

Обзоры литературы

© ПАНЧЕНКО В.А., СОСНОВА Е.А., 2018
УДК 616-007-055.76-092:612.64

Панченко В.А.¹, Соснова Е.А.²

ДИСКОРДАНТНЫЕ АНОМАЛИИ У МОНОЗИГОТНЫХ ДВОЕН

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, г. Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Панченко Вера Андреевна, ординатор факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, г. Москва; e-mail: vera-andreeva94@mail.ru

Монозиготные близнецы, как правило, имеют одинаковые генотип и фенотип. Случаи, когда нарушения развиваются лишь у одного из двух близнецов, очень редки. Именно такие случаи принято называть дискордантными аномалиями. Цель работы — систематизировать данные о причинах дискордантных аномалий, их фенотипических проявлениях и методах ведения беременности при возникновении дискордантных аномалий, поиск статей на данную тему в базе данных PubMed и анализ найденной литературы.

Анализ данных показал, что причинами дискордантных аномалий могут служить следующие факторы: мутации, произошедшие как до разделения blastomeres, так и после; инактивация одной из X-хромосом у женщин; вариации числа копий генов; различное прикрепление эмбрионов к плаценте; эпигенетические факторы. Чаще всего возникают дискордантные аномалии центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и дефекты брюшной стенки. Реже встречаются хромосомные аномалии — синдром Дауна, синдром Патау, синдром Клайнфельтера. Единичными случаями являются кистозная гигрома и расстройства аутистического спектра. Средний срок беременности, на котором обнаруживаются дискордантные аномалии, составляет 17 недель для монохориальной двойни и 21 неделя для дихориальной двойни. Пороки развития одного из плодов повышают риск выкидыша или преждевременных родов. При обнаружении двойни, дискордантной по крупной аномалии, целесообразной является селективная редукция эмбрионов. Для дихориальной двойни используют внутрисердечную инъекцию хлорида калия. Для монохориальной двойни используют коагуляцию пуповины, потому что нередко монохориальные плоды имеют сосудистые анастомозы, и кардиотоксический агент может попасть в здоровый плод.

Дискордантные аномалии являются редкой, малоизученной патологией. Аномалии могут затрагивать любую систему органов, часто встречаются множественные пороки развития. Крупные аномалии могут быть показателем для селективной редукции плода.

Ключевые слова: дискордантные аномалии; монозиготная двойня; пороки развития; мутации; вариации числа копий генов; селективная редукция эмбриона.

Для цитирования: Панченко В.А., Соснова Е.А. Дискордантные аномалии у монозиготных двоен. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2018; 5(4): 172-176. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-172-176>

Panchenko V.A.¹, Sosnova E.A.²

DISCORDANT ANOMALIES IN MONOZYGOTIC TWINS

¹M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Monozygotic twins, as a rule, have the same genotype and phenotype. Cases, where disturbances develop in only one of two twins are very rare. Such cases are called discordant anomalies. The purpose of the work is to systematize the data on the causes of discordant anomalies, their phenotypic manifestations and methods of managing pregnancy in the case of discordant anomalies, search for articles on this topic in the PubMed database and analyze the found literature. Data analysis showed following factors to be able to serve as causes of discordant anomalies: mutations occurred both before and after the separation of the blastomeres; inactivation of one of the X chromosomes in women; variations in the number of copies of genes; different embryo attachment to the placenta; epigenetic factors. Most often there are discordant anomalies of the central nervous system, the cardiovascular system, and defects of the abdominal wall. There are less common chromosomal abnormalities — Down syndrome, Patau syndrome, Klinefelter syndrome. Isolated cases are cystic hygroma and autism spectrum disorders. The average gestational age at which discordant anomalies are detected is 17 weeks in monochorial twins, and 21 weeks in bichorial twins. Malformations of one of the fetuses increase the risk of the miscarriage or premature birth. When detecting twins, discordant for a large anomaly, selective reduction of embryos is appropriate. For bichorial twins, an intracardiac injection of potassium chloride is used. In monochorial twins, umbilical cord coagulation is used, because often monochorial fetuses have vascular anastomoses, and the cardiotoxic agent can enter into a healthy fetus. Discordant anomalies are rare, poorly understood pathology. Anomalies can affect any organ system, often there are multiple malformations. Large anomalies can be an indication for the selective reduction of the fetus.

Key words: discordant anomalies; monozygotic twins; malformations; mutations; variations in the number of copies of genes; selective embryo reduction.

