

Галаган В. О.¹, д-р мед. наук, професор, завідувач спеціалізованого медико-генетичного центру, <http://orcid.org/0000-0001-6889-5152>

Дудеріна Ю. В.², аспірант, лікар акушер-гінеколог пологового відділення, <http://orcid.org/0000-0002-1829-118X>

Павлова А. О.³, канд. мед. наук, ст. наук. співробітник науково-консультативного відділу з рентгенхірургічними методами лікування, <http://orcid.org/0000-0002-2491-4435>

¹Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський пологовий будинок № 5», м. Київ, Україна

³Державна установа «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

Пренатальна діагностика хромосомного мікродуплікаційного синдрому 22q11.21 у плода з вродженою вадою серцево-судинної системи (клінічний випадок)

Резюме. Представлений клінічний випадок мікродуплікації хромосоми 22q11.21 у плода з вадою розвитку серцево-судинної системи – судинним кільцем. Цей анатомічний варіант судинного кільця є вкрай рідкісним і сформований комбінацією патологічної лівої ретроезофагальної огинаючої шийної дуги аорти та лівою артеріальною протокою. Анатомічними особливостями огинаючої шийної дуги аорти є ліворозміщена патологічно краніально викривлена дуга аорти в комбінації з правосторонньою низхідною аортою. Ця судинна патологія може спричинити компресію трахеї та стравоходу. Саме цей варіант судинного кільця є надзвичайно несприятливим для хірургічної корекції. Хромосомний мікродуплікаційний синдром 22q11.21 асоціюється з клінічною картиною синдрому «котячого ока». Під час опису клінічного випадку наведені унікальні дані інструментальних та генетичних досліджень. Описані всі етапи обстеження вагітної від первинного до третинного рівнів медичної допомоги. Також представлені особливості і важливість мультидисциплінарного підходу.

Ключові слова: вагітна, пренатальна діагностика, хромосомна патологія, вроджена вада серця, мікродуплікація хромосоми, судинне кільце, мультидисциплінарний підхід.

Вступ. Вади серцево-судинної системи, як одна з найбільш поширених патологій, зустрічаються з різною частотою залежно від регіону дослідження і за даними світової статистики цей показник коливається в межах від 4–5 до 9 випадків на 1000 живонароджених [1, 2, 3]. Вроджені вади серця (ВВС) займають провідне місце серед інших вад розвитку (до 30 %) і є частиною найважчих станів – множинних вроджених вад розвитку [4, 5, 6].

Варто наголосити, що близько 10 % випадків загибелі плода відбуваються за рахунок важких форм ВВС [7].

Хромосомна патологія, як одна з причин ВВС, діагностується у третини пацієнтів [8] і потребує мультидисциплінарного підходу в діагностиці.

На сьогодні ВВС залишаються актуальною проблемою у фетальній кардіології, оскільки більшість серцевих вад є вітальними і потребують сучасної діагностики та лікування. За останні роки з'явилися нові дані в розумінні генетичної природи серцевих вад. Використання високочутливих специфічних молекулярно-генетичних методів, таких як флуоресцентна *in situ* гібридизація з локус-специфічними зондами, мультиплексна пробозалежна лігазна ланцюгова реакція з подальшою ампліфікацією (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) тощо, дають можливість діагностувати мутації різного розміру з використанням невеликої кількості досліджуваного матеріалу як *pre-*, так і *postnatal*.

Локус хромосоми 22q11 характеризується високою динамічністю і частими перебудовами різної етіології. Зокрема дуплікації 22q11.21 відрізняються за розміром, отже, мають різну кількість генів (рисунок 1).

