

Ассоциация возраста матери с ранними репродуктивными потерями хромосомной этиологии

Н.П. Веропотвелян, Л.А. Кодунов

ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики» г. Кривой Рог

В статье представлены обобщенные данные исследований, проведенных во многих странах, относительно зависимости риска рождения детей с хромосомной патологией от возраста матери. Также представлены собственные данные кариотипирования 1562 замерших беременностей и 1517 индуцированных аборт с анализом распределения хромосомной патологии в зависимости от возраста женщин. Расчет частоты хромосомной патологии (ХП) в зависимости от возраста беременных показал, что лишь с 40 лет наблюдается достоверное повышение частоты ХП до 92,1%. Таким образом, практически все замершие беременности у женщин в возрасте от 40 лет и старше погибают вследствие ХП.

Ключевые слова: возраст матери, хромосомная патология, ранние репродуктивные потери, неразвивающаяся беременность.

В странах с технократическим типом развития, особенно в Западной Европе и Северной Америке, средний возраст женщины, вынашивающей ребенка, вырос с 23 в 1968 году и 29,3 в 2008 году до 40 [1].

Такие тенденции наталкивают ученых на исследование возрастных пределов зачатия, вынашивания и рождения здоровых детей.

Известно, что самой пожилой матери, зачавшей ребенка естественным путем, 59 лет, а самой пожилой женщине, зачавшей и родившей живого ребенка без применения гормональных препаратов, – 54 года. И это, по-видимому, максимум, на который рассчитаны физиологические возможности организма [2]. Однако эти случаи скорее исключение, чем правило.

Методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с использованием донации яйцеклеток, широко применяющиеся в последние десятилетия, продлили репродуктивный возраст женщины до 60–70 лет. За весь период использования таких технологий уже рождено более 3 млн детей у женщин разных возрастных групп. При этом, отмечено, что у женщин старше 40 лет, в том числе забеременевших с помощью донации яйцеклеток, в разы возрастает риск аку-

шерских осложнений (преэклампсия, гестационный диабет, преждевременные роды, отслойка плаценты, мертворождения), а также перинатальной и материнской смертности [3].

Согласно статистической информации по Дании за 15 лет (1978–1992), риск самопроизвольного аборта увеличивается с возрастом матери. Учитывая только те самопроизвольные аборты, которые привели к поступлению женщины в больницу, было подсчитано, что общий их показатель составил 11%, варьируя в пределах от 9% для возраста 22 года и до 84% – для возраста 48 лет (35–39 лет – 38–40%, 70% – 40 лет) [4, 5].

Риск самопроизвольного аборта, наряду с прямой зависимостью от возраста матери, также зависит от истории ее предыдущих беременностей (репродуктивного анамнеза) и паритета за последние 10 лет. Судя по всему, в отношении женщин, не имевших в прошлом самопроизвольных абортов, подобный риск немного выше у уже рожавших по сравнению с ранее не рожавшими женщинами. И наоборот, у женщин в анамнезе которых уже имел место самопроизвольный аборт, наблюдается противоположная тенденция, то есть в этих случаях риск выкидыша больше у еще не рожавших женщин [4].

Другое масштабное проспективное реестровое исследование представило данные о риске невынашивания, связанном с возрастом матери: 12–19 лет – 13%, 20–24 года – 11%, 25–29 лет – 12%, 30–34 года – 15%, 35–39 лет – 25% и ≥40 лет – 93% [6].

Уже давно доказано, что риск трисомий по 21, 18, 13-й хромосомам и трисомий по половым хромосомам зависит от возраста матери (табл.1). Более трети детей с трисомией по 21-й хромосоме родились у женщин старше 35 лет, хотя в этой группе женщин рождается примерно 10% всех детей. Если женщина рождает ребенка в 21–23 года, риск трисомии по 21-й хромосоме составляет 0,05–0,07%, в 35 лет – 0,3%, в 40 – 1,0% и в 45 – 3,4%. После рождения ребенка с трисомией по 21-й хромосоме у женщины в возрасте до 35 лет риск трисомий при последующих беременностях составляет 1% [7].