For citation: Panchenko V.A., Sosnova E.A. Discordant anomalies in monozygotic twins. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2018; 5(4): 172-176. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-172-176>

For correspondence: Vera A. Panchenko, Resident Physician at the Faculty of Fundamental Medicine of the M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation; E-mail: vera.andreeva94@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 23.10.2018

Accepted 15.11.2018

Введение

Многоплодная беременность встречается довольно редко. Частота встречаемости многоплодных беременностей колеблется в пределах 0,75–1,5%. Из них только 1/3 являются монозиготными, то есть развиваются из одной оплодотворённой яйцеклетки.

Монозиготные (MZ) двойни часто описывают как физически и генетически идентичные, основываясь на предположении, что монозиготные близнецы имеют 100% совпадение по геному. Но в последнее время с развитием лабораторной диагностики различия в геноме близнецов стали обнаруживать все чаще. Тем не менее случаи, когда какие-либо нарушения развиваются лишь у одного из двух близнецов, очень редки. Именно такие случаи принято называть дискордантными аномалиями.

Изучение данного феномена началось в 40-х годах XX в. Одной из первых работ по данной теме стала статья Нормы Форд Уокер (1950 г.), которая описала монозиготных близнецов Флоренс и Эвелину А., у одной из которых была расщелина верхнего нёба, а у другой — ретинобластома [1].

Уокер предполагала, что мутации, повлиявшие на пороки, произошли между 3-м и 4-м месяцем беременности. Но причины мутаций ей установить так и не удалось.

Причины

В настоящее время до сих пор нет однозначного ответа на вопрос, почему возникают дискордантные аномалии. Причины могут быть разными, и в зависимости от причин возникает тот или иной вид аномалий. Часто встречаются также пороки развития, причины которых неизвестны [2].

Одной из причин дискордантных аномалий являются геномные мутации — это мутации, произошедшие после деления яйцеклетки, на стадии дробления [3–7]. В таком случае могут возникать анеуплоидии. Чаще всего это трисомии, к которым относятся синдром Дауна (трисомия по 21-й хромосоме), синдром Патау (трисомия по 13-й хромосоме), синдром Эдвардса (трисомия по 18-й хромосоме). Иногда это не одна мутация, а несколько, следующих одна за другой на разных сроках деления.

Другой причиной могут быть вариации числа копий генов (Copy number variations, CNV). Это вид генетического полиморфизма, к которому относят различия индивидуальных геномов по числу копий хромосомных сегментов размером от 1 тыс. до нескольких млн пар оснований. Вариации числа копий генов возникают

в результате несбалансированных хромосомных перестроек, таких как делеции и дупликации.

Результатом вариации может явиться снижение или повышение числа копий определённого гена и, следовательно, пониженная или повышенная экспрессия продукта гена — белка или некодирующей РНК.

Вариации числа копий генов могут обуславливать предрасположенность либо повышенную устойчивость организма к таким заболеваниям, как ВИЧ (ген *CCL3L1*) [8] или системная красная волчанка (*FCGR3B*) [9]. Предполагалось, что CNV — причина таких аномалий, как врождённая агенезия почки [10], синдром VACTERL [11], синдром Кюстнера–Майера–Рокитанского [12]. Однако обнаружено, что роль вариаций числа копий генов в мутациях гораздо ниже, чем предполагалось — 5,5% от общего количества дискордантных аномалий.

Третьей причиной является повреждение зародышевого диска, в результате которого могут развиваться серьёзные, порой летальные аномалии туловища [13].

На фенотип также могут влиять эпигенетические факторы, такие как инактивация X-хромосомы у женщин, метилирование ДНК, геномный импринтинг. Важную роль играют и внешние факторы — неравноценное кровоснабжение плода (перераспределение кровотока), место прикрепления плаценты [14, 15] и другие внутриутробные факторы. Во многих случаях имеет место сочетание нескольких факторов.

Крупные хромосомные и геномные мутации возникают чаще, чем мелкие, генные мутации. Ruan Peng (2016 г.) в результате обследования 222 пар монохориальных диамниотических близнецов обнаружил 9 пар близнецов, дискордантных по кариотипу, и только 3 пары близнецов, дискордантных по генным мутациям. Диссонанс кариотипа встречается в 7,6% случаев, тогда как вариации копий генов — в 5,5% [2].

Однако в большинстве случаев причина аномалий остаётся неизвестной [2].