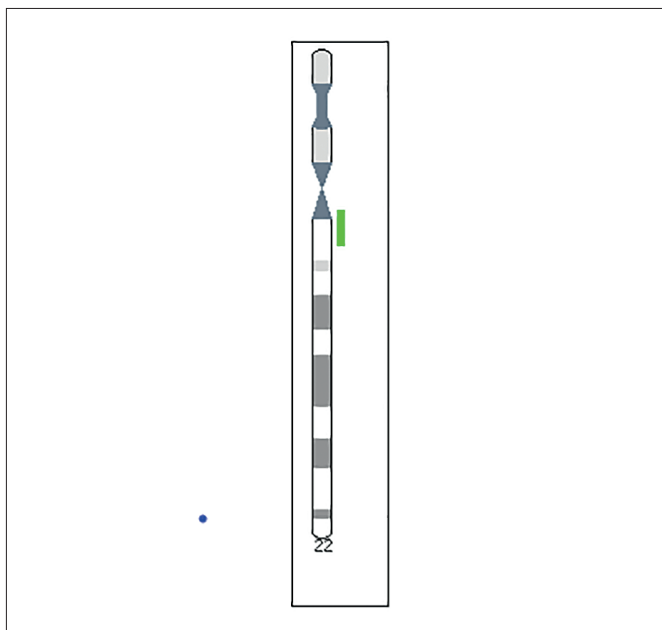


Рисунок 1. Схематичне зображення критичного регіону хромосоми 22q11.21, де відбулася дуплікація

Синдром мікродуплікації 22q11.21 («котячого ока»), або Шмідта – Фраккаро, вперше був занесений до каталогу в 1899 році. Поширеність синдрому становить 1 : 74 000 випадків у популяції і є рідкісним синдромом. Для цієї патології характерна дуже висока варіабельність клінічних проявів, що ускладнює пренатальну діагностику. Описані найбільш часті прояви синдрому: одно- чи двостороння колобома райдужки ока, атрезія ануса, привушні фістули, вади серця, аномалії розвитку нирок, сколіоз, розумова відсталість, лицеві дизморфії, розщеплення піднебіння та ін. Класична форма цієї патології відома у вигляді тріади симптомів: аномалії шлунково-кишкового тракту (анального отвору), колобома райдужки ока та привушні фістули. Такі вади, як тріада, зустрічаються в 41 % випадків.

Мета – проаналізувати клініко-лабораторні дані незбалансованої хромосомної патології у плода для покращення пренатальної діагностики.

Клінічний випадок

Вагітна С. віком 31 рік поступила на консультацію до лікаря-генетика в генетичний центр за направленням фетального кардіолога на 20-му тижні вагітності з діагнозом ВВС у плода. Вагітність перша, запланована, природна (без використання репродуктивних технологій), перебіг без загрози переривання. Згідно з результатами аналізу родоводу в сім'ї подружжя не було випадків вроджених вад розвитку, синдромальних форм генетичної патології, хронічних захворювань, випадків репродуктивних втрат. Вагітна та її чоловік (36 років)

здорові, не мали шкідливих звичок і професійних шкідливостей, між ними відсутні родинні зв'язки.

Ультразвукове дослідження вагітної в I триместрі було проведено в терміні 13 тижнів з визначенням маркерів хромосомної патології, які перебували у межах нормальних значень: товщина шийної складки в плода становила 1,39 мм, була наявна носова кісточка, пуповина з трьома судинами і з середнім відходженням у плаценті. У плода не виявлені вроджені вади розвитку.

За результатами біохімічного скринінгу I триместру вагітна увійшла до групи підвищеного генетичного ризику щодо хромосомної патології у плода – індивідуальний комбінований ризик із трисомії хромосоми 21 становив 1 на 88. У зв'язку з тим що індивідуальний ризик з хромосомної патології, який був розрахований на основі поєднаного дослідження згідно з підходом Фонду медицини плода, виявився підвищеним, вагітній було рекомендовано проведення інвазивного діагностичного втручання у вигляді амніоцентезу з метою визначення каріотипу плода. Наступне планове ультразвукове дослідження плода було проведено в терміні 17 тижнів, під час якого лікар запідозрив ваду розвитку дуги аорти. Інших вад розвитку в плода виявлено не було.

Враховуючи велику ймовірність ВВС у плода, вагітну направили до спеціалізованого кардіологічного центру для підтвердження судинної патології серця.

Варто зазначити, що в 17 тижнів вагітності у пацієнтки був проведений неінвазивний пренатальний ДНК-тест при концентрації фетальної ДНК 9,94 %, за результатами якого не було виявлено анеупloidії за 23 парами хромосом. Отримані дані вищезазначеного пренатального тесту не виключали можливості інших хромосомних, зокрема мікроструктурних, аномалій. При цьому ймовірність хибнопозитивних результатів відповідала 0,03–0,23 %, хибнонегативних – 0,5 %. У зв'язку з отриманими даними вагітній були надані рекомендації подальшого обстеження плода.