При обобщении фактов возрастания частоты невынашивания беременности и частоты хромосомной патологии (ХП) с возрастом женщины логично предположить, что с

Таблица 1

Зависимость частоты рождения детей с хромосомными синдромами от возраста матери [8]

Возраст матери, годы	Частота рождения детей	
	с синдромом Дауна	с любой хромосомной патологией
20	1:1667	1:526
25	1:1250	1:476
30	1:952	1:385
35	1:378	1:192
40	1:106	1:66
45	1:30	1:21
49	1:12	1:8

увеличением возраста женщины увеличивается риск самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках, причиной которого является летальная ХП.

Фертильность и возраст женщины

На 4-м месяце внутриутробного развития яичники плода женского пола содержат около 6 млн яйцеклеток – с этого момента новые яйцеклетки не образуются и более того, по причине естественных процессов гибели клеток большинство этих фолликулов вместе с яйцеклетками отмирает. К моменту рождения остается 1–2 млн примордиальных фолликулов, содержащих запас яйцеклеток. После этого скорость отмирания фолликулов с яйцеклетками замедляется и к появлению менструального цикла у женщины в яичниках насчитывается 300–400 тыс. яйцеклеток.

Во время репродуктивного периода темп снижения количества яйцеклеток составляет в среднем около 1000 яйцеклеток в месяц или около 12 000 в год. Оставшегося количества яйцеклеток достаточно для репродуктивной функции, в процессе обеспечения которой реализует свой потенциал лишь ничтожная часть из общего числа яйцеклеток. Во время естественного менструального цикла из огромного числа примордиальных фолликулов, которые начинают процесс созревания за несколько месяцев до овуляции достигает конечной цели в большинстве случаев только одна яйцеклетка в одном, готовом к овуляции, доминантном фолликуле. Остальные фолликулы и находящиеся в них яйцеклетки отмирают. Таким образом, к 40 годам обычно число яйцеклеток в яичниках снижается настолько, что женщина теряет способность к зачатию и через 10 лет, когда число яйцеклеток, заключенных в примордиальные фолликулы, достигает 1000, начинается менопауза. Этот процесс возрастных инволюционных изменений в яичниках не подвержен влиянию стиля жизни, диеты, использованию контрацептивов, числу беременностей и родов, и не зависит от этнической принадлежности [9].

Такое снижение количества яйцеклеток параллельно увеличивает риск анеуплоидной беременности, что обусловлено снижением функциональной способности мейотического веретена, подвергая опасности нормальный механизм распределения хромосом и ведя к образованию анеуплоидных гамет.

С помощью метода сравнительной геномной гибридизации (CGH) обнаружено, что большинство аномалий объясняются гипергаплоидией ооцитов с набором 24 хромосом (дополнительная хромосома с двумя хроматидами или с одной хроматидой), гипогарплоидией с набором 22 хромосом (с отсутствующим гомологом) или с набором 23 хромосом, который можно описать как «22 1/2» (один гомолог представлен лишь хромосомой с одной хроматидой) или диплоидией с 46 хромосомой. При этом отмечено, что хромосомы малого размера (13,16,18,21,22) более подвержены ошибочному мейотическому делению. Также обнаружено, что с увеличением возраста женщины чаще наблюдается однохроматидное нерасхождение [10, 11].

Согласно данным Общества вспомогательных репродуктивных технологий (SART, Society for assisted reproductive technology) за 2000 год, у женщин в возрасте 40 лет показатель рождения живых детей по каждому забору яйцеклеток при применении ВРТ составляет 15%, в 41 год – 11%, 42 года – 8%, 43 года – 5%, 44 года и старше – 2% [1].

Так, согласно данным D. Verbertone с соавторами (2009) в эпизодах повторяющихся анеуплоидных выкидышей предрасполагающим фактором является материнский возраст (средний возраст женщин в исследуемой группе составил 38 лет) [12].

Высокая степень анеуплоидности в половых клетках взрослой женщины увеличивает вероятность развития эмбриона с патологией (рис. 1).

