - 1:8, неповні антитіла Ig G - 1:1024.

Була проведена медико-генетична консультація. Рекомендовано:

1.Обстеження чоловіка на зігтність по резус-фактору (Фенотип крові: Група крові/Резус-фактор (Rh), антигени системи Rh (C, c, E, e), антиген К системи Келл (Kell).

2. IVF з PGD для селекції Rh негативного ембріона.

Проведені консультації: лікаря репродуктолога, терапевта, ендокринолога, мамолога, акушер-гінеколога.

Проведено розширене клініко-лабораторне обстеження, передімплантаційне генетичне тестування ембріонів PGT.

Предмет діагностики: генні мутації, наявність гену RhD, анеупloidії. Результат аналізу на наявність гену RhD – негативний.

Був проведений ембріотрансфер. Отримали вагітність.

В 6 тижнів 6 днів після проведення УЗД, пацієнтка стала на облік по спостереженню вагітності в жіночу консультацію Клініки репродуктивної медицини «Надія».

Обтяжений соматичний анамнез: ДЖВШ. Хронічний гайморит. ДФМ з кистозним компонентом.

Обтяжений перебіг вагітності: Гестаційний цукровий діабет. ГРВІ в малому терміну вагітності. Підвищені ризики прееклампсії.

На протязі спостереження вагітна отримала комплекс медичних заходів: лабораторні обстеження (монітор в динаміці титру імунних антитіл до еритроцитів по системі Резус), пренатальні скринінги (УЗД), оцінку стану плода (КТГ).

Таблиця 1. Динаміка титру неповних IgG антитіл Rh під час вагітності

| Тиждень вагітності | Титр неповних IgG антитіл Rh |
|--------------------|------------------------------|
| 7                  | 1:256                        |
| 12                 | 1:512                        |
| 18                 | 1:256                        |
| 21                 | 1:1024                       |
| 24                 | 1:512                        |
| 27                 | 1:512                        |
| 30                 | 1:1024                       |
| 35                 | 1:1024                       |
| 37                 | 1:512                        |



Таблиця чітко показує **коливання титру антитіл** у сенсibilізованої матері.

Підкреслює, що незважаючи на високий титр, вагітність протікала без ускладнень, завдяки **моніторингу та переносу Rh-негативного ембріона після PGD**.

Проведено: SAGE NADIYA – Неінвазивне пренатальне ДНК-тестування хромосомних аномалій (заключення: результат дослідження не вказує на наявність анеупloidій досліджених хромосом).

В 36 тижнів проведено бак дослідження на бета-гемолітичний стрептококк (у/г виділення) – не виявлен.

Отримала консультації суміжних спеціалістів.

Заключення пренатального скринінгу (УЗД) КОДА (+) 12 тижнів 1 день:

Трисомія 21 – 1:2488, Трисомія 18 – 1:282, Трисомія 13 – 1:3792.

Прееклампсія до 34 тижнів – 1:355, Прееклампсія до 37 тижнів – 1:80.

Затримка розвитку плода до 37 тижнів – 1:229.

Передчасні пологи – 1:723.

Заключення УЗД в 21 тиждень 1 день: фотометричні показники плода в межах норми; 14,3 центиль; ЧСС плода 139 ударів за хвилину; ложисько – ступінь зрілості 0 за Grannum;; оплоднева рідина – звичайна, ПОР(показник оплодневої рідини) – 13,9 см.

Доплерометричні показники: звичайний материнсько-плодовий кровоплин.

Заключення УЗД в 27 тиждень 1 день: фотометричні показники плода в межах норми; 30,2 центиль; ЧСС плода 129 ударів за хвилину; ложисько – ступінь зрілості II за Grannum;; оплоднева рідина – звичайна, ПОР(показник оплодневої рідини) – 16 см. Доплерометричні показники: звичайний материнсько-плодовий кровоплин.

Заключення УЗД в 30 тижнів: фотометричні показники плода в межах норми; ЧСС плода 130 ударів за хвилину; ложисько – ступінь зрілості II за Grannum;; оплоднева рідина – звичайна, ПОР(показник оплодневої рідини) – 16 см. Доплерометричні показники: звичайний материнсько-плодовий кровоплин.

Заключення УЗД в 37 тижнів: фотометричні показники плода в межах норми; 56,6 центиль; ЧСС плода 129 ударів за хвилину; ложисько – ступінь зрілості II за Grannum;; оплоднева рідина – звичайна, ПОР(показник оплодневої рідини) – 18,9 см. Доплерометричні показники: звичайний материнсько-плодовий кровоплин.

Пологи 4. В 39 тижнів 1 день. Патологічні. Одноплідні. Розродження з допомогою кесаревого розтину. Ознаки внутрішньоутробною гіпоксії плода, при яких мати потребує надання медичної допомоги. Резус-ізоімунізація, при якій мати потребує надання медичної допомоги. Полігідроамніон. Цукровий діабет, що виникає в період вагітності, інший.

Спостереження за перебігом вагітності у жінки з іншим обтяженим дітородним або акушерським анамнезом, антенатальна загібель плода в анамнезі (2009 та 2011 роки). Штучне запліднення, ембріотрансфер 03.02.2025р. Один живонароджений.

Стать дитини - жіноча, зріст при народженні 52 см., вага при народженні: 3260 гр.

При народженні оцінка за шкалою Апгар : на 1' – 8, на 5' – 9, закричав: відразу.

Виписана з дитиною на 3 день після пологів.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Вагітність протікала без акушерських ускладнень, народилася здорова Rh-негативна дитина. Високий титр антитіл не викликав гемолітичної хвороби плода.

## ВИСНОВКИ (CONCLUSION)

1. PGD у поєднанні з ЕКЗ — ефективна стратегія профілактики Rh-конфлікту.
2. Регулярний моніторинг титру антитіл, УЗД та MCA Doppler забезпечує безпечне ведення вагітності.
3. Попередні ускладнення не визначають негативний результат.



# Монозиготні двійні при переносі одного ембріона. Ембріоскопія



Тіщенко В.В., Аравіцька О.В., Судома І.О.

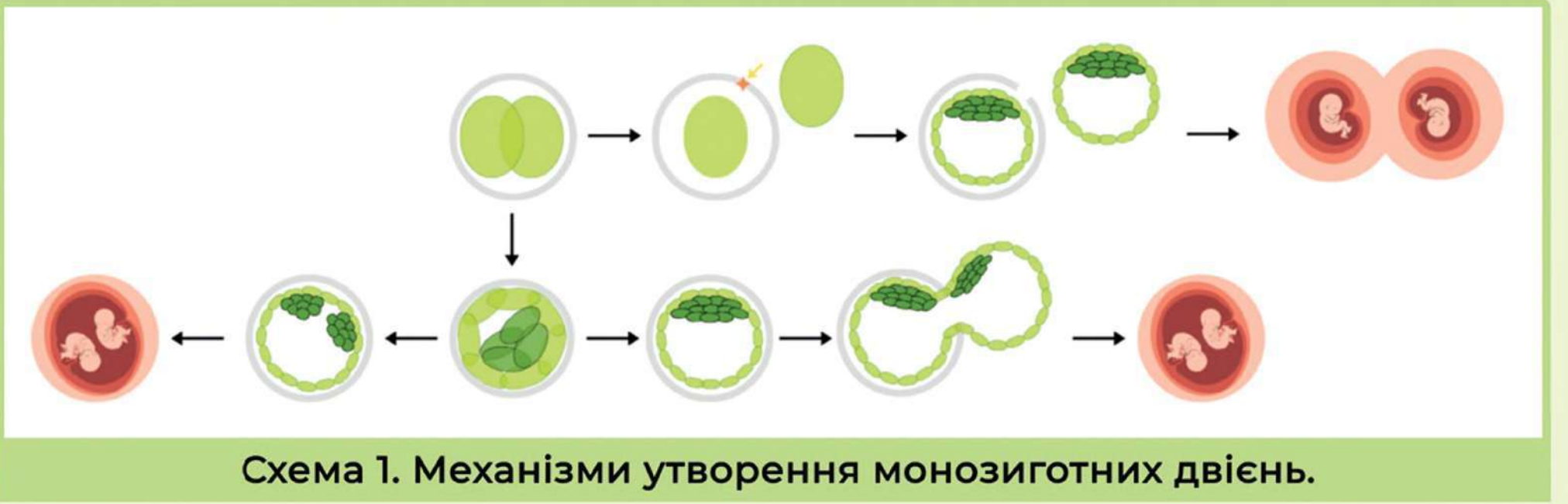
## ВСТУП

Протягом останнього десятиріччя репродуктивна медицина тяжіє до тенденції переносу одного ембріону - селективного ембріотрансферу. Ця світова практика є повністю виправданою через підвищені ризики для майбутніх мам та дітей. Серед поширених ризиків для матері вирізняють анемію, гестаційний діабет, прееклампсію, підвищене навантаження на серце, нирки, опорно-рухову систему, передчасні пологи, кровотечі. Що стосується ризиків для плодів - це недоношеність, низька маса тіла при народженні, збільшена частота аномалій та перинатальних ускладнень. Звісно, наявність навіть мінімальних ризиків викликає стурбованість та обов'язково потребує більш пильного медичного нагляду, однак більшість жінок з багатоплідною вагітністю народжують здорових дітей.

