

А. И. Машкин, В. Ю. Филимонова

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ МУЖСКОГО
БЕСПЛОДИЯ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ФАКТОРОМ**

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Е. И. Юшко

Кафедра урологии,

Сборник научных трудов студентов и молодых учёных

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В статье приведены результаты обследования и лечения мужчин с тяжелыми формами бесплодия. Рассмотрены основные генетические причины инфертильности и подходы к терапии данных состояний с учетом современных мировых и отечественных достижений.

Ключевые слова: мужское бесплодие, микроделеции Y хромосомы, азооспермия.

Resume. The results of examination and treatment of men with severe infertility. The main causes of infertility and genetic approaches to the treatment of these states taking into account the modern world and domestic achievements.

Keywords: male infertility, microdeletions of Y chromosome, azoospermia.

Актуальность. Согласно данным мировой статистики бесплодие в супружеских парах достигает 15% [1]. До 40-50% случаев этот показатель обусловлен мужским фактором. Развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и, в частности, такого метода как ICSI позволяет части пациентов даже с азооспермией и криптоспермией иметь собственное потомство [2,3]. Безусловно, для рождения здорового ребенка необходимо проведение комплексного генетического обследования и применение предимплантационной диагностики пола плода, что связано с высокой степенью наследования репродуктивных проблем отца в селективной группе пациентов [4].

Цель: улучшить результаты скрининга генетической патологии и обосновать практическую значимость исследования кариотипа и проведения молекулярно-генетического анализа при подготовке пациентов с тяжелой патоспермией к индивидуальной программе ВРТ.

Материал и методы. В основу работы положены результаты, полученные при проведении диагностики и лечения тяжелых форм мужского бесплодия в МЧУП «Центр репродуктивной медицины» г. Минск, Республика Беларусь. В качестве консультанта у пациентов исследуемой группы выступал к.м.н., доцент кафедры урологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Юшко Е.И. Пациенты, нуждающиеся в хирургическом лечении по поводу заболеваний органов половой системы (кисты придатков, водянка яичка, крипторхизм, варикоцеле, стриктура уретры и других), направлялись в клинику урологии БГМУ (УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко»). Объектом исследования послужили 1904 мужчины, обратившиеся в Центр репродуктивной медицины по поводу бесплодия в период с 2011 по 2013 гг. Возрастная структура: до 25 лет- 76 (3,9%), 25-35 лет- 1715 (90,1%), 35-42 года- 113 (5,9%) пациентов. Длительность лечения бесплодия в других медицинских учреждениях до обращения в вышеуказанный Центр составила: до 5 лет- 1382 (72,6%), 5-10 лет- 307 (16,1%), более 10 лет- 215 (11,3%). Диагноз азооспермии или тяжелой олигозооспермии у обследуемых устанавливался на основании показателей спермограммы, а проведение комплексного обследования и биопсии яичка у части пациентов позволяло подтвердить данный диагноз и уточнить тип азооспермии. Проводимое комплексное обследование включало методы, рекомендованные ВОЗ для

диагностики бесплодия, а при оценке результатов за стандарты принимались нормативные показатели, рекомендованные ВОЗ в 2010 г.

Результаты и их обсуждение. После проведения обследования согласно используемому протоколу, была получена следующая структура инфертильности: олигозооспермия 1-2 степени – 1289 (67,7%), олигозооспермия 3 степени – 412 (21,64%), азооспермия – 189 (9,93%), ретроградная эякуляция – 14 (0,73%).

При дальнейшем обследовании и анализе полученных результатов удалось установить причины олигозооспермии: воспалительные заболевания - 850, гипогонадизм - 267, оперативные вмешательства в анамнезе – 220, аутомсомные мутации и транслокации – 202, микроделеции AZF – 4, сочетанная патология – 158 случаев. Среди причин азооспермии: обструктивная азооспермия – 82, гипогонадизм – 44, микроделеции AZF – 30, мутация гена CFTR - 16, ретроградная эякуляция - 14, синдром Клайнфельтера – 3 случая.

Молекулярно-генетический анализ Y хромосомы, определение мутаций и полиморфизма аллели гена CFTR, цитогенетическое исследование были проведены у 1904 пациентов. Из них по результатам комплексного исследования диагноз азооспермии был установлен у 189 пациентов, олигозооспермии у 1701.