Однако, при этом описаны и противоположные мнения, освещенные в работе A. Pellicer с соавторов (2003). Так, со-

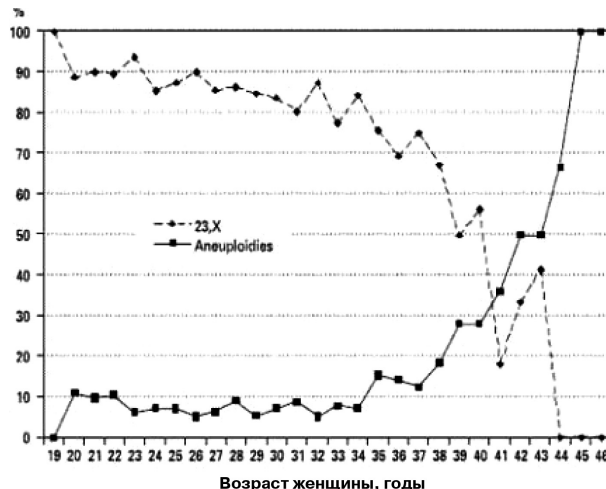


Рис. 1. Возраст женщины и анеуплоидия: рост количества генетически неполноценных яйцеклеток в общем количестве производимых [13]

гласно их заключению повторяющиеся выкидыши с аномальным кариотипом более характерны для молодых женщин [13].

Таким образом, несмотря на обширные исследования пока не дан ответ на вопрос: какой же пограничный возраст матери в отношении высоких шансов зачать, выносить и родить здорового ребенка?

Цель исследования: определить критический возраст матери в отношении высоких шансов возникновения ХП плода с летальностью на ранних сроках беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Кариотипировано прямым методом ворсины хориона 1562 замерших беременностей, гестационный срок беременности 7–12 нед. Все женщины жительницы 5 областей Центрального и Южного регионов Украины (в основном с Днепропетровской области, а также Запорожской, Кировоградской, Николаевской, Черкасской, Херсонской). В группу сравнения вошли 1517 образцов индуцированных (медицинских) аборт в сроках 5–12 нед.

Полученные при инструментальной ревизии полости матки хориальные ворсины отделяли от децидуальной ткани и хориальной пластинки под контролем стереомикроскопа и проводили микроскопическую оценку их морфологии.

Около 30 мг ворсин на 3 мл раствора Хенкса с колхицином (1 мкг/мл) и бромистым этидием (10 мкг/мл) культивировали при температуре 37°C. При этой же температуре, на протяжении 40 мин проводили гипотонизацию в 1% растворе двухводного цитрата натрия. Использовали дифференциальную GTG-окраску хромосом. Хромосомные препараты анализировали при помощи исследовательских микроскопов Axioimager A1 «Zeiss», «Olimpus» BX41, Aristoplan «Leitz» и компьютерной программы «Видео-тест Карио 3.1». 95% доверительные интервалы рассчитывали с помощью статистического метода углового превращения Фишера.

Всем пациенткам с неразвивающейся беременностью предварительно проводили комбинированное трансабдоминальное/трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) для определения сроков гибели эмбриона (УЗИ проводили на УЗ-системах высокого и экспертного класса: Voluson-730-Pro «GE»/США, Австрия/, HD-11XE та HDI – 3000 «Philips» /США/, X-8 «Medison»/Корея/)). Возможность детекции зародыша при высокочувствительной трансвагинальной эхографии появляется только с 4-й недели гестации на стадии «первичной полоски», начиная с

Частота хромосомной патологии в зависимости от возраста беременных с замершими беременностями I триместра

Возраст	Количество ХП	Количество замерших беременностей	%ХП	95% доверительный интервал
16	3	4	75	37,5 (9,46-71,31)
17	0	4	0	
16-17	3	8		
18	10	21	47,62	48,57 (43,08-54,08)
19	9	22	40,91	
20	21	43	48,84	
21	38	67	56,2	
22	39	71	54,93	
23	36	91	39,57	
18-23	153	315		
24	52	103	50,48	52,24 (48,32-56,14)
25	62	108	57,41	
26	58	112	51,79	
27	56	102	54,9	
28	55	110	50	
29	44	91	48,35	
24-29	327	626		
30	42	89	47,19	55,23 (50,16-60,24)
31	50	84	59,52	
32	46	83	55,42	
33	38	65	58,46	
34	30	52	57,69	
30-34	206	373		
35	27	57	47,37	
36	19	36	52,72	
37	20	37	54,05	
38	19	23	82,61	
39	13	19	68,42	
35-39	98	172		
40	21	23	91,3	92,16 (83,29-97,86)
41	6	6	100	
42	7	8	87,5	
43	4	5	80	
44	5	5	100	
45	2	2	100	
46	2	2	100	
40-46	47	51		
Всего	834	1545	53,98%	54,0 (51,5-56,4)