Не зважаючи на тенденцію переносу одного ембріону з метою уникнення ризиків багатоплідних вагітностей, все ж таки у світі реєструються випадки розвитку двієнь після eSET. Монозиготні двійні (МЗД) трапляються як при самостійних вагітностях (до 0.4%), так і вагітностях після застосування ДРТ (до 4%).

Розрізняють декілька механізмів утворення МЗД, що в свою чергу поділяються на монохоріальні та дихоріальні (Схема 1). Розділення внутрішньоклітинної маси (ВКМ) на стадії бластоцисти або після імплантації

призводить до утворення монохоріальної МЗД. Теоретично, причинами розділення можуть бути порушення функцій білків клітинної адгезії E-кадгеринів, мультиточкова кавітація, часті колапсування та ре-експандування в процесі утворення бластоцелю, 8-подібний хетчинг. Причинами дихоріальної МЗД можуть бути сепарація бластомерів при переносі ембріонів до 3-ї доби розвитку, атипичний хетчинг бластоцисти, рідкі випадки розділення бластоцисти інтактними клітинами після процедури вітрифікації-відтаювання. Проте, існують випадки утворення МЗД при переносі одного ембріону, які наразі залишаються без пояснення.



## МЕТА

Дослідити загальноприйняті теорії, пов'язані з розвитком монозиготних двієнь при застосуванні ДРТ та підтвердити їх випадками з власної клінічної практики.

## МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Було проведено ретроспективне дослідження даних настання вагітності та живонароджень на базі Клініки репродуктивної медицини «Надія» з 2021 по 2025 роки. Серед факторів впливу було розглянуто тип ембріотрансферу (свіжий чи криоЕТ), маніпуляції з ембріоном (ІКСІ, допоміжний хетчинг, біопсія), стадія розвитку та морфологія ембріону на момент ЕТ, проведення генетичного тестування PGT-A, середовище культивування. Окремі випадки розвитку ембріонів було досліджено з використанням технології Time-Lapse інкубування.

## РЕЗУЛЬТАТИ

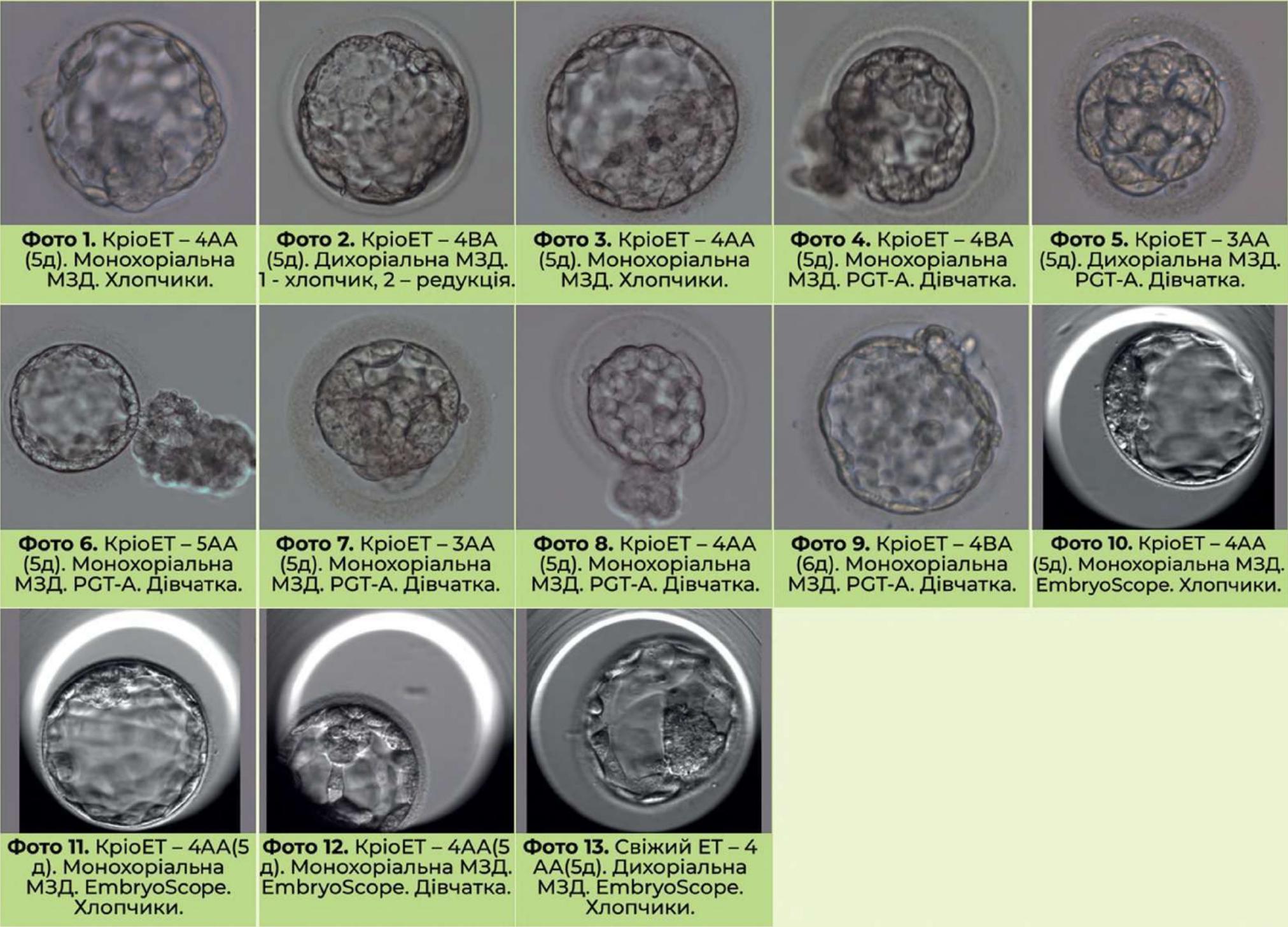
У Клініці репродуктивної медицини «Надія» з 2021 по 2025 роки було зафіксовано 13 випадків народження МЗД.

Усі ембріони розвинулися після запліднення ооцитів методом ІКСІ. Вплив культурального середовища в даному дослідженні встановити неможливо, оскільки всі ембріони розвивалися в середовищі Global® Total® (LifeGlobal™, CooperSurgical, USA). Усім ембріонам було проведено допоміжний хетчинг на 3-тю добу розвитку при наявності показань до проведення PGT-A, або ж на 5-6 добу перед ЕТ за відсутності необхідності проведення біопсії.