Ехокардіографічне дослідження плода вагітної С. було проведене в терміні 17 тижнів лікарем-кардіологом на базі спеціалізованого кардіологічного центру, під час якого підтвердилася ВВС у плода: один з рідкісних варіантів судинного кільця у вигляді огинаючої ретроезофагальної лівої шийної дуги аорти (рисунки 2, 3, 4, 5). Тимус у плода візуалізувався, у більшості випадків при делеції 22q11 він відсутній (рисунок 6).

Відомо, що виявлена вада може поєднуватися з позасерцевою патологією, у т. ч. генетично обумовленою – частіше з аномаліями хромосоми 22. У зв'язку з цим, вагітній було рекомендовано проведення магнітно-резонансної терапії плода для уточнення діагнозу ВВС і виключення інших вад розвитку, а також повторне ехокардіографічне дослідження плода в терміні 20 тижнів гестації.

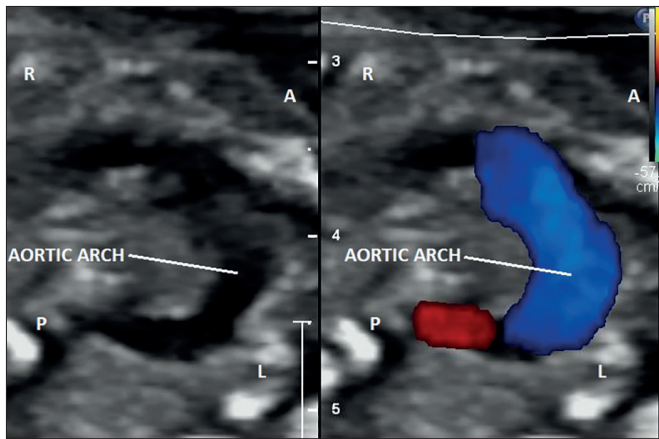


Рисунок 2. Візуалізація огинаючої ретроезофагальної лівої шийної дуги аорти у високій проекції трьох судин і трахеї. Висхідна аорта. Ехокардіографія плода, 17 тижнів вагітності. Режим кольорового доплера
Примітка. AORTIC ARCH – дуга аорти.

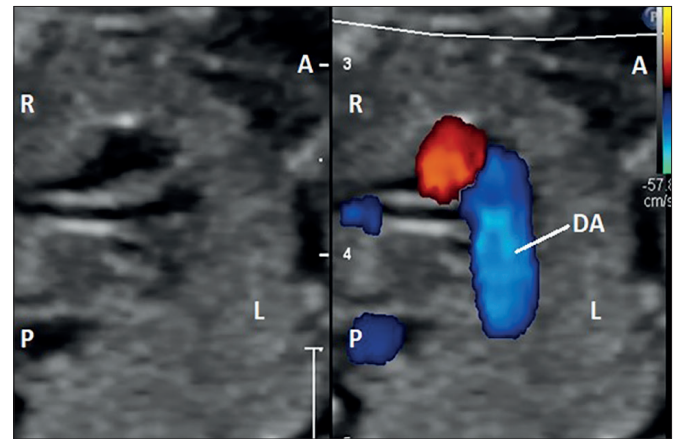


Рисунок 3. Візуалізація лівої артеріальної протоки у високій проекції трьох судин і трахеї. Ехокардіографія плода, 17 тижнів вагітності. Режим кольорового доплера
Примітка. DA – артеріальна протока.

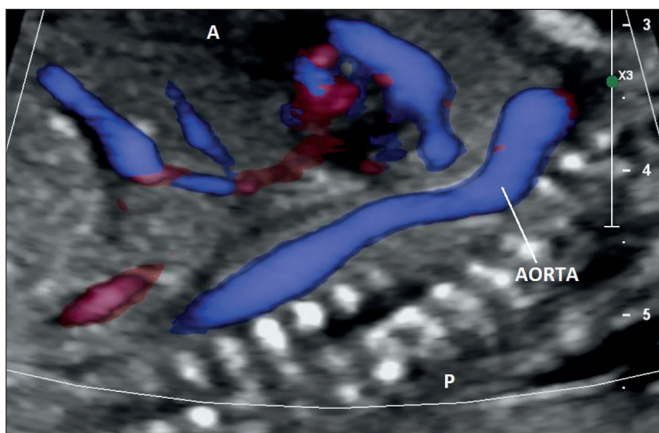


Рисунок 4. Візуалізація огинаючої ретроезофагальної лівої шийної дуги аорти по довгій осі. Деформована викривлена дуга аорти. Ехокардіографія плода, 17 тижнів вагітності. Режим енергетичного доплера

