

РАБОЧИЕ БУДНИ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА: ВОПРОСЫ К ГЕНЕТИКУ

И. Н. Фетисова^{2,1}, доктор медицинских наук,
А. И. Малышкина^{1,2}, доктор медицинских наук,
Н. С. Фетисов¹, кандидат медицинских наук
С. Ю. Ратникова^{1,2}, кандидат биологических наук

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

² ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

РЕЗЮМЕ Описаны методы исследования, применяемые в практике медико-генетического консультирования (исследование кариотипа цитогенетическим методом, молекулярно-генетические исследования), а также дана характеристика хромосомных аномалий и особенностей полиморфизма некоторых групп генов, определяющих нарушение репродуктивной функции. Подчеркивается важность не только ретроспективного, но и проспективного медико-генетического консультирования супружеских пар.

Ключевые слова: репродуктивная функция, кариотип, хромосома, ген, полиморфизм, мутация, вспомогательные репродуктивные технологии.

* Ответственный за переписку (corresponding author): ivgenlab@gmail.com

Предметом исследования медицинской генетики являются наследственные и врожденные заболевания, а также генетическая составляющая мультифакториальной патологии. С подобными заболеваниями в практической деятельности сталкивается врач любой специализации. Особое место генетические аспекты занимают в акушерстве и гинекологии, поскольку нарушение репродуктивного здоровья в определенном проценте случаев обусловлено изменением наследственного материала или у самих супругов, или у потомства.

Одной из ведущих причин направления пациентов акушерами-гинекологами на медико-генетическое консультирование является нарушение репродуктивной функции в супружеской паре: первичное бесплодие, привычное невынашивание беременности, указание в анамнезе на наличие врожденных пороков развития (ВПР) у плода. Данным семьям показано проведение определенного комплекса обследования с применением цитогенетических и молекулярно-генетических методов для диагностики причин нарушения репродукции и решения вопроса о возможности деторождения, а также о выборе тактики планирования и ведения последующей беременности.

В настоящее время в ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России семьям с нарушенной репродуктивной функцией про-

водится исследование кариотипа классическим цитогенетическим методом с использованием методики дифференциальной окраски хромосом, а также ряд молекулярно-генетических исследований, а именно, тестирование: AZF-локуса Y хромосомы; генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки; генов фоллатного цикла; генов системы HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1).

Базовым обследованием, которое показано всем семьям с нарушенным деторождением, является кариотипирование – исследование хромосомного набора, который характеризуется числом и строением хромосом. Численные аномалии, которые могут быть выявлены в семьях, планирующих деторождение, затрагивают только половые хромосомы (45,X – синдром Шерешевского – Тернера (СШТ); 47,XXX – синдром поли-X; 47,XXY – синдром Клайнфельтера (СК); 47,XYY – синдром поли-Y) и приводят к нарушению репродукции [1].

Моносомия X определяет агенезию гонад и, соответственно, первичную аменорею и необратимое женское бесплодие. Пациенткам рекомендована заместительная гормонотерапия как с целью психологической помощи, так и для профилактики преждевременного старения организма. Постановка вопроса о возможном деторождении у женщины с СШТ оправдана только в случае наличия у нее так называемого мозаичного варианта син-

дрома, при котором в разных клетках организма содержится разный набор хромосом, причем здоровый клон 46,XX занимает в процентном отношении существенное место (45,X/46,XX), или при делеционном варианте, который характеризуется присутствием в кариотипе пациентки двух X хромосом, из которых одна неизменная, а в другой имеет место делеция – потеря участка короткого или длинного плеча [2]. В данном случае у пациентки, как правило, наблюдается дисгенезия гонад, характеризующаяся снижением объема яичниковой ткани и премордиальных фолликулов, но получение яйцеклеток возможно. Больным показано лечение бесплодия с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с обязательным выполнением преимплантационного генетического тестирования эмбрионов с целью исключения хромосомной патологии – анеуплоидии (ПГТ-А). Наши данные подтверждают тот факт, что наиболее часто выявляемой формой СШТ является полная моносоμία X, на которую приходится более 80 % случаев диагностированной патологии. Из структурных перестроек X хромосомы в течение последних пяти лет (2017–2021 гг.) были отмечены изохромосома по длинному плечу и делеционные варианты по короткому и длинному плечам. Клиническим проявлением данных хромосомных аномалий было наличие у пациенток нарушения менструального цикла по типу опсоменореи с последующим развитием вторичной аменореи и бесплодия.