З усіх випадків вагітностей, 10 були монохоріальними, 3 – дихоріальними. У 12 випадках було перенесено вітрифіковані/відтаяні ембріони та 1 випадок – після свіжого ЕТ. Серед перенесених, 12 ембріонів були на 5-ту добу розвитку та 1 ембріон – на 6 добу. Також, 6 ембріонів підлягали трофектодермальній біопсії та були еуплоїдними за результатами PGT-A, інші 7 ембріонів було перенесено без проведення генетичного аналізу (Таблиця 1).

| Таблиця 1                       | Крио<br>ЕТ | Свіжий<br>ЕТ | Доба<br>5 | Доба<br>6 | PGT-A<br>«-» | PGT-A<br>«+» | Моно-<br>хоріальна | Ди-<br>хоріальна |
|---------------------------------|------------|--------------|-----------|-----------|--------------|--------------|--------------------|------------------|
| Тип ЕТ                          | 12         | 1            |           |           |              |              |                    |                  |
| Стадія розвитку<br>на момент ЕТ |            |              | 12        | 1         |              |              |                    |                  |
| Біопсія ТЕ для<br>PGT-A         |            |              |           |           | 7            | 6            |                    |                  |
| Тип монозиготної<br>двійні      |            |              |           |           |              |              | 10                 | 3                |

Після відтаювання ембріонів для проведення ЕТ обов'язковим рутинним процесом в ембріологічній лабораторії Клініки репродуктивної медицини «Надія» є фотофіксація для підтвердження виживаності. Наявність цих фотозображень дає змогу в деякій мірі оцінити особливості ембріонів і таким чином співставити їх з теоріями утворення МЗД (Фото 1-13).



Окремі випадки розвитку ембріонів було також досліджено з використанням технології Time-Lapse інкубування (EmbryoScope™, Швеція) (Відео 1-4).



## ВИСНОВКИ

- Аналіз фотозображень ембріонів свідчить, що МЗД частіше утворюються з бластоцист високої морфологічної якості (оцінка А).
- У 10 із 13 випадків ВКМ локалізувалася всередині бластоцисти, що може вказувати на її розщеплення під час процесу хетчингу.
- У двох бластоцистах ВКМ перебувала поза межами прозорої оболонки (ЗР), що дозволяє припустити порушення механізмів клітинної адгезії як можливу причину формування МЗД.

- Використання технології Time-Lapse інкубування дало змогу зафіксувати момент розщеплення ВКМ у процесі експандування (Відео 3), а також виявити цитоплазматичні перетяжки між ВКМ та трофектодермою у всіх чотирьох досліджених бластоцистах.
- Дослідження має відкритий характер і потребує розширення вибірки для встановлення закономірностей розвитку та уточнення ролі морфологічних і клітинних факторів у формуванні МЗД. Водночас механізми утворення МЗД після ембріотрансферу залишаються невизначеними, що обмежує повне розуміння процесів поділу ВКМ in vivo.

Література  
1.Hongbin Jin, Yang Han, Jennifer Zenker, Cellular mechanisms of monozygotic twinning: clues from assisted reproduction, Human Reproduction Update, Volume 30, Issue 6, November-December 2024, Pages 692–705, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae022>  
2.Chen N, Li J, Li Y, Zhang Y, Li J, Gao J, Hu J, Cui L, Chen ZJ. Risk factors associated with monozygotic twinning in offspring conceived by assisted reproductive technology. Hum Reprod Open. 2023 Sep 14;2023(4):hoad035. doi: 10.1093/hropen/hoad035  
3.I. Mateizel, S. Santos-Ribeiro, E. Done, L. Van Landuyt, H. Van de Velde, H. Tournaye, G. Verheyen, Do ARTs affect the incidence of monozygotic twinning?, Human Reproduction, Volume 31, Issue 11, 21 November 2016, Pages 2435–2441, <https://doi.org/10.1093/humrep/dew216>



# Конкордатність результатів НІПТ та каріотипування клітин амніотичної рідини при дослідженні хромосомних аномалій плода



Спиненко Л.О., Чернега Т.О., Верхогляд Н.В., Зукін В.Д. Клініка Репродуктивної Медицини «Надія», 2026 рік.

## ВСТУП

Неінвазивне пренатальне тестування (Non-Invasive Prenatal Testing) широко використовується як високочутливий скринінговий метод для виявлення поширених хромосомних анеуплоїдій плода. Водночас НІПТ аналізує позаклітинну плацентарну ДНК і не є діагностичним методом, що обумовлює необхідність підтвердження отриманих результатів.

Відповідно до рекомендацій провідних професійних товариств, зокрема American College of Obstetricians and Gynecologists та International Society for Prenatal Diagnosis, пацієнткам із позитивним результатом НІПТ повинно бути запропоновано генетичне консультування та підтверджувальне діагностичне тестування із застосуванням інвазивних процедур [1,2].

Амніоцентез з подальшим каріотипуванням клітин амніотичної рідини залишається «золотим стандартом» для верифікації хромосомних аномалій плода, оскільки дозволяє безпосередньо дослідити клітини фетального походження [2].

Незважаючи на високу точність НІПТ, описані випадки дискордантності між результатами скринінгу та інвазивної діагностики, що можуть бути зумовлені, зокрема, плацентарним мозаїцизмом, материнськими хромосомними варіаціями або іншими біологічними факторами.

Метою даного дослідження є порівняння результатів каріотипування клітин амніотичної рідини після позитивних результатів НІПТ для оцінки конкордантності та клінічної значущості.

У даному дослідженні представлено 124 клінічних випадків за 7-річний період (2020-2026 рр.), у яких проведено каріотипування клітин амніотичної рідини в клініці репродуктивної медицини «Надія» після отримання результатів неінвазивного пренатального тесту. До аналізу включено результати НІПТ, отримані як у лабораторії клініки, так і в інших лабораторіях України та країн Європейського Союзу.

## МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Цитогенетичне дослідження виконували методом стандартного каріотипування клітин амніотичної рідини. Аналіз проводили на щонайменше 20 метафазних пластинках, отриманих із двох незалежних культуральних середовищ. Диференційне GTG-забарвлення (G-banding) забезпечувало роздільну здатність не менше 400 бендів на гаплоїдний набір.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз результатів каріотипування клітин амніотичної рідини після позитивних або неінформативних результатів неінвазивного пренатального тестування проводився починаючи з 2020 року та включав 124 пацієнтки.

ТАБЛИЦЯ №1. ПОРІВНЯННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НІПТ ТА КАРІОТИПУ КЛІТИН АМНІОТИЧНОЇ РІДИНИ

| НІПТ                 | Каріотип            | Кількість випадків, n | Конкордантність, % |
|----------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| норма                | 46,XX/46,XY         | 19                    | 100%               |
| трисомія X           | 47,XXX              | 1                     | 100%               |
| трисомія 21          | трисомія 21         | 61                    | 90,1%              |
| трисомія 18          | трисомія 18         | 11                    | 72,7%              |
| XXY                  | 47,XXY              | 3                     | 66,7%              |
| трисомія 13          | трисомія 13         | 6                     | 50%                |
| mosXXY/XY            | 47,XY               | 4                     | 25%                |
| моносомія X          | 46,XX               | 7                     | 0%                 |
| трисомія 16          | нормальний каріотип | 3                     | 0%                 |
| трисомія 7/8/15      | нормальний каріотип | 3                     | 0%                 |
| множинні анеуплоїдії | нормальний каріотип | 2                     | 0%                 |

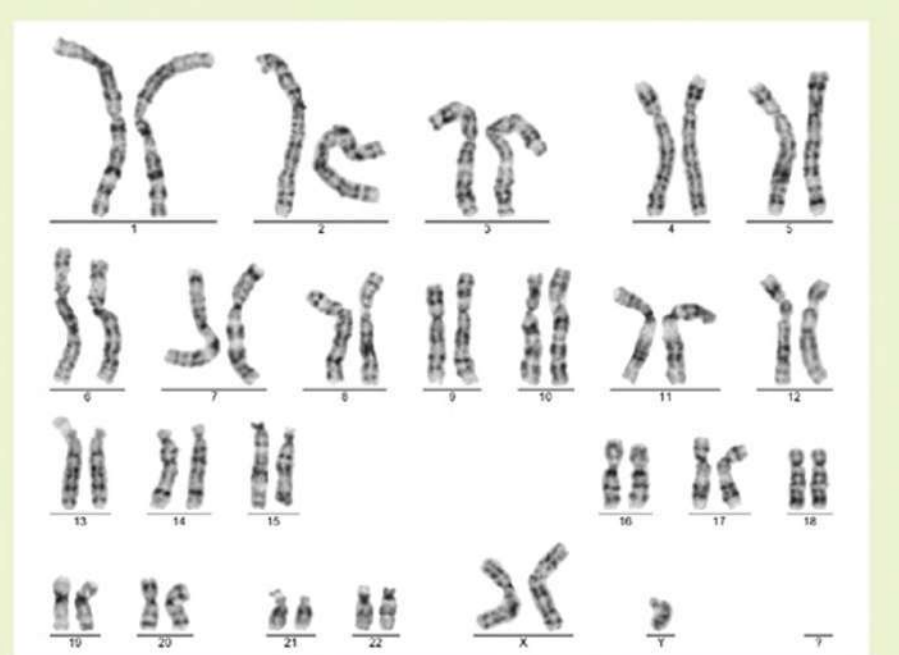
За результатами дослідження, підтвердження трисомії 21 за даними каріотипування спостерігалось у 90,1% випадків (табл. 1). Водночас, жоден із випадків підозри на трисомію 16 (n=3) та моносомію X (n=7) не був підтверджений при інвазивній діагностиці, що може свідчити про біологічні причини дискордантності, зокрема плацентарний мозаїцизм.