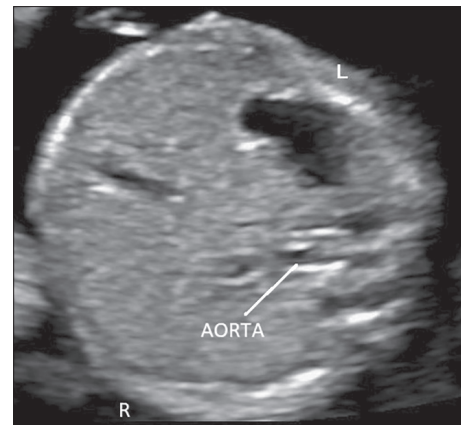


Рисунок 5. Патологічне праве розташування черевного відділу аорти в проекції високого поперечного розрізу черевної порожнини. Ехокардіографія плода, 17 тижнів вагітності

Дані, отримані внаслідок проведеної МРТ плода на 20-му тижні вагітності, свідчили про нормальне розташування внутрішніх органів та структур серця (situs solitus), наявність вищезазначеної патології дуги аорти та про відсутність вад розвитку інших органів (рисунки 7, 8).

Повторна ехокардіографія плода в терміні 20 тижнів дала змогу отримати додаткові зображення ВВС у вигляді вкрай рідкісного варіанта судинного кільця, а саме лівої ретроезофагальної огинаючої шийної дуги аорти (ліва дуга аорти, патологічно викривлена в краніальному напрямку, і права низхідна аорта) та лівої артеріальної протоки. Оскільки судинні кільця

мають високу частоту хромосомної патології (до 36 % за останніми даними літератури [9]), вагітній була рекомендована консультація генетика з метою виключення хромосомної патології, несприятливої для прогнозу після народження.

Враховуючи результати інструментальних досліджень пацієнтки та пренатального генетичного скринінгу, повторно проведено медико-генетичне консультування подружжя для визначення подальшої тактики ведення вагітності. Незважаючи на результати неінвазивного методу обстеження, у результаті якого не була діагностована хромосомна патологія, вагітній було рекомендовано виконати амніоцентез для отримання

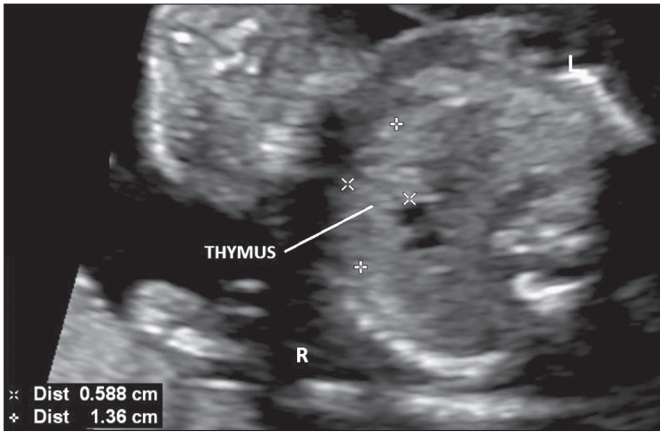


Рисунок 6. Тимус плода. Ехокардіографія плода, 17 тижнів вагітності

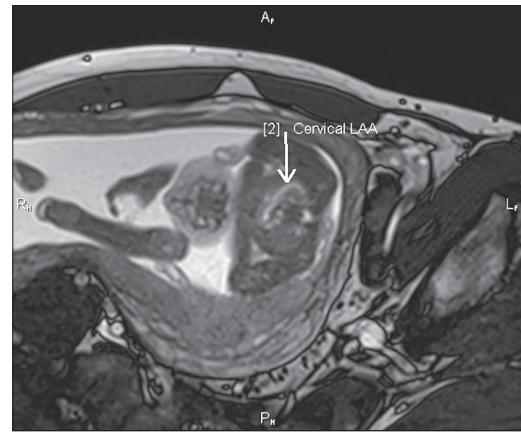


Рисунок 7. МРТ плода. Горизонтальна площина, 20 тижнів вагітності

Примітка. Cervical LAA – cervical left aortic arch – шийна ліва дуга аорти.