Трисомия по X хромосоме отмечается с частотой 1 : 1000 новорожденных девочек. В подавляющем большинстве случаев данная анеуплоидия не имеет фенотипического проявления, вследствие чего остается невыявленной. Клинические проявления заболевания чрезвычайно разнообразны и могут варьировать от присутствия в фенотипе женщины некоторых стигм дизэмбриогенеза (гипертелоризм глаз, эпикант, клинодактилия) до различных вариантов нарушения менструальной функции и невынашивания беременности [1]. Цитогенетическая служба института указывает на однократное в течение последних пяти лет выявление трисомии по X хромосоме у пациентки с невынашиванием беременности, что согласуется с литературными данными о невысокой частоте диагностирования данной патологии.

Причиной бесплодного брака может быть азооспермия или олигозооспермия тяжелой степени у мужа. По данным литературы, в 10–12 % случаев причиной нарушения сперматогенеза является хромосомная патология – полисомия X (СК) [3]. Как правило, синдром Клайнфельтера является причи-

ной необратимого мужского бесплодия и обуславливает врачебные рекомендации по применению ВРТ с донорской гаметой. В последние десятилетия разрабатываются способы получения тестикулярных сперматозоидов из семенных канальцев методом микрохирургической экстракции сперматозоидов из ткани яичка (microdissection testicular sperm extraction, микроТЕСЕ) [4]. Из литературных источников известно, что не менее чем у 60 % мужчин с СК существует вероятность получения сперматозоидов с помощью техники микроТЕСЕ и возможность использовать их в программе ЭКО-ИКСИ (ICSI – intracytoplasmic sperm injection – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) [3]. По нашим данным, частота встречаемости СК у пациентов с тяжелыми формами патозооспермии составляет 22,3 %, что значительно превышает данные литературы. По нашему мнению, столь высокий показатель свидетельствует об очень значимом проценте проводимого кариотипирования в регионе пациентам с мужским бесплодием.

Редкой находкой в практике медико-генетического консультирования является синдром поли-Y [1]. Наличие второй Y-хромосомы в большинстве случаев не ведёт к каким-либо физическим отклонениям и нарушениям фертильности. Однако в ряде случаев могут наблюдаться различные варианты патозооспермии, что и определяет мужской фактор бесплодного брака. Данный синдром в течение последних пяти лет нами был диагностирован однократно у пациента с олигозооспермией 3-й степени (рис. 1). Семья обратилась в отделение ВРТ по поводу бесплодного брака. После проведенного обследования были даны рекомендации по выполнению ПГТ-А эмбрионов, полученных в программе ИКСИ с использованием гамет пациента, или программы ВРТ с донорской спермой.

Пациентам с патозооспермией после кариотипирования и исключения хромосомной патологии показано тестирование AZF локуса Y хромосомы (фактор азооспермии), который представляет собой комплекс генов, контролирующей сперматогенез. В случае выявления микроделеции – выпадения участка молекулы ДНК – диагностируется генная форма мужского бесплодия (рис. 2).

По данным литературы, делеции AZF-локуса обнаруживаются в среднем в 10–15 % случаев при азооспермии и в 5–10 % – при олигозооспермии тяжелой степени. Как правило, у пациентов с тяжелой олигозооспермией единственным шансом на зачатие остается использование ВРТ. Получить живые сперматозоиды, способные к оплодотворению, можно путем извлечения их из семенной жидкости или же из самой ткани яичка, полученной путем

его биопсии. В настоящее время наряду с ИКСИ используются методы ИМСИ (IMSI – Intracytoplasmic morphologically-selected sperm injection, подразумевает отбор наиболее качественных сперматозоидов с последующим введением их в цитоплазму яйцеклетки) и ПИКСИ (PICSI – Physiologic Intra Cytoplasmic Sperm Injection – метод вспомогательной репродукции, который используется в рамках программ ЭКО и представляет собой дополненную версию ИКСИ отбором сперматозоида на основе физиологических механизмов) [5].

Кариотипирование в семьях с привычным невынашиванием беременности и наличием ВПР плода в 7–10 % случаев выявляет носителей сбалансированных хромосомных перестроек – транслокаций и инверсий. При наличии подобных перестроек в кариотипе нет изменения количества наследственного материала, поэтому единственным фенотипическим проявлением данной хромосомной aberrации является нарушение репродуктивной функции у ее носителя. При инверсиях и транслокациях нарушается естественный ход гаметогенеза и в определенном проценте случаев формируются аномальные гаметы, а следовательно, генетически аномальное потомство. Степень генетического

дисбаланса эмбриона/плода напрямую определяет его жизнеспособность и длительность течения беременности. Самопроизвольное прерывание беременности в данном случае является отражением действия стабилизирующего естественного отбора [6].