| Chromosomes       | Risk         | Z score  | Test Results                                  | Reference Interval |
|-------------------|--------------|----------|-----------------------------------------------|--------------------|
| Chromosome 21     | High Risk    | 12.30    | High Risk - Further Investigation Recommended | -6<Z score<2.8     |
| Chromosome 18     | Low Risk     | 0.43     | Low Risk                                      | -6<Z score<2.8     |
| Chromosome 13     | Low Risk     | 0.49     | Low Risk                                      | -6<Z score<2.8     |
| Chromosome Y      | Not detected | -        | Not detected                                  | NA                 |
| Sex Chromosomes   | Part III     | Low Risk | Part III                                      | Part III           |
| Other Chromosomes | Part IV      | Low Risk | Part IV                                       | Part IV            |
| Fetal fraction    |              | 9.47%    |                                               |                    |



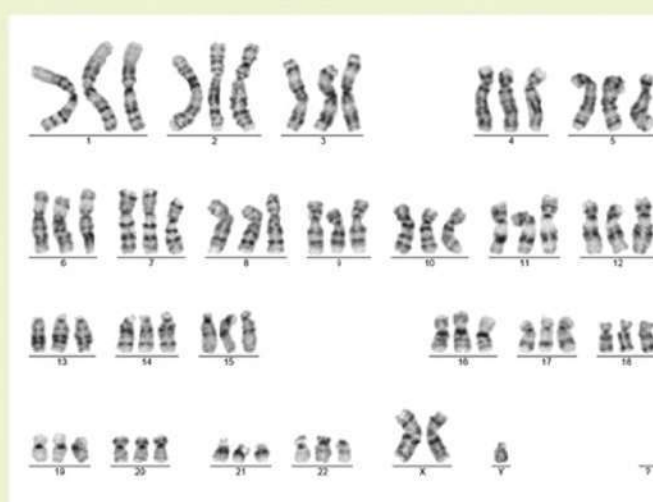
| Chromosomes       | Risk     | Z score                                       | Test Results | Reference Interval |
|-------------------|----------|-----------------------------------------------|--------------|--------------------|
| Chromosome 21     | Low Risk | -1.58                                         | Low Risk     | -6<Z score<2.8     |
| Chromosome 18     | Low Risk | -0.77                                         | Low Risk     | -6<Z score<2.8     |
| Chromosome 13     | Low Risk | -1.08                                         | Low Risk     | -6<Z score<2.8     |
| Chromosome Y      | Detected | -                                             | Detected     | NA                 |
| Sex Chromosomes   | Part III | High Risk - Further Investigation Recommended | Part III     | Part III           |
| Other Chromosomes | Part IV  | Low Risk                                      | Part IV      | Part IV            |
| Fetal fraction    |          | 12.36%                                        |              |                    |

| Sex Chromosome Aneuploidy | Risk                                          | Z score | Test Results                                  | Reference Interval                           |
|---------------------------|-----------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| XO                        | Low Risk                                      | -       | Low Risk                                      | -                                            |
| XXY/XY                    | High Risk - Further Investigation Recommended | 4.89    | High Risk - Further Investigation Recommended | Male -3<Z score<3<br>Female -2.8<Z score<2.8 |
| XXX                       | Low Risk                                      | -       | Low Risk                                      | -                                            |



У групі пацієнток із негативним (низький ризик) результатом НІПТ спостерігалася повна конкордатність із нормальними каріотипами плода за результатами аналізу клітин амніотичної рідини (100%).

| Chromosomes       | Risk     | Z score  | Test Results | Reference Interval |
|-------------------|----------|----------|--------------|--------------------|
| Chromosome 21     | Low Risk | -1.88    | Low Risk     | -6<Z score<2.8     |
| Chromosome 18     | Low Risk | 0.85     | Low Risk     | -6<Z score<2.8     |
| Chromosome 13     | Low Risk | 0.78     | Low Risk     | -6<Z score<2.8     |
| Chromosome Y      | Detected | -        | Detected     | NA                 |
| Sex Chromosomes   | Part III | Low Risk | Part III     | Part III           |
| Other Chromosomes | Part IV  | Low Risk | Part IV      | Part IV            |
| Fetal fraction    |          | 13.49%   |              |                    |



Водночас було зареєстровано 4 хибнонегативні результати НІПТ. Серед них – один випадок триплоїдії (69,XXY), асоційований із набряком плода за даними ультразвукового дослідження; два випадки трисомії 15, виявлені при дослідженні абортівного матеріалу після замирання вагітності; а також один випадок трисомії 21 без ультразвукових ознак патології.

Отримані результати підкреслюють можливість як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів НІПТ, що, зокрема, може бути зумовлено біологічними факторами, такими як плацентарний мозаїцизм.

## ВИСНОВКИ

Каріотипування клітин амніотичної рідини залишається «золотим стандартом» пренатальної діагностики хромосомних аномалій, тоді як неінвазивне пренатальне тестування є високоефективним скринінговим методом оцінки ризику.

Зазначені підходи не є взаємозамінними та повинні розглядатися як взаємодоповнюючі інструменти в алгоритмі ведення вагітності.

Найвищий рівень конкордантності між результатами НІПТ та інвазивної діагностики спостерігався для нормального каріотипу (100%) та трисомії 21 (90,1%). Водночас для окремих хромосомних аномалій (зокрема трисомії 16 та моносомії X) характерна відсутність підтвердження при інвазивному тестуванні, що може бути зумовлено біологічними факторами, зокрема плацентарним мозаїцизмом.

Отримані результати підкреслюють необхідність обов'язкового підтвердження позитивних результатів НІПТ методами інвазивної пренатальної діагностики.

### Список літератури:

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. Obstet Gynecol. 2020;136(4):e48–e69.
- International Society for Prenatal Diagnosis. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Prenat Diagn. 2015;35:725–734.



# Зменшення зони вірогідної імплантації, як причина невдач імплантації в програмах перенесення ембріонів



І. Судома, В.Шоломіцька, О.Соловйов

Ключові слова: імплантація, перенесення ембріонів, порожнина матки, об'єм зони вірогідної імплантації.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити вплив форми порожнини матки та об'єму зони вірогідної імплантації (Z) на ефективність перенесення ембріонів.

## АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Аномалії порожнини матки можуть бути причиною репродуктивних розладів, зокрема невдач імплантації ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Водночас не існує єдиної думки щодо негативного впливу незначних змін порожнини матки на успіх перенесення ембріона. Якщо матка має невелике заглиблення в порожнину матки в ділянці дна та незначне потовщення бічних стінок, вона може класифікуватися як нормальна. Проте простір у центрі порожнини матки, який ми називаємо «зоною сприятливої імплантації» (Z), у таких випадках буде зменшений.

## ДИЗАЙН, ОБСЯГ ТА ТРИВАЛІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ми ретроспективно проаналізували результати перенесень генетично протестованих ембріонів у період з березня 2018 по березень 2024 року у пацієнток із збереженими коронарними тривимірним (ЗВ)-зображеннями порожнини матки.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

ЗВ-зображення порожнини матки були отримані в день перенесення ембріонів у 2184 циклах. Усі випадки були розподілені на групи залежно від об'єму зони Z. Об'єм Z розраховувався автоматично з урахуванням висоти та ширини зони, а також товщини ендометрія.