Все дискордантные аномалии можно разделить на следующие группы: аномалии центральной нервной системы (ЦНС), аномалии сердца и сосудов, аномалии пищеварительной системы, аномалии урогенитального тракта, аномалии опорно-двигательного аппарата, аномалии туловища, аномалии лица и шеи и геномные аномалии [2–7, 10–21]. Наиболее часто встречаются аномалии сердца и сосудов (70 случаев из 258, или 27,1%). На втором месте — аномалии ЦНС (58 случаев, или 22,9%). Довольно часто встречаются аномалии урогенитального тракта (23 случая, или 8,9%). Следует обратить внимание на высокую встречаемость геномных и

крупных хромосомных мутаций, обуславливающих такие заболевания, как синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского–Тёрнера, трисомия по 18-й хромосоме (23 случая, или 8,9%) (см. таблицу).

Диагностика дискордантных аномалий

Диагностика дискордантных аномалий зависит от размера порока. Грубые пороки развития, такие как деформации туловища, аноректальные мальформации, синдром Дауна и др., заметны на УЗИ при первом скрининге. Некоторые пороки развития обнаруживают только после рождения — например, расстройства аутистического спектра [18]. Иногда пороки развития никак не проявляют себя клинически и выявляются только случайно. Один из подобных случаев описал M. Jim (2014 г.). У 30-летней женщины обнаружили анегезию почки, при этом у неё не было никаких клинических проявлений. Её сестра-близнец имела две почки.

В среднем срок беременности, на котором обнаруживают аномалию, составляет 17 недель у монохориальной двойни и 21 неделю у дихориальной двойни.

Если аномалия дискордантная, то есть выявлена только у одного из близнецов, необходимо определить, является ли данная двойня монозиготной или дизиготной, и провести исследования генома. Для получения генетического материала проводят амниоцентез.

Анализ tandemных повторов выполняют с помощью ДНК-секвенсора. У монозиготных близнецов tandemные повторы совпадают полностью или почти полностью [19].

Для исследования генома применяют несколько методов. Самым простым способом исследования кариотипа является метод G-banding — окрашивание клеток по Романовскому–Гимзе. Он позволяет обнаружить геномные и крупные хромосомные мутации, такие как делеция плеча хромосомы. Для выявления более мелких хромосомных и генных аномалий применяют методику флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и CGH — метод сравнительной геномной гибридизации [4]. Методика FISH предполагает последовательное проведение нескольких гибридизаций для исследования нескольких пар хромосом.

CGH (Comparative genomic hybridization) — метод, позволяющий одновременно проанализировать весь имеющийся объём генетического материала. Для этого ДНК гибридизируют с аналогичной структурой, взятой в качестве контрольного образца. Затем сравниваемые объекты помечают флуоресцентным красителем. При нахождении участков, некомплементирующих с образцом, применяют агау-анализ (агау-CGH) и выявляют нарушения генома — делеции, транслокации, амплификации и другие мутации. Также применяется метод СМА — хромосомный микроматричный анализ [6] и метод секвенирования экзонов. К сожалению, любой из этих методов не всегда оказывается эффективным.

Например, в исследовании, при котором изучали геном двух пар близнецов методом секвенирования

Дискордантные аномалии, встречающиеся в исследуемой литературе

Локализация аномалии и название синдрома	Число случаев	
	абс.	%
Аномалии ЦНС	59	22,9
в том числе синдром Айкарди–Гутьереса	1	
Аномалии сердца и сосудов	70	27,1
Аномалии пищеварительной системы	15	5,8
в том числе аноректальные мальформации	2	
Аномалии уrogenитального тракта	23	8,9
в том числе: экстрофия-эписпадия мочевого пузыря	2	
синдром Кюстнера–Майера–Рокитанского	5	
Аномалии опорно-двигательного аппарата	11	4,3
в том числе: кистозная гигрома	1	
полидактилия	1	
Геномные аномалии	23	8,9
в том числе: синдром Клайнфельтера	1	
синдром Дауна	5	
синдром Шерешевского–Тёрнера	2	
синдром Эдвардса	2	
Аномалии туловища	8	3,1
в том числе: торакальные аномалии	6	
водянка плода	1	
Аномалии лица и шеи	15	5,8
Другие аномалии	34	13,2
в том числе: синдром VACTERL	3	
аутизм	1	
Итого ...	258	100

экзонов, дискордантных экзонов не обнаружили. У авторов возникли три гипотезы для объяснения данного результата:

- 1) генетические причины находятся в тех локусах, которые не затрагивали текущие методы исследования;
- 2) метод может пропустить различие даже в исследуемой области;
- 3) третье объяснение не касается непосредственно недостатка метода, оно связано с предположением, что аномалию вызывает не чисто генетический фактор, но присутствует ещё и фактор окружающей среды, влияющий на развитие заболевания [20].