При выявлении хромосомной перестройки у одного из супругов, тактика дальнейшего ведения данной супружеской пары может быть двойкой. Один из вариантов подразумевает планирование зачатия естественным путем и выполнение инвазивной диагностики (биопсии хориона, амниоцентеза, плацентоцентеза) при наступлении беременности с целью кариотипирования плода. Однако развитие и повсеместное внедрение в практику методов преимплантационной диагностики в последние годы делают более предпочтительным второй вариант, при котором рекомендуют программу ЭКО и проведение генетического тестирования эмбрионов с целью исключения анеуплоидных организмов и переноса в полость матки эмбрионов без хромосомных аномалий [7].

Фактором риска нарушения расхождения хромосом в ходе гаметогенеза и клеточных процессов, лежащих в основе эмбриогенеза (деление и диф-

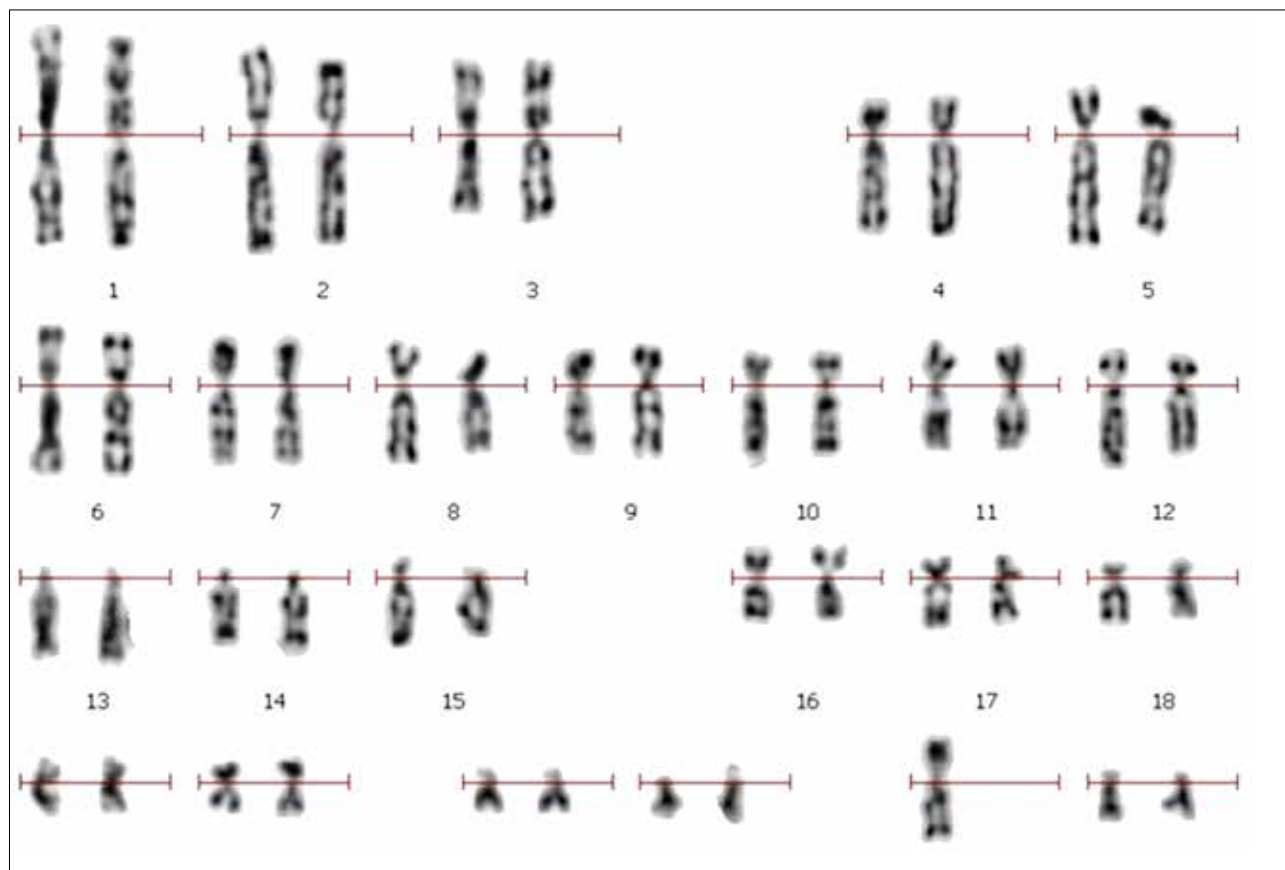


Рис. 1. Кариотип пациента с синдромом поли-У

ференцировка клеток, клеточные миграции и избирательная сортировка, физиологическая гибель клеток), является присутствие низкофункциональных аллелей в генах фолатного цикла. В данном случае нарушается процесс метилирования ДНК, который является одним из механизмов регуляции активности генов. Как известно, в ходе эмбрионального развития все процессы на клеточном и тканевом уровнях проходят под генным контролем. Нарушение активации генов крайне негативно сказывается на процессах формирования гамет, оплодотворения и внутриутробного развития [8].