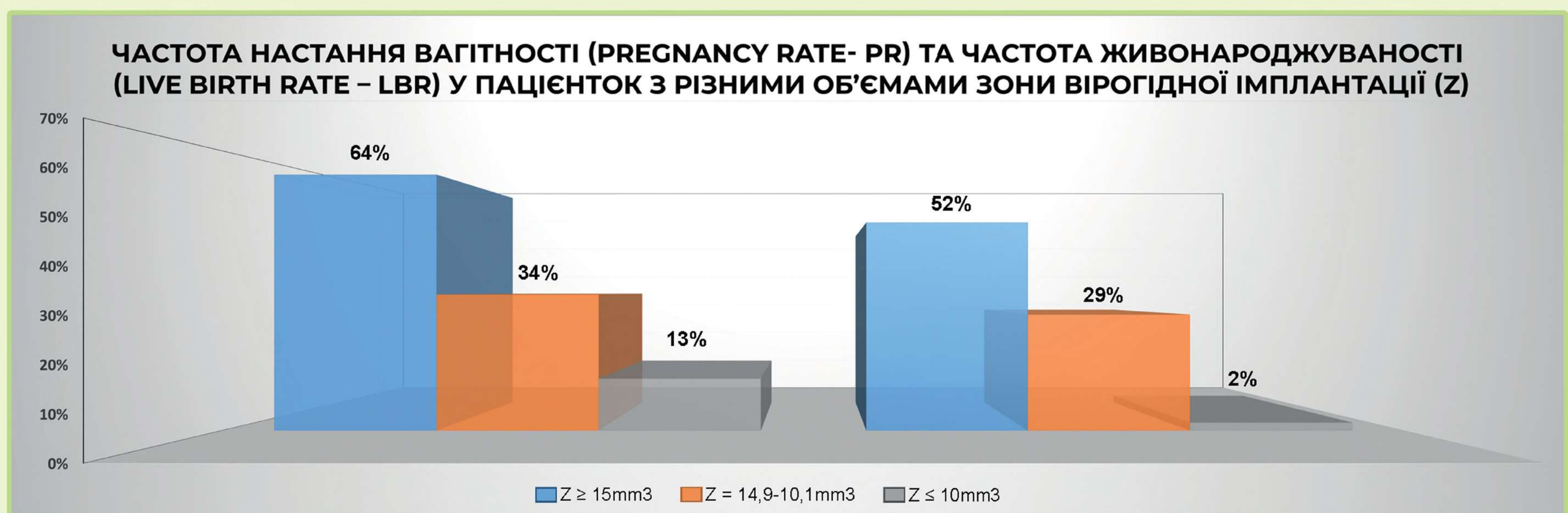
## ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ

У першій групі (об'єм Z > 15 мм<sup>3</sup>) було проведено 1134 перенесення: частота вагітності (PR) складала 64%, частота живонародження (LBR) — 52%.

У другій групі (об'єм Z 10,1-14,9 мм<sup>3</sup>) — 960 перенесень: PR — 34%, LBR — 29%.

У третій групі (об'єм Z < 10 мм<sup>3</sup>) — лише 90 перенесень: PR — 13,3%, LBR — 2,2%.

Різниця між групами була статистично значущою. В останній групі зафіксовано найвищий відсоток ранніх втрат вагітності (10 з 12 випадків). Також у третій групі була найбільшою частка пацієнток із товщиною ендометрія менше 8 мм.



## ВИСНОВКИ

**Зменшення зони сприятливої імплантації при певних формах порожнини матки може суттєво погіршувати результати імплантації ембріонів.**



# Український досвід проведення оперативних фетоскопій з лазерною коагуляцією спільних судин та анастомозів при синдромі міжблизнюкового перетікання



Яна Гончарова<sup>1</sup>, Олексій Соловйов<sup>2</sup>, Ірина Судома<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Багатопрофільний медичний центр ЛЕЛЕКА  
<sup>2</sup>Клініка репродуктивної медицини НАДІЯ

## ВСТУП

Вперше в Україні оперативна фетоскопія з лазерною коагуляцією спільних судин та анастомозів (ОФЛК) при синдромі міжблизнюкового перетікання (СМБП) була проведена в клініці репродуктивної медицини НАДІЯ в 2010 році – майже через рік після запровадження оперативних фетоскопій в Україні, що також відбулось на теренах клініки НАДІЯ. З того часу, попри статистично значну потребу, кількість цих втручань залишалась стало невеликою, змінилась локація їх проведення, але переважна кількість оперативних фетоскопій була проведена саме лікарями клініки НАДІЯ і саме в клініці-піонерці.

Середнє виживання обох плодів після ОФЛК (безвибіркове щодо ступеня тяжкості та супутньої затримки росту (ЗРП) одного з плодів) становить близько 52% (таблиця 1), виживання принаймні одного плода – близько 80% (Akkermans J et al, 2015; Sileo F, Khalil A et al, 2026). Загибель одного з плодів в ранньому післяопераційному періоді - до 45% випадків (Akkermans J et al, 2015), обох - до 23% (Sileo F, Khalil A et al, 2026). Середній вік вагітності на час пологів становить 32,5 тижні (мінімум – 30, максимум – 35) (Akkermans J et al, 2015).



Навчання на створеному фантомі



18.10.2010 – проведена перша в Україні оперативна фетоскопія з лазерною коагуляцією спільних судин та анастомозів



Лазерна коагуляція анастомозів під час втручання

## МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Ми проаналізували наслідки одноторочкових двохоплідних вагітностей після ОФЛК з приводу СМБП, проведених в період 2010-2026 року, доступних для аналізу, свідомо виключивши випадки коагуляції судин пуповини з метою селективного фетоциду при виразному ступені тяжкості СМБП та інших показках.

## РЕЗУЛЬТАТИ

За цей період нами було проведено 97 ОФЛК при різних ступенях тяжкості СМБП. Повна інформація щодо наслідків вагітностей відома щодо 94 випадків (96,9%). Характеристика нашої групи пацієнток з СМБП наведена в таблиці 2.