По результатам проведения молекулярно-генетического исследования Y хромосомы микроделеции AZF региона были обнаружены у 34 мужчин, что составило 1,8% от общего количества обследуемых. При этом среди пациентов с азооспермией микроделеции установлены у 30 (15,9%) человек из 189, а среди пациентов с олигозооспермией тяжелой степени у 4 (0,24%) человек из 1701.

По анализу генной структуры AZF региона было выявлено следующее соотношение мутаций. Делеция AZFc субрегиона установлена у 27 пациентов, что составило 1,4% от общего количества обследуемых (из них у 23 пациентов с азооспермией и у 4 с единичными сперматозоидами в эякуляте). Другие варианты делеций нами выявлялись реже: AZFb+c - у 3 (0,16%) пациентов, делеция локуса AZFb у 2 (0,1%) и делеция AZFa+b+c (de la Chapelle syndrome) у 2 (0,1%).

При выявлении мутаций и аллельного полиморфизма в гене трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза была обнаружена следующая структура генетических нарушений. Из 1904 обследуемых гетерозиготными носителями мутации были 16 (0,84%). Наиболее часто встречалась мутация F508del – 10 (62,5%), мутация CFTRdel(2,3) – 3 (18,75%) случая, мутация 2184insA – 2 (12,5%) и мутация 1677delTA – 1 (6,25%) случаев.

Биопсия по методике TESA проведена 132 пациентам с азооспермией, в число которых вошли пациенты у которых были выявлены делеции AZF региона, мутации в гене CFTR, синдром Клайнфельтера. В случае сочетания делеции локусов AZF b и c (3 случая), синдроме Клайнфельтера (3 случая) - сперматозоиды не получены. В 27 случаях микроделеции локуса AZFc получены единичные сперматозоиды, которые подверглись криоконсервации. Процедура ЭКО+ICSI с использованием криоконсервированного материала проведена 62 пациентам из 107 (45 проходят подготовку). В 24 (38,7%) случаях наступила беременность, из них в 23 случаях- срочные роды, в 1 случае- спонтанный аборт в 7-8 недель.

Заключение. 1. В структуре причин бесплодия на долю азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени приходится 31,6%. 2. Частота генетической патологии и аномалии кариотипа среди пациентов с азооспермией встречаются в 25,9%, а у мужчин с олигозооспермией в 12,1% случаев. 3. В структуре причин азооспермии преобладают 3 патологии: обструктивная азооспермия, гипогонадизм и микроделеции AZF региона Y хромосомы. В структуре причин олигозооспермии на долю воспалительных заболеваний, гипогонадизма и операций на органах половой сферы приходится 78,6%. 4. Среди пациентов, имеющих микроделеции AZF региона Y хромосомы наиболее частой и прогностически благоприятной установлена делеция AZFc субрегиона и наблюдается в 79,4 % случаев. 5. Эффективность биопсии яичка по методике TESA среди пациентов исследуемой группы составила 81,1%. Процедура ЭКО+ICSI с использованием криоконсервата полученного в процессе биопсии оказалась эффективной в 24 (38,7%) случаях.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 8 статей в сборниках материалов, 3 тезисов докладов, получено 2 акта внедрения в образовательный процесс (кафедра урологии Белорусского государственного медицинского университета).

A. I. Mashkin, V. Y. Filimonenkova
**DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SEVERE FORMS OF MALE
INFERTILITY GENETIC FACTORS**

Tutor professor E. I. Youshko
Department of Urology,
Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Юшко Е.И., Жуковская С.В., Игнатъева Т.В., Линник А. И. Оценка результатов тестикулярной биопсии и криоконсервации биоптата в программе лечения мужского бесплодия. // Здравоохранение: -2010. -№ 8. С. 63-66.
2. Tiepolo L., Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the non-fluorescent portion of the human Y chromosome long arm. Hum Genet 1976; 34: 119-124.
3. Vogt P.H., Edelmann A., Kirsh S. et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet 1996; 5: 933-943.
4. Сухих Г. Т., Назаренко Т. А. и др. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. – М., 2010. – 22 с.