На базе лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова» с 2002 года проводится тестирование генов фолатного цикла в супружеских парах с нарушенной репродуктивной функцией. В настоящее время исследуются полиморфизмы генов метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T (rs1801133), MTHFR A1298C (rs1801131), метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G (rs1801394), ген метионин-синтазы MTR 2756A>G (rs1805087) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Определение делеций AZF локуса методом ПЦР в режиме реального времени.

Генетика наследственных заболеваний.

Дата 3 Сентябрь 2021, 15:46:20

Номер пробирки

Ф.И.О. пациента

Пол

Возраст

Организация

Врач

Примечание

"Ивановский НИИ
материнства и
детства им. ВН
Городкова"
лаборатория
клинической биохимии
и генетики

Идентификатор образца: Владимир_Евгеньевич

№	Название маркера	Локус	Результат
1	sY86	AZFa	<input type="checkbox"/> Норма
2	sY84	AZFa	<input type="checkbox"/> Норма
3	sY615	AZFa	<input type="checkbox"/> Норма
4	sY127	AZFb	<input type="checkbox"/> Норма
5	sY134	AZFb	<input type="checkbox"/> Норма
6	sY142	AZFb	<input type="checkbox"/> Норма
7	sY1197	AZFc	<input type="checkbox"/> Норма
8	sY254	AZFc	<input type="checkbox"/> Норма
9	sY255	AZFc	<input type="checkbox"/> Норма
10	sY1291	AZFc	<input checked="" type="checkbox"/> Делеция
11	sY1125	AZFc	<input type="checkbox"/> Норма
12	sY1206	AZFc	<input type="checkbox"/> Норма
13	sY242	AZFc	<input type="checkbox"/> Норма

Рис. 2. Результат микроделеционного анализа AZF локуса Y хромосомы. Микроделеция локуса AZFc sY1291. Генная форма мужского бесплодия

Показано, что присутствие в генотипах супругов низкофункциональных аллелей в генах фолатного цикла является фактором риска невынашивания беременности, анэмбрионии и формирования ВПР плода. По нашему мнению, в семьях с нарушенным деторождением в рамках прекоцепционной профилактики показано тестирование генов данного семейства обоим супругам и в случае определения генотипа MTHFR 677TT, при котором активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы снижается на 65 %, показано назначение препаратов, включающих активную форму фолиевой кислоты – метафолин в течение трех месяцев до отмены контрацепции и далее женщине в течение первого и второго триместров беременности [9].

Одной из актуальных проблем в современном акушерстве остается проблема гипертензивных расстройств при беременности – полифакторной патологии, развитие которой определяется совместным действием неблагоприятного генетического фона пациентки и негативных факторов внешней среды [10, 11].

В настоящее время пациенткам сотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом проводится тестирование генов системы гемостаза (факторов свертывания крови 2, 5, 7, 13, фибриногена, антагониста тканевого активатора плазминогена и тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фибриногену) и генов, участвующих в регуляции тонуса сосудистой стенки (ангиотензиногена, рецепторов 1-го и 2-го типов к ангиотензину II, альдостеронсинтазы, эндотелиальной синтазы к оксиду азота), с последующей консультацией врача-генетика. Показаниями к проведению данного обследования являются указания в анамнезе женщины на невынашивание беременности, антенатальную гибель плода, преэклампсию, наличие у пациентки и ее родственников 1–2-й степени родства артериальной гипертензии. Присутствие в генотипе женщины трех и более негативных полиморфизмов по указанным локусам позволяет диагностировать наследственную тромбофилию и определить соответствующий комплекс лечебно-профилактических мероприятий [11].

Супружеским парам с привычным невынашиванием беременности показано тестирование генов главного комплекса гистосовместимости – HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1), который участвует в контроле иммунного ответа, распознавании ан-

тигенов и регуляции взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма. Полагают, что большое число совпадающих антигенов HLA у супругов приводит к недостаточной иммуностимуляции организма матери антигенами отца, в результате чего снижается выработка блокирующих антител, происходит запуск Т-хелперного ответа по первому типу, повышается выработка провоспалительных цитокинов, которые активируют цитотоксические свойства NK-клеток и фагоцитарную активность макрофагов, что оказывает прямое повреждающее действие на трофобласт. Таким образом, чем более сходны супруги в иммунологическом отношении, тем больше риск осложнений беременности. При диагностике высокой степени совпадений у супругов по аллелям генов HLA II класса показана иммунизация женщины Т- и В-лимфоцитами супруга, что по мере появления антител к HLA-антигенам мужа приводит к восстановлению фертильности и рождению доношенных детей [12].