| Reference (first author)     | n   | Inclusion period | Type of study                      | Dual survival | GA at last weeks |
|------------------------------|-----|------------------|------------------------------------|---------------|------------------|
| De Lin, 1995 [18]            | 26  | 1984-1994        | prospective single-center cohort   | 35%           | 32.2 ± 2.8       |
| Yoon, 1995 [19]              | 42  | 1992-1994        | prospective single-center cohort   | 36%           | 32.0 ± 1.8       |
| De Lin, 1999 [20]            | 67  | 1992-1998        | prospective single-center cohort   | 37%           | 30.0 ± 1.0       |
| Hecher, 2000 [20a]           | 200 | 1993-1999        | prospective single-center cohort   | 48%           | 34.0 ± 2.7       |
| Quintero, 2000 [21]a         | 89  | 1994-1999        | prospective multicenter cohort     | 39%           | 32.0 ± 2.5       |
| Groop, 2000 [22]             | 31  | 2002-2003        | prospective single-center cohort   | 39%           | 34.0 ± 4.5       |
| Hecher, 2000 [23]            | 200 | 1999-2003        | prospective single-center cohort   | 40%           | 34.5 ± 2.8       |
| Terzilli, 2007 [24]          | 77  | 2002-2008        | prospective single-center cohort   | 40%           | NA               |
| McKenna, 2007 [25]           | 100 | 2000-2004        | prospective single-center cohort   | 38%           | 31.0 ± 1.7       |
| Quintero, 2007 [22]b         | 195 | 2003-2009        | prospective single-center cohort   | 45%           | 33.7 ± 4.0       |
| Sepulveda, 2007 [26]         | 35  | 2003-2008        | prospective single-center cohort   | 75%           | 32.0 ± 1.8       |
| Srinivasan, 2008 [27]        | 287 | 1999-2009        | retrospective single-center cohort | 42%           | 32.0 ± 1.6       |
| Canning, 2009 [28]           | 100 | 2003-2009        | retrospective single-center cohort | 60%           | 31.0 ± 1.2       |
| Nakata, 2009 [29]            | 32  | 2003-2008        | prospective multicenter cohort     | 50%           | 32.0 ± 4.2       |
| Buato, 2009 [30]             | 19  | 2006-2008        | retrospective single-center cohort | 36%           | 32.1 ± 1.0       |
| Chenai, 2010 [30a]           | 99  | 2006-2008        | retrospective single-center cohort | 40%           | 32.2 ± 4.5       |
| Marika, 2010 [31]            | 75  | 2003-2008        | retrospective single-center cohort | 40%           | 32.0 ± 2.7       |
| Morris, 2010 [32]            | 144 | 2004-2009        | retrospective single-center cohort | 38%           | 32.2 ± 1.9       |
| Yang, 2010 [33]              | 30  | 2003-2008        | retrospective single-center cohort | 40%           | 32.0 ± 4.0       |
| Yoshitani, 2011 [34]         | 49  | 2006-2009        | retrospective single-center cohort | 39%           | 32.0 ± 1.6       |
| Hernandez-Andrade, 2011 [35] | 35  | 2008-2009        | retrospective single-center cohort | 49%           | 32.0 ± 1.7       |
| Lombardo, 2011 [36]          | 70  | 2000-2010        | retrospective single-center cohort | 39%           | 32.1 ± 2.4       |
| Tzafiridis, 2011 [37]        | 100 | 2004-2010        | retrospective single-center cohort | 47%           | 31.0 ± 1.8       |
| Wright, 2011 [38]            | 100 | 2004-2010        | retrospective single-center cohort | 52%           | 32.6 ± 1.8       |
| Cheng, 2011 [39]             | 44  | 2005-2010        | retrospective single-center cohort | 40%           | 30.0 ± 1.0       |
| Lin, 2012 [40]               | 33  | 2003-2010        | retrospective single-center cohort | 52%           | 31.0 ± 4.0       |
| Marakakis, 2012 [41]         | 132 | 2002-2010        | retrospective single-center cohort | 43%           | 33.0 ± 2.4       |
| Buato, 2012 [42]             | 150 | 2004-2009        | retrospective single-center cohort | 47%           | 32.1 ± 2.2       |
| Sepulveda, 2012 [43]         | 35  | 2004-2010        | retrospective single-center cohort | 53%           | 34.0 ± 4.0       |
| Seidemann-Freund, 2012 [44]  | 85  | 2005-2010        | retrospective single-center cohort | 49%           | 32.0 ± 2.5       |
| Valdes, 2012 [45]            | 133 | 2006-2010        | retrospective multicenter cohort   | 48%           | 32.3 ± 1.0       |
| Buato, 2013 [46]             | 137 | 2005-2011        | retrospective single-center cohort | 40%           | 32.0 ± 1.5       |
| Baal, 2013 [47]              | 325 | 1999-2011        | retrospective single-center cohort | 63%           | 31.3 ± 4.0       |
| Buato, 2013 [48]             | 102 | 2010-2011        | retrospective single-center cohort | 45%           | 31.6 ± 4.4       |
| Sepulveda, 2013 [49]         | 272 | 2000-2011        | multicenter cohort                 | 42%           | 32.3 ± 1.3       |

ТАБЛИЦЯ 1

Виживання обох:  
в середньому - 51,9%  
мінімум - 26%  
максимум - 78%  
**наші дані – 47,8%**

|                                                                 |                                        |                                       |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
| Вік, років                                                      | 28,6±5,2                               | (18-43)                               |
| Природна вагітність/ДРТ (абс, %)                                | 92/5                                   | 94,8%/5,2%                            |
| Вік вагітності на час втручання, тиж                            | 20±1,8                                 | (16-25,5)                             |
| Хлопчики/дівчата) (абс, %)                                      | 53/42                                  | 55,8%/44,2%                           |
| Ступінь тяжкості СМБП (за Quintero) (абс, %)                    | I - 9<br>II - 41<br>III - 47           | I - 9,2%<br>II - 42,3%<br>III - 48,5% |
| Супутня ЗРП (абс, %)                                            | 21 з 97 випадків                       | 21,60%                                |
| Супутня шийкова недостатність (абс, %)                          | 22 з 97 випадків                       | 22,60%                                |
| Вік вагітності на час розродження, тиж                          | 29,6±4,9                               |                                       |
| Частота ПРПО (абс, %)                                           | 30 з 97 випадків                       | 30,90%                                |
| Народжені живими (абс, %)                                       | 150 зі 192 дітей                       | 78,10%                                |
| Народжені живими обидва (абс, %)                                | 66 з 96 випадків, або 132 зі 192 дітей | 68,80%                                |
| Народжений живим принаймні один (абс, %)                        | 84 з 96 випадків                       | 87,50%                                |
| Середня вага донора, г                                          | 1296±593                               |                                       |
| Середня вага реципієнта, г                                      | 1598±690                               |                                       |
| Загибель плода/ів в ранньому післяопераційному періоді (абс, %) | 17 з 97 випадків                       | 17,50%                                |
| Вижили після неонатального періоду (абс, %)                     | 114 зі 188 дітей                       | 60,60%                                |
| Вижили обидва (абс, %)                                          | 45 з 94 випадків, або 90 зі 188 дітей  | 47,80%                                |
| Вижила принаймні одна дитина (абс, %)                           | 69 з 94 випадків                       | 73,4%                                 |
| Хлопчики/дівчата) (абс, %)                                      | 65 зі 114/49 зі 114                    | 57,1/42,9%                            |

ТАБЛИЦЯ 2

Абсолютну більшість серед прооперованих пацієнток (94,8%) становили природні вагітності. Статевий розподіл плодів – 55,8% хлопчиків, 44,2% - дівчат. В середньому ОФЛК проводилась в 20±1,8 тижнів вагітності. Переважна більшість пацієнток (48,5%) на час втручання мали III ступінь тяжкості СМБП (за класифікацією Quintero). В 21,6% випадків спостерігалось поєднання СМБП з ЗРП з різним типом плодового кровоплину (за класифікацією Gratacos); в 22,6% випадків втручання проводилось на тлі шийкової недостатності. В 17,5% випадків відбулась загибель плода/плодів в ранньому післяопераційному періоді. Середній вік вагітності на час розродження становив 29,6±4,9 тижнів. В 30,9% випадків мав місце передчасний розрив плодових оболонок. В більшості випадків після ОФЛК (61,8%) відбулись пологи шляхом цесарського розтину, показом до якого переважно було зазначено передчасне відшарування плаценти, проте відомі випадки ятрогенного впливу на перебіг вагітностей. Відсоток дітей, що народились живими після ОФЛК, склав 78,1%. В 68,8% випадків живими народились обидві дитини; в 87,5% випадків живою народилась принаймні одна дитина з двох. Проте, відсоток дітей, що вижили після неонатального періоду, становив 60,6%: в 47,8% випадків після ОФЛК пройшли неонатальний період і вижили обидві дитини; принаймні одна дитина вижила в постнеонатальному періоді в 73,4% випадків. Статевий розподіл серед дітей, що вижили - 57,1% хлопчиків, 42,9% - дівчат, тобто виразної гендерної відмінності серед дітей, що вижили після ОФЛК, в нашій групі пацієнток не спостерігалось.

## ВИСНОВКИ

СМБП є станом, що характеризується високою перинатальною смертністю та захворюваністю. В Україні протягом багатьох років існує започаткована в клініці НАДІЯ можливість надання допомоги при СМБП, проте кількість ОФЛК залишається мізерною з року в рік і російсько-українська війна та міграція населення цю кількість, безумовно, не збільшує. Виживання дітей після ОФЛК при СМБП в Україні є порівняним з показниками закордонних авторів, проте середній вік вагітності на час пологів відповідає найгіршим світовим даним. Суттєвими чинниками впливу на перинатальні наслідки вагітностей після ОФЛК при СМБП є тяжкість СМБП, супутня затримка росту одного з плодів (що є найважливішим провісником його виживання) або виразна розбіжність розмірів плодів, оболонкове входження пуповини, шийкова недостатність, ятрогенні причини.

# Носійство мутацій альфа-таласемії у жінок репродуктивного віку

Чернега Т.О., Фесай О.А., Бондарчук Д.Л., Зукін В.Д.  
Клініка репродуктивної медицини «НАДІЯ», м. Київ

## 1 ВСТУП

Альфа-таласемія є одним із найпоширеніших спадкових порушень гемоглобіну, що зумовлене зниженням або відсутнім синтезом  $\alpha$ -глобінових ланцюгів, які кодуються генами HBA1 та HBA2, локалізованими на короткому плечі хромосоми 16 (16p13.3). Патогенні варіанти призводять до порушення функції гемоглобіну та зниження ефективності транспорту кисню. Захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним типом і є найбільш поширеним у тропічних і субтропічних регіонах, де частота носійства перевищує 1%, що пов'язано з селективною перевагою щодо малярії.

