

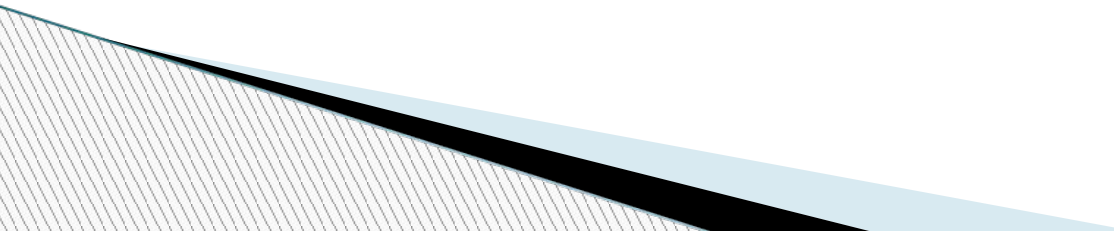
Генетика в практике акушера-гинеколога

Кекиева Т.Н

**Санкт-Петербург
2016**



В последние годы проблема бесплодия и невынашивания беременности становится все более актуальной. Причина бесплодия может быть связана с генетическими особенностями одного или обоих супругов.



Показания для генетического обследования

.Нарушение менструального цикла, в т.ч. аменорея первичная и вторичная

.Бесплодие в браке более 2-х лет

.Отягощенный акушерский анамнез (2 и более выкидыша или замерших беременностей)

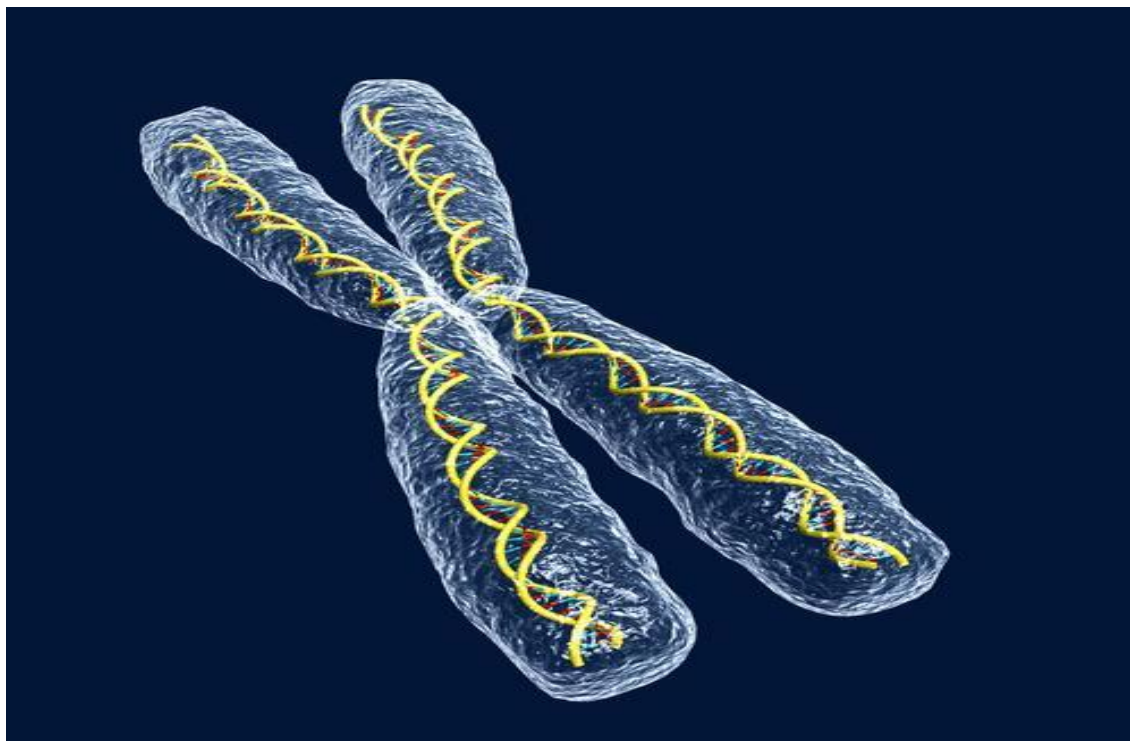
.Наличие в семье родственника первой линии (дети, родители) с наследственной или врожденной патологией

.Аспермия/олигоспермия

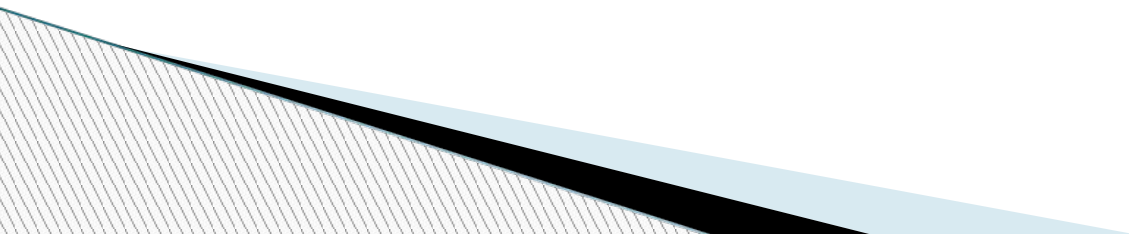
Генетические причины бесплодия и невынашивания



Хромосомная патология



Синдром Тернера



История синдрома Тернера

Синдром Тернера был впервые описан в 1938 году доктором Генри Тернером. Доктор Тернер был эндокринологом из Оклахома-Сити, который открыл синдром Тернера, когда безуспешно лечил группу женщин с дварфизмом.

Хромосомные аномалии при синдроме Тернера не были обнаружены до 1960 года.

Пренатальная диагностика

Синдром Тернера возможно диагностировать внутриутробно.