плідного матеріалу з подальшим проведенням молекулярно-цитогенетичного методу з метою виключення мікроструктурних порушень хромосом у плода. Отримані результати наведені в таблиці 1.

Аналізуючи дані таблиці 1, варто вказати на виявлену мікродуплікацію хромосоми 22q11.21 (синонім – дистальна трисомія 22q11.2), яка асоціюється з клінічною картиною синдрому «котячого ока». Також виявлені інші структурні перебудови хромосом у вигляді дуплікації хромосоми 5q13.1 та делеції хромосоми 8p23.1. Згідно з літературними даними, не було виявлено асоціації цих хромосомних порушень із жодним з описаних клінічних синдромів.

На пренатальному матеріалі (клітинах амніотичної рідини і фібробластах шкіри) було проведено цитогенетичне дослідження з результатом каріотипу плода 46, XY, що відповідає нормі.

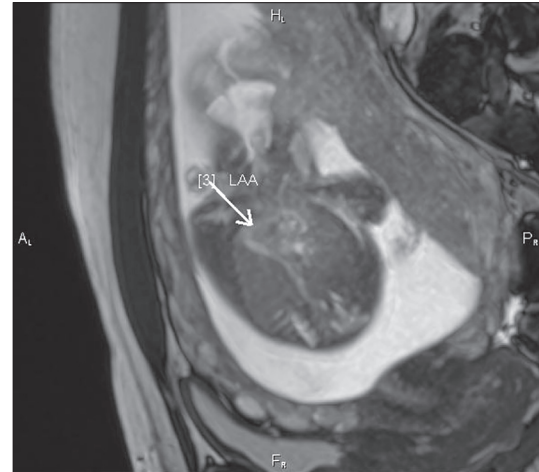


Рисунок 8. МРТ плода. Сагітальна площина, 20 тижнів вагітності

Таблиця 1

Характеристика хромосомного мікроматричного аналізу у плода вагітної С.

Опис відхилення	Розмір ділянки (Mb)	Залучені гени	Асоційована патологія
arr[hg19] 5q13.3(73,823,486-74,532,043)x3	0,78	OMIM ARHGEF28	Не асоціюється із синдромальною патологією. Варіант з невстановленою клінічною значущістю. Індекс гаплонедостатності – 0,47.pLI = 0
arr[hg19] 8p23.1(7,403,596-7,881,316)x1	0,48	OMIM FAM90A18P, FAM90A14P, DEFB103B, FAM90A8P, FAM90A19P, FAM90A7P, FAM90A9P, FAM90A10P, SPAG11B	Не асоціюється із синдромальною патологією. Варіант з невстановленою клінічною значущістю. Індекс гаплонедостатності – 0,89.4.pLI = 0
arr[hg19] 22q11.21(19,396,124-19,503,227)x3	0,11	OMIM CDC45, HIRA, MRPL40, UFD1	Асоціюється з 22q11.2 microduplication syndrome (ICD-10:Q92.3), перебуваючи в межах патогенного регіону. Ген HIRA – HI = 19,47, pLI = 1

Після отриманих результатів молекулярно-генетичного обстеження вагітної С. було повторно проведено медико-генетичне консультування, під час якого сім'я отримала повну інформацію про виявлену хромосомну незбалансовану патологію плода та її ускладнення. Подружжя прийняло рішення про переривання вагітності.

Проведено патолого-анатомічне дослідження абортного матеріалу в терміні 22 тижні вагітності, під час якого була підтверджена вада серцево-судинної системи у вигляді судинного кільця – аномально звивистої лівої огинаючої шийної дуги аорти. Інших вад розвитку у плода не спостерігалось.

Таким чином, вагітна, пройшовши всі етапи пренатальної діагностики, своєчасно отримала інформацію про наявність хромосомної аномалії у плода у вигляді рідкісного мікродуплікаційного синдрому 22q11.21.

Отже, кількісні та структурні зміни хромосом є причиною різних фенотипових проявів, пренатальна діагностика яких можлива, але потребує залучення спеціалістів високоспеціалізованих медичних закладів різного профілю, насамперед акушерів-гінекологів, лікарів-кардіологів, генетиків, лаборантів-генетиків, а також використання високочутливих молекулярно-генетичних методів.