VIII–IX стадии по Карнеги, когда размер эмбриона составляет 1,0–1,5 мм. В 5 нед беременности, при копчико-теменном размере (КТР) 2,5–3 мм, когда происходит формирование сомитов, во время УЗИ возможна детекция пульсации сердечной трубки, а при цветном доплеровском картировании кровообращения – регистрация цветных локусов (сигналов) в хориальной пластинке, что отображает процесс инвазии трофобласта в спиральные артерии.

Критерием беременности, которая не развивается (замершей), считалось отсутствие сердцебиения при КТР эмбриона 5,0 мм. Критерием анэмбрионии считалось отсут-

ствие эмбриона при размере плодного яйца выше 16 мм, с учетом срока беременности [14–18]. При необходимости во всех сомнительных случаях на самых ранних сроках беременности, через 5–7 сут проводили контрольные УЗИ, после чего окончательно определяли гибель эмбриона или анэмбрионии. Однако согласно последним рекомендациям (2011) замершая беременность, определяемая с помощью трансвагинальной эхографии, признавалась только в том случае, если размер плодного яйца был равен или превышал 25 мм или при отсутствующем сердцебиении эмбриона с КТР – 7,0 мм и более [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате кариотипирования продуктов концепции 1562 неразвивающихся беременностей и 1517 индуцированных абортс ХА были обнаружены в 929 случаях (59,5%) и 118 случаях (7,8%) соответственно.

Средний возраст женщин с замершими беременностями составил 30 лет, а медиана 29 лет.

Средний возраст женщин в группе индуцированных абортс составил 29 лет и достоверно не отличался с основной группой.

Расчет частоты ХП в зависимости от возраста беременных (табл. 2, рис. 2) показал, что от 16 до 39 лет наблюдается увеличение частоты ХП, но не достоверно. Лишь с 40 лет наблюдается достоверное повышение частоты ХП до 92,1 (83,3–97,9). Таким образом, практически все неразвивающиеся беременности у женщин в возрасте 40 лет и старше погибают вследствие ХП.

В группе индуцированных абортс с обнаруженной ХА средний возраст женщин составил 33 года. При этом пики повышения частоты ХП отмечены в возрасте 29 лет и 33 года.

Хотя результаты наших исследований подтверждают известную взаимосвязь возраста матери с риском ХП, следует отметить, что подобных масштабных исследований на материале замерших беременностей в Украине прежде не проводили.

В пользу полученных нами результатов свидетельствует опыт мировой репродуктологии. Большинство врачей-репродуктологов, которые занимаются программами ВРТ говорят о том, что единственный вариант получения здоровой беременности у женщин после 40 лет – использование донорских яйцеклеток [12].

Однако не следует считать только паспортный возраст, а необходимо учитывать также биологический возраст пациенток. И при этом необходимо отталкиваться от методик научного прогнозирования и индивидуализации ведения возрастной беременности.

Так, согласно современным критериям подготовки к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) сформировано понятие «плохих ответчиков» (плохой ответ на контролирующую стимуляцию яичников (КСЯ) (≤ 3 ооцитов при использовании стандартного протокола КСЯ)); то есть неблагоприятных факторов в процессе получения здоровой беременности. К таким факторам относят:

- возраст женщины ≥ 40 лет;
- гормональные биомаркеры: антимюллеровый гормон (АМГ) 0,5–1,1 нг/мл), ФСГ, ингибин В;
- функциональные биомаркеры (снижение показателей маркеров овариального резерва (количество антральных фолликулов 5–7);
- генетические биомаркеры (однонуклеотидные замены в

Асоціація віку матері з ранніми репродуктивними втратами хромосомної етіології
М.П. Веропотвелян, Л.А. Кодунов

У статті представлені узагальнені дані досліджень, проведених в багатьох країнах, відносно залежності ризику народження дітей з хромосомною патологією від віку матері. Також представлені власні дані кариотипування 1562 завмерлих вагітностей і 1517 індукованих абортів з аналізом розподілу хромосомної патології залежно від віку жінки. Розрахунок частоти хромосомної патології (ХП) залежно від віку вагітних показав, що лише з 40 років спостерігається достовірне зростання частоти ХП серед завмерлих вагітностей до 92,1%. Таким чином, практично всі завмерлі вагітності у жінок віком від 40 років і старше гинуть внаслідок ХП.