Для выявления метилированной ДНК используют бисульфитное секвенирование (изучение паттерна метилирования ДНК посредством обработки её бисульфитом) [9].

Исходы

При пороках развития одного из плодов повышается риск выкидыша и преждевременных родов. Данные

риски коррелируют с возрастающей водянкой плода. При выявлении пороков развития на небольшом сроке беременности рекомендуется селективная редукция эмбриона (СРЭ), которая представляет собой метод уменьшения количества развивающихся эмбрионов до двух или одного, что позволяет более безопасно доносить беременность без негативных последствий для здоровья матери и развивающихся плодов.

Тем не менее селективная редукция эмбриона не является абсолютно безопасным методом. Беременность после редукции эмбриона имеет предрасположенность к многоводию и преждевременным родам. Поэтому если аномалия является летальной, стоит не трогать её и дождаться родов (при условии, что нет опасности для здорового плода).

Женщин с монохориальной беременностью следует обследовать с помощью УЗИ с 16 недель каждые 2 недели, дихориальной — каждые 4 недели начиная с 20-недельного срока беременности [7].

Селективную редукцию эмбриона можно выполнять двумя методами: коагуляцией пуповины и остановкой сердца больного плода. Остановка сердца достигается путём внутрисердечной инъекции хлорида калия. Этот метод применяют лишь при дихориальных двойнях, потому что при монохориальной двойне велика вероятность попадания кардиотоксического агента в кровь здорового плода через анастомозы плаценты. При монохориальной двойне необходимо исключить контакт крови плодов, поэтому применяют радиочастотную абляцию, лазерную или биполярную коагуляцию пуповины.

Исследование, включившее в себя 88 беременных с одним патологическим плодом, показало следующие результаты: средний срок беременности, оптимальный для лазерной коагуляции пуповины, составил 14 нед. После СРЭ выкидыши произошли в 12,5% случаев, преждевременные роды имели место также в 12,5% случаев. В процессе исследования от использования лазера отказались, так как он ухудшал прогноз родов. Для радиочастотной абляции средний срок беременности составил 18 нед. Частота выкидышей была ниже, чем при лазерной коагуляции — 7,7%; средний срок родов — 36 ± 4 нед. Преждевременные роды произошли в 26,9% случаев. Радиочастотная абляция считается самым безопасным и эффективным методом. К недостаткам относится стоимость метода — около 1200 долларов США. Для проведения биполярной коагуляции средний срок беременности составил 20 нед. В процессе наблюдения 9,1% выкидышей; средний срок родов — 35 нед. Досрочные роды произошли в 36,4% случаев. Для инъекции хлорида калия средний срок беременности составил 19 нед, средний срок родов — 37 нед. Преждевременные роды наблюдались в 21,9% случаев, выкидышей не происходило, что позволяет считать этот метод самым безопасным, но малоприменимым [19].

Кроме аномалий развития больного плода, при выборе тактики ведения беременности следует учитывать

и другие факторы, такие как риски для здорового плода, риски для матери при долгом нахождении мёртвого плода внутри матки. Не следует забывать и о психологических рисках для матери.

Заключение

Таким образом, несмотря на развитие современной науки и медицины, изучение причин возникновения дискордантных аномалий остаётся затруднительным, во-первых, из-за редкости подобного явления, во-вторых, из-за несовершенства систем поиска генетических аномалий. В большинстве случаев этиология аномалий так и остаётся неизученной. Вне зависимости от причин развития аномалий существует 2 тактики ведения беременности. Первая — это ведение беременности до конца родов без хирургического вмешательства; обычно такой тактики придерживаются при наличии у больного плода аномалий, несовместимых с жизнью, и при отсутствии опасности для здорового плода или при отказе родителей от селективного фетотидида.