Необходимо подчеркнуть тот факт, что различают два принципиально разных вида медико-генетического консультирования: проспективное и ретроспективное. Ретроспективное консультирование предполагает встречу супружеской пары с врачом-генетиком после рождения больного ребенка или различных осложнений беременности. В данном случае задачей генетика является выяснение причин произошедших репродуктивных неудач и по возможности определение плана реабилитации супружеской пары с целью дальнейшей успешной реализации репродуктивной функции. Однако в данном случае за плечами супругов остаются негативные моменты, которые могут осложнять течение следующей беременности, а в ряде случаев – и дети с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями. Акушерско-гинекологическая и медико-генетическая службы должны отдавать приоритет и проводить активную агитационную работу на уровне амбулаторного звена (женские консультации) за увеличение доли проспективного консультирования семьи до рождения первого ребенка, желательно в рамках прегравидарной подготовки. Консультирование семейной пары до наступления первой беременности в ряде случаев на основе анализа данных генеалогии, соматического, гинекологического и андрологического статусов позволит врачу определить повышенные риски репродуктивных неудач с целью своевременной их профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Н.В., Петруничев А.Ю. Генетические синдромы в андрологии и гинекологии. 3-е изд., доп. и перераб. Санкт-Петербург: Изд-во Политехн. унта; 2010:316.
2. Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х., Мухаметова Д.Д., Рамазанова А.Х., Бодрягина Е.С., Хомяков А.Е. Беременность на фоне мозаичного синдрома Шерешевского – Тернера и цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;141(5):70-73.
3. Витязева И.И., Боголюбов С.В., Брагина Е.Е., Арифалин Е.А. Возможность получения сперматозоидов у мужчин с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программах экстракорпорального оплодотворения. Обзор литературы и описание случая. Андрология и генитальная хирургия. 2014;3:16-26.
4. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(11):6263-7.
5. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация : письмо Минздрава РФ от 5 марта 2019 №15-4/И/2 1908 от 5 марта 2019 №15-4/и/2 1908.
6. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С., Савельева Е.В., Шабанов Б.С., Кручинин А.А., Чериков В.С. Хромосомные aberrации как причина привычного невынашивания беременности. Вестник Ивановской медицинской академии. 2019;24(4):39-43.
7. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Семенов С.С., Бойко Е.Л., Полумискова Е.В., Фетисов Н.С. Преимплантационная генетическая диагностика эмбрионов в программе экстракорпорального оплодотворения как способ профилактики наследственной патологии. Вестник Ивановской медицинской академии. 2018;23(3):10-13.
8. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности. Вестник Ивановской медицинской академии. 2019;24(1):33-36.
9. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Панова И.А., Бойко Е.Л., Семенов С.С., Фетисов Н.С., Ратникова С.Ю. Прегравидарная подготовка глазами генетика. Вестник Ивановской медицинской академии. 2020;25(3-4):91-95.
10. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия. Клинический протокол / ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. Кулакова», Минздравсоцразвития России, Институт здоровья семьи. Москва; 2012:44.
11. Рокотянская Е.А., Панова И.А., Малышкина А.И., Фетисова И.Н., Фетисов Н.С., Харламова Н.В., Кулигина М.В. Технологии прогнозирования преэклампсии. Современные технологии в медицине. 2020;12(5):78-86.
12. Серова Л.Д. Иммунологический HLA-статус у женщин с привычным невынашиванием и бесплодием неясного генеза: пособие для врачей. Москва; 1997.

WORKING DAYS OF OBSTETRICIANS-GYNECOLOGISTS: QUESTIONS TO THE GENETICISTS

I. N. Fetisova, A. I. Malyshkina, N. S. Fetisov, S. Yu. Ratnikova

ABSTRACT Some research methods which are used in medico-genetic consultation practice are described (karyotype study by cytogenetic method, molecular genetic studies); chromosome abnormalities and the peculiarities of some groups of gene polymorphism which determine reproductive function disorder are characterized. The importance of retrospective and prospective medico-genetic consultation of married couples is underlined.

Key words: reproductive function, karyotype, chromosome, gene, polymorphism, mutation, assistive reproductive technologies.