Ключові слова: вік матері, хромосомна патологія, ранні репродуктивні втрати, вагітність, що не розвивається.

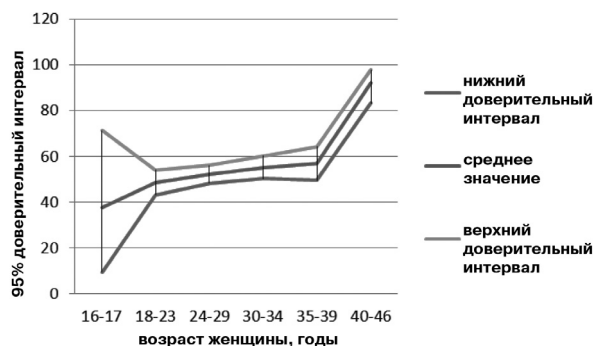


Рис. 2. Частота ХП в залежності від віку вагітних з замершими вагітностями I триместра

генах FSHR, LH, LHR, E2R, AMHR, позволяющие определить индивидуальную чувствительность к ФСГ и ЛГ) [19,20].

Относительно причин возрастных рисков в возможности вынашивания и рождения здорового ребенка пока ведутся споры и до сих пор однозначного ответа нет.

ВЫВОДЫ

Серия исследований в области ВРТ, в которых проанализированы результаты свыше 6 тыс. циклов ЭКО, показала, что после 40 лет у женщин резко сокращается количество наступления беременностей и живорождений [20].

Так, основные версии основаны на изменении гормонального фона у женщины с возрастом (рост уровня ФСГ и снижение уровня ЛГ, запускающих механизм мейоза); вторая теория – нарушение экспрессии определенных генов, ответственных за производство белков, необходимых для адекватного прохождения мейоза в яйцеклетке. Скорее всего, эти две причины физиологически связаны, но связь пока не определена на молекулярном уровне.

По нашему мнению, определение связи возраста и нарушения репродуктивной функции позволит проводить коррекцию таких состояний или вообще их предотвращать, например, анализируя сезонность колебаний длительности менструальных циклов, избегая больших среднемесячных колебаний можно оптимизировать время зачатия.

Полученные нами данные вовсе не исключают возможности рождения ребенка с нормальным кариотипом у женщин старше 40 лет, о чем свидетельствует более чем 30-летний опыт пренатального кариотипирования беременных этой возрастной группы.

Тем не менее возраст женщины 40 лет и старше является одним из наиболее существенных факторов риска ХП у эмбриона/плода, что требует пристального наблюдения акушеров-гинекологов (репродуктологов) и генетиков не только в период беременности, но уже и на этапе ее подготовке.

Association of maternal age with early reproductive losses chromosomal etiology
N.P. Veropotvelyan, L.A. Kodunov

This article summarizes data from studies conducted in many countries, as regards the relationship of mothers age and the risk of birth of children with chromosomal aberrations. Also represented by their own data karyotyping 1562 missed abortion and induced abortion in 1517 with an analysis of the chromosomal aberrations distribution in the age of women.

Calculation of the chromosomal pathology (CP) frequency of depending on the age of pregnant women showed that only 40 years have seen the rise of a reliable frequency of CP to 92.1%. Thus, almost all of missed abortion in women 40 years and older die as a consequence of CP.

Key words: maternal age, chromosomal abnormality, early reproductive losses, non-developing pregnancy.