Альфа-таласемія характеризується значною клінічною та молекулярною гетерогенністю. Виділяють чотири клінічні стани зі зростаючою тяжкістю проявів, які корелюють зі ступенем порушення вироблення альфа-ланцюгів. Мовчазне носійство (без клінічних проявів) спостерігається при мутації/делеції 1 копії генів HBA, ознака альфа-таласемії (з м'якою симптоматикою) – при мутації/делеції 2 копій генів HBA, хвороба HbH (з помірною або важкою симптоматикою) – при мутації/делеції 3 копій генів HBA, синдром Hb Bart (зазвичай летальний стан) – при мутації/делеції 4 копій генів HBA [1].

За оцінками, у світі близько 280 мільйонів людей є носіями таласемії, з яких приблизно 439 000 мають тяжкі форми захворювання. Носії  $\alpha$ -таласемії зазвичай не потребують лікування, однак тяжкі форми асоційовані з хронічною анемією, перевантаженням залізом, ураженням органів і потребують регулярних гемотрансфузій та хелатотерапії. Клінічний перебіг може ускладнюватися під час вагітності.

Станом на сьогодні дані щодо частоти носійства  $\alpha$ -таласемії в популяції України відсутні, що обумовлює актуальність проведеного дослідження.

## 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 145 жінок репродуктивного віку з України, які звернулися до клініки починаючи з серпня 2024 року. Геномну ДНК виділяли зі зразків периферичної крові з використанням набору NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel, Німеччина) відповідно до інструкцій виробника. Якість та концентрацію геномної ДНК оцінювали перед проведенням аналізу, з огляду на високу чутливість методу до цих параметрів. Зразки з недостатньою якістю або низькою концентрацією ДНК можуть формувати нерепрезентативні електрофоретичні профілі та не підлягають коректній інтерпретації результатів (рис.1, рис.2).

Для виявлення мутацій у генах  $\alpha$ -глобінового кластера (HBA1/HBA2) застосовували метод multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) [3]. Дослідження виконували з використанням набору SALSA MLPA P140-B2 HBA (MRC Holland, Амстердам, Нідерланди) відповідно до рекомендацій виробника. Продукти ампліфікації аналізували на генетичному аналізаторі SeqStudio (Applied Biosystems). Обробку та аналіз даних здійснювали з використанням програмного забезпечення Coffalyser.Net™

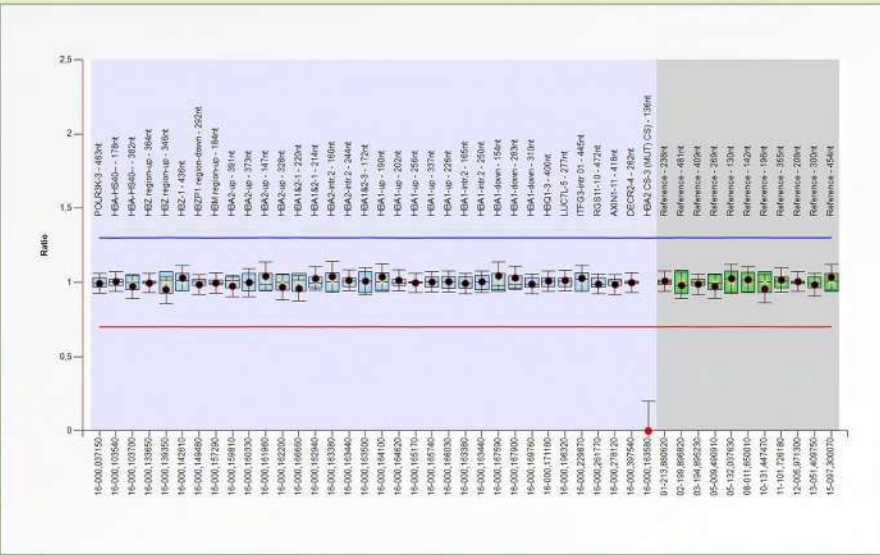


Рисунок 1. Репрезентативний MLPA-профіль з чіткими та відтворюваними піками при належній якості ДНК.

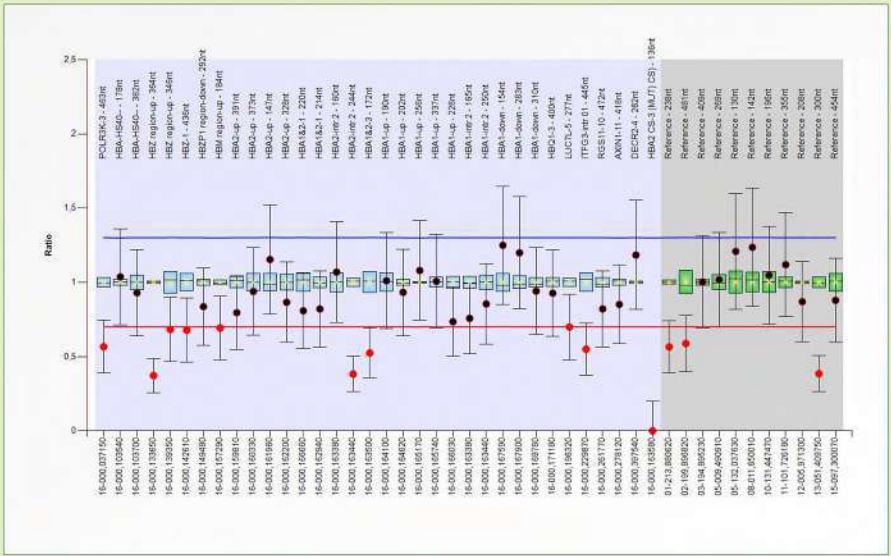


Рисунок 2. Нерепрезентативний MLPA-профіль із порушеним піковим розподілом внаслідок деградації ДНК, непридатний для коректної інтерпретації.

## 3 РЕЗУЛЬТАТИ

Серед 145 проаналізованих зразків (n=145) загальна частота варіантів із клінічним значенням у генах  $\alpha$ -глобінового кластера становила 3,4% (табл. 1). Переважну частку виявлених змін становили дуплікації  $\alpha$ -глобінового кластера (2,8%), які зазвичай не асоціюються з клінічними або гематологічними проявами у носіїв. Найчастішим варіантом була триплікація  $\alpha\alpha^{3.7}$  (2,1%) (рис. 3). Також виявлено один випадок триплікації  $\alpha\alpha^{4.2}$  (0,7%).

Відомо, що дуплікації  $\alpha$ -глобінових генів можуть модифікувати клінічний перебіг  $\beta$ -таласемії, посилюючи дисбаланс між  $\alpha$ - та  $\beta$ -глобіновими ланцюгами [2]. У разі поєднання дуплікації  $\alpha$ -глобінового кластера в одного з партнерів та патогенного варіанта гена  $\beta$ -глобіну в іншого існує ризик народження дитини з більш тяжким фенотипом  $\beta$ -таласемії. Делецію  $-\alpha^{3.7}$ , яка є клінічно значущим варіантом і може бути фактором ризику розвитку  $\alpha$ -таласемії у нащадків, виявлено в одному випадку (рис. 4). Низька частота цього варіанта в дослідженні може бути зумовлена обмеженням обсягом вибірки.