Вторая тактика — это селективная редукция эмбриона, или селективный фетотид. Этот метод является предпочтительным, но и у него есть минусы (риски для здорового плода и для матери).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Walker N.F. Discordant monozygotic twins with retinoblastoma and cleft palate. *Am. J. Hum. Genet.* 1950; 2(4): 375-84.
2. Peng R., Zhou Y., Xie H.N., Zheng J., Xie Y.J., Yang J.B. MCDA twins with discordant malformations: submicroscopic chromosomal anomalies detected by chromosomal microarray analysis and clinical outcomes. *Prenatal Diagn.* 2016; 36(8): 766-74.
3. Baudisch F. et al. CNV analysis in monozygotic twin pairs discordant for ureteral malformations. *Twin Res. Hum. Genet.* 2013; 16(4): 802-7.
4. Essaoui M., Nizon M., Beaujard M.P., Carrier A., Tantau J., de Blois M.C. et al. Monozygotic twins discordant for 18q21.2qter deletion detected by array CGH in amniotic fluid. *Eur. J. Med. Genet.* 2013; 56(9): 502-5.
5. Choi S.A., Ko J.M., Shin C.H., Yang S.W., Choi J.S., Oh S.K. Monozygotic twin discordant for Down syndrome: mos 47,XX+21/46,XX and 46,XX. *Eur. J. Pediatr.* 2013; 172(8): 1117-20.
6. Tachon G. Discordant sex in monozygotic XXY/XX twins: a case report. *Hum. Reprod.* 2014; 29(12): 2814-20.
7. Egan E., Reidy K., O'Brien L., Erwin R., Umstad M. The outcome of twin pregnancies discordant for trisomy 21. *Twin Res. Hum. Genet.* 2014; 17(1): 38-44.
8. Gonzalez E., Kulkarni H., Bolivar H. et al. The Influence of CCL3L1 Gene-Containing Segmental Duplications on HIV-1/AIDS Susceptibility. *Science.* 2005; 307: 1434-40.
9. Aitman T.J., Dong R., Vyse T.J., Norsworthy P.J., Johnson M.D., Smith J., Mangion J. et al. Copy number polymorphism in *Fcgr3* predisposes to glomerulonephritis in rats and humans. *Nature.* 2006; 439: 851-5.
10. Jin M. Genomic and epigenomic analyses of monozygotic twins discordant for congenital renal agenesis. *Am. J. Kid. Dis.* 2014; 64:119-22.
11. Quinlan J., Arora P., Rane S., Bajaj M. Monochorionic-monoamniotic twins discordant for VATER association. *J. Perinatol.* 2014; 34: 645-6.
12. Rall K. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome discordance in monozygotic twins: matrix metalloproteinase 14, low-density lipoprotein receptor-related protein 10, extracellularmatrix, and neoangiogenesis genes identified as candidate genes in a tissue-specific mosaicism. *Fertil. Steril.* 2015; 103: 494-502.

13. Tavares M.V., Domingues A.P., Tavares M., Fonseca E., Moura P. Monoamniotic twins discordant for body stalk anomaly. *J. Matern.-Fetal. Neonat. Med.* 2015; 28: 113-5.
14. Ng Z.Y., Sau P.Y., Lim G.J. Discordant type I preaxial polydactyly in monozygotic twins on the same hand: a case report. *Ann. Plastic Surg.* 2015; 75: 398-400.
15. Ng D., Bouhlal Y., Ursell P.C., Shieh J.T. Monoamniotic monochorionic twins discordant for noncompaction cardiomyopathy. *Am. J. Med. Genet.* 2013; 161A: 1339-44.
16. Hibaoui Y. Modelling and rescuing neurodevelopmental defect of Down syndrome using induced pluripotent stem cells from monozygotic twins discordant for trisomy 21. *EMBO Mol. Med.* 2014; 6: 259-77.
17. Kang H.J. Prediction of intrauterine death and severe preterm delivery in twin pregnancies discordant for major fetal abnormality. *Eur. J. Obstet., Gynecol., Reprod. Biol.* 2014; 175: 115-8.
18. Rio M. Monozygotic twins discordant for submicroscopic chromosomal anomalies in 2p25.3 region detected by array CGH. *Clin. Genet.* 2013; 84: 31-6.
19. Nobili E., Paramasivam G., Kumar S. Outcome following selective fetal reduction in monochorionic and dichorionic twin pregnancies discordant for structural, chromosomal and genetic disorders. *Austral. N. Zeal. J. Obstet. Gynaekol.* 2013; 53: 114-8.
20. Solomon B.D. Exome sequencing and high-density microarray testing in monozygotic twin pairs discordant for features of VACTERL association. *Mol. Syndromol.* 2013; 4: 27-31.
21. Cogulu O. Genome wide analysis in a discordant monozygotic twin with caudal appendage and multiple congenital anomalies. *Genet. Counsel.* 2013; 24: 85-91.

Получена 23.10.2018

Принята к печати 15.11.2018