Сведения об авторах

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Колдунов Леонид Алексеевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-49-30

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <http://www.probirka.org/statistika-eko/5651-vliyanie-vozrasta-na-zhen-skuiu-fertilnost.html>
2. <http://www.km.ru/zdorove/2013/10/28/deti/724026-osobennosti-bere-mennosti-u-voznastnykh-mam>
3. Материалы доклада С. Alviggi. Biological verscus chronological ovarian age / 11th Fetal Medicine foundation congress
4. Opinion. Miscarriage in contemporary maternal – fetal medicine: targeting clinical dilemmas// Ultrasound in obstetrics & gynecology? № 5. – 2013. – P. 491–497.
5. Recurrent pregnancy loss .Causes, controversies and treatment// edited by Howard JA Carp/ – 2007.
6. Обследование и лечение семейных пар с привычным невынашиванием в I и II триместрах беременности// 3 турботою про жінку. – № 4. – 2013. – С. 36–39.
7. Хромосомные аномалии: изменение числа хромосом <http://humbio.ru/humbio/har/0064e6fc.htm>
8. Синдром Дауна //Под ред. Барашнева Ю.И. – М., 2007.
9. Оценка овариального резерва.<http://proivf.ru/?p=587>
10. Chromosome abnormalities and geneticcounseling/ R.J. MCKinlay Gardner – 4th ed/ Oxford press/ 2012.
11. Pellestor F. The occurrence of aneuploidy in human:lesons from the cytogenetic studies of human oocytes/ Eurj. Med Genet 49:103–116, 2006.
12. Нуриев Н.Р.Возраст и бесплодие: обязательный минимум сведений http://www.nnplus.ru/treatment/vozrost_besplodie/
13. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples С. Rubio1, С. Simyn12, F. Vidal3, L. Rodrigo1, T. Pehlivan1, J. Remohn12 and 124// Human reproduction/ - № 1, p.182-188
14. Веропотвелян Н.П., Веропотвелян П.Н.Ранние соноэмриональные критерии невынашивания беременности по данным трансвагинальной эхографии//Ехография в перинатології, гінекології та педіатрії, III щорічний збірник наукових праць УАЛ УЗД ПГ, Кривий пір , 1995
15. Royal College of Radiologists, Royal College of Obstetriciansand Gynaecologists. Guidance on Ultrasound Procedures in Early Pregnancy. RCR/RCOG: London, 1995.
16. SOGC Clinical The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Ultrasound evaluation of first trimester pregnancy complications. Practice Guidelines, Number 161, June 2005. SOGC: Ottawa, 2005.
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG).The management of early pregnancy loss. Green-Top Guideline No. 25. RCOG Press: London, 2006.
18. American College of Radiology (ACR). Appropriateness Criteria:First Trimester Bleeding. http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/Expert_PanelonWomensImaging/FirstTrimesterBleedingDoc3.aspx Updated 2009.
19. По материалам доклада Судомы И.А. «Міжнародного симпозіуму: теорія та практика репродукції людини», м. Київ 17–19 червня 2014 р.
20. Материалы доклада А. Tsafir. Obstetrical problems in ageing patients / 11th Fetal Medicine foundation congress.

Статья поступила в редакцию 4.09.2014

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕННЫЕ РАССКАЗАЛИ, КОГДА БЕРЕМЕННЫМ ЖЕНЩИНАМ БЕЗОПАСНО ЛЕТАТЬ

Безопасный период для полетов во время беременности составляет срок до 37 недель, а для многоплодной беременности – до 32 недель, сообщают британские специалисты из Королевского колледжа акушеров и гинекологов.

Однако специалисты предупреждают, что есть ряд рекомендаций относительно перелетов женщин в период беременности. Например, после 28 недели беременности женщина должна получить справку от врача общей практики перед полетом. Кроме того, многие авиакомпании имеют свои собственные

правила относительного того, до какого времени могут летать беременные женщины. Это нужно учесть и поинтересоваться. Также важно обсудить любые проблемы со здоровьем или осложнением беременности со своим врачом, прежде чем лететь.

Несмотря на то, что во время полета все пассажиры подвергаются небольшому излучению, нет никаких доказательств, что это может быть причиной выкидыша, преждевременных родов или отхода вод у женщины. Изменение давления воздуха и снижение влажности на борту самолета также не представляет

угрозы для здоровья женщины и плода. Если беременность протекает нормально, то полет на самолете не представляет никакой опасности.

Ранее женщинам с многоплодной беременностью рекомендовано было воздержаться от полетов после 34 недели, теперь эти рекомендации изменены Международной ассоциацией воздушного транспорта до 32 недель беременности. После 37 недели беременности схватки у женщины могут начаться в любой момент, отметили специалисты.

www.medicinform.net