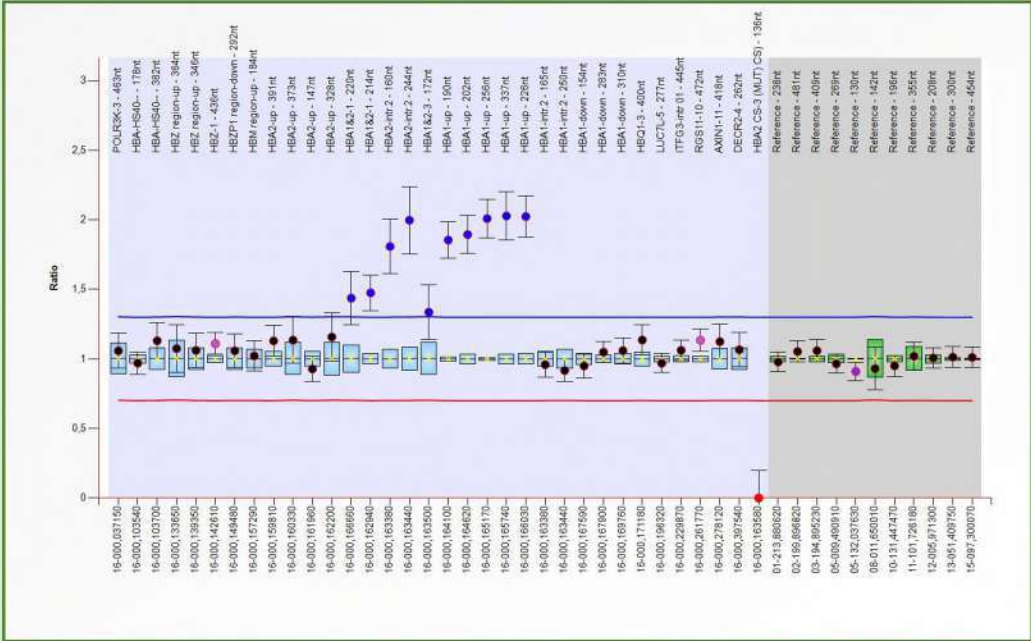


Рисунок 3. Результати MLPA-аналізу генів  $\alpha$ -глобінового кластера з ідентифікацією триплікації  $\alpha\alpha^{3.7}$ .

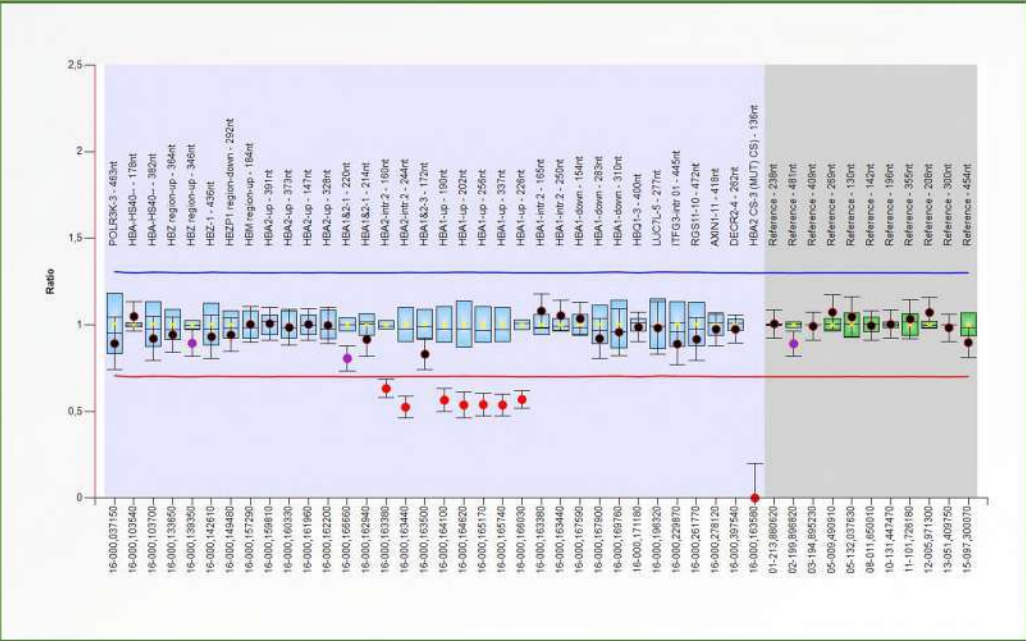


Рисунок 4. Результати MLPA-аналізу генів  $\alpha$ -глобінового кластера з ідентифікацією гетерозиготної делеції  $-\alpha^{3.7}$ .

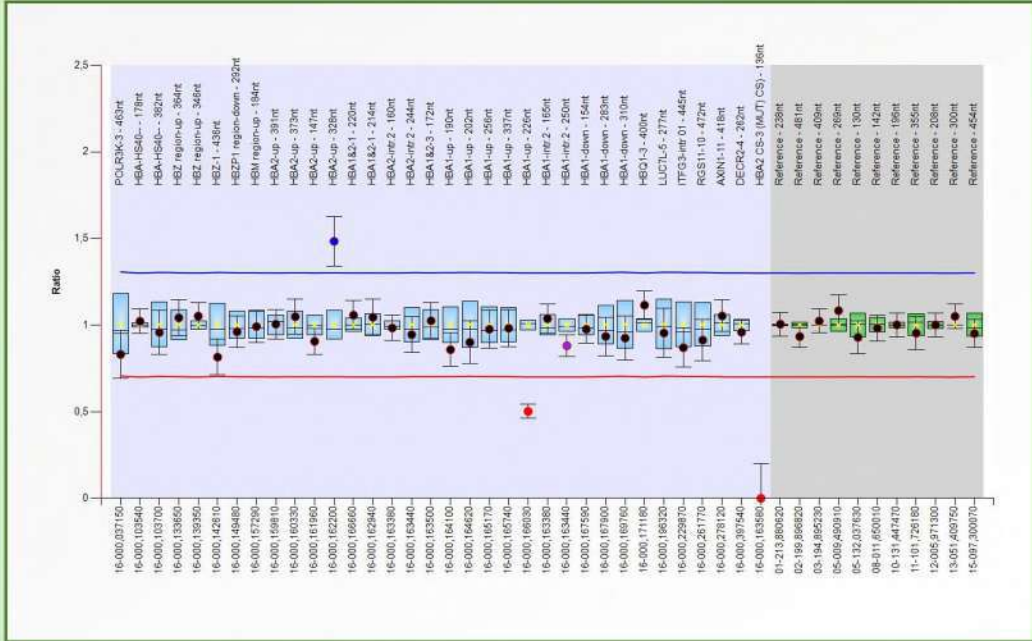


Рисунок 5. Результати MLPA-аналізу генів  $\alpha$ -глобінового кластера з ідентифікацією поліморфного варіанту 3B g.36907A>G.

| Тип варіанту                     | Кількість, n | Частота, % |
|----------------------------------|--------------|------------|
| делеція $-\alpha^{3.7}$          | 1            | 0,7        |
| триплікація $\alpha\alpha^{3.7}$ | 3            | 2,8        |
| триплікація $\alpha\alpha^{4.2}$ | 1            |            |
| <b>Разом</b>                     | <b>5</b>     | <b>3,4</b> |

Таблиця 1. Частота варіантів у генах  $\alpha$ -глобінового кластера в популяції жінок репродуктивного віку в Україні (n=145).

Окрім цього, ідентифіковано 5 поліморфних варіантів без клінічного значення: 3B g.36907A>G (n=2), 4A g.34247T>G (n=2), 4B g.38051G>T (n=1) (HGVS: NG\_000006.1) (рис. 5). Їх виникнення пов'язане з високою гомологією та генною конверсією між генами HBA1 та HBA2.

## 4 ВИСНОВКИ

- Дослідження вперше характеризує спектр і частоту варіантів у генах  $\alpha$ -глобінового кластера серед жінок репродуктивного віку в Україні.
- Виявлені дуплікації та триплікації  $\alpha$ -глобінових генів не мають клінічних проявів у носіїв, проте можуть модифікувати фенотип  $\beta$ -таласемії та впливати на генетичні ризики у потомства.
- Виявлення клінічно значущих варіантів, зокрема делеції  $-\alpha^{3.7}$ , підтверджує наявність носійства  $\alpha$ -таласемії в дослідженій популяції.
- Отримані результати обґрунтовують доцільність включення тестування на носійство  $\alpha$ -таласемії до програм розширеного генетичного скринінгу у жінок, які планують вагітність.

### Список літератури:

- Hartevelde CL and Higgs DR.  $\alpha$ -thalassaemia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010; 5:13.
- Hartevelde CL, Voskamp A, Philipsen M, et al. Nine unknown rearrangements in 16p13.3 and 11p15.4 causing  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassaemia characterised by high resolution multiplex ligationdependent probe amplification. J Med Genet. 2005; 42(12): 922–931.