Висновки. Кожен випадок ВВС у плода, підтверджений ехокардіографічним методом у спеціалізованому закладі, потребує проведення медико-генетичного консультування. Застосування у пренатальній діагностиці високочутливого специфічного молекулярно-цитогенетичного методу дає змогу своєчасно діагностувати мікроструктурні порушення хромосом у плода. Динамічне спостереження за вагітною з ВВС у плода потребує мультидисциплінарного підходу не тільки для покращення діагностики та лікування, а й для розрахунку генетичного ризику.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Prenatal Diagnosis of Chromosome 22q11.21 Microduplication Syndrome in a Fetus with Congenital Malformation of the Cardiovascular System: Case Report

Vira O. Galagan¹, Yuliia V. Dudierina², Anna O. Pavlova³

¹National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt", Kyiv, Ukraine

²Communal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Maternity Hospital No. 5", Kyiv, Ukraine

³Ukrainian Children's Cardiac Centre, Kyiv, Ukraine

Abstract. A clinical case of microduplication of chromosome 22q11.21 in a fetus with a malformation of the cardiovascular system (vascular ring) is presented. This anatomical variant of the vascular ring is extremely rare and is formed by the pathological circumflex retroesophageal left-sided cervical aortic arch with the left arterial ductus arteriosus. The anatomical features of the circumflex cervical aortic arch are the left-sided pathological curved aortic arch in combination with the right-sided descending aorta. This vascular pathology can cause compression of the trachea and esophagus. This variant of the vascular ring is extremely unfavorable for surgical correction. Chromosome 22q11.21 microduplication syndrome is associated with the clinical presentation of "cat eye syndrome". The clinical case description

Список використаних джерел

References

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115(5):e69-171. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179918>
2. Krasuski RA, Bashore TM. Congenital Heart Disease Epidemiology in the United States: Blindly Feeling for the Charging Elephant. *Circulation*. 2016;134(2):110-3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023370>
3. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson genetics in medicine*. 8th ed. 2016.
4. Schroeder BE, Gonzaludo N, Everson K, Than KS, Sullivan J, Taft RJ, et al. The diagnostic trajectory of infants and children with clinical features of genetic disease. *NPJ Genom Med*. 2021;6(1):98. <https://doi.org/10.1038/s41525-021-00260-2>
5. Diz OM, Toro R, Cesar S, Gomez O, Sarquella-Brugada G, Campuzano O. Personalized Genetic Diagnosis of Congenital Heart Defects in Newborns. *J Pers Med*. 2021;11(6):562. <https://doi.org/10.3390/jpm11060562>
6. Patel J, Bircan E, Tang X, Orloff M, Hobbs CA, Browne ML, et al. Paternal genetic variants and risk of obstructive heart defects: A parent-of-origin approach. *PLoS Genet*. 2021;17(3):e1009413. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009413>
7. Su W, Zhu P, Wang R, Wu Q, Wang M, Zhang X, et al. Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes. *Clin Genet*. 2017;91(3):349-54. <https://doi.org/10.1111/cge.12835>
8. Maslen CL. Recent Advances in Placenta-Heart Interactions. *Front Physiol*. 2018;9:735. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00735>
9. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL, et al. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(21):e653-e711. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000606>. Erratum in: *Circulation*. 2018;138(21):e713.

shows unique data from instrumental and genetic studies. All stages of examination of a pregnant woman from primary to tertiary medical care are described. The features and importance of a multidisciplinary approach are also presented.

Every case of congenital heart defect in fetus, confirmed by echocardiographic method in a specialized institution, requires medical and genetic counseling. Using of the highly sensitive specific molecular cytogenetic method, comparative genomic hybridization, in prenatal diagnosis allows for timely diagnosis of microstructural disorders of chromosomes in fetus. Follow-up of a pregnant woman with congenital heart defect in the fetus requires a multidisciplinary approach not only to improve diagnosis and treatment, but also to calculate genetic risk.

Keywords: *pregnant woman, chromosomal pathology, congenital heart disease, microduplication of chromosome, vascular ring, multidisciplinary approach.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 20.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 09.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 11.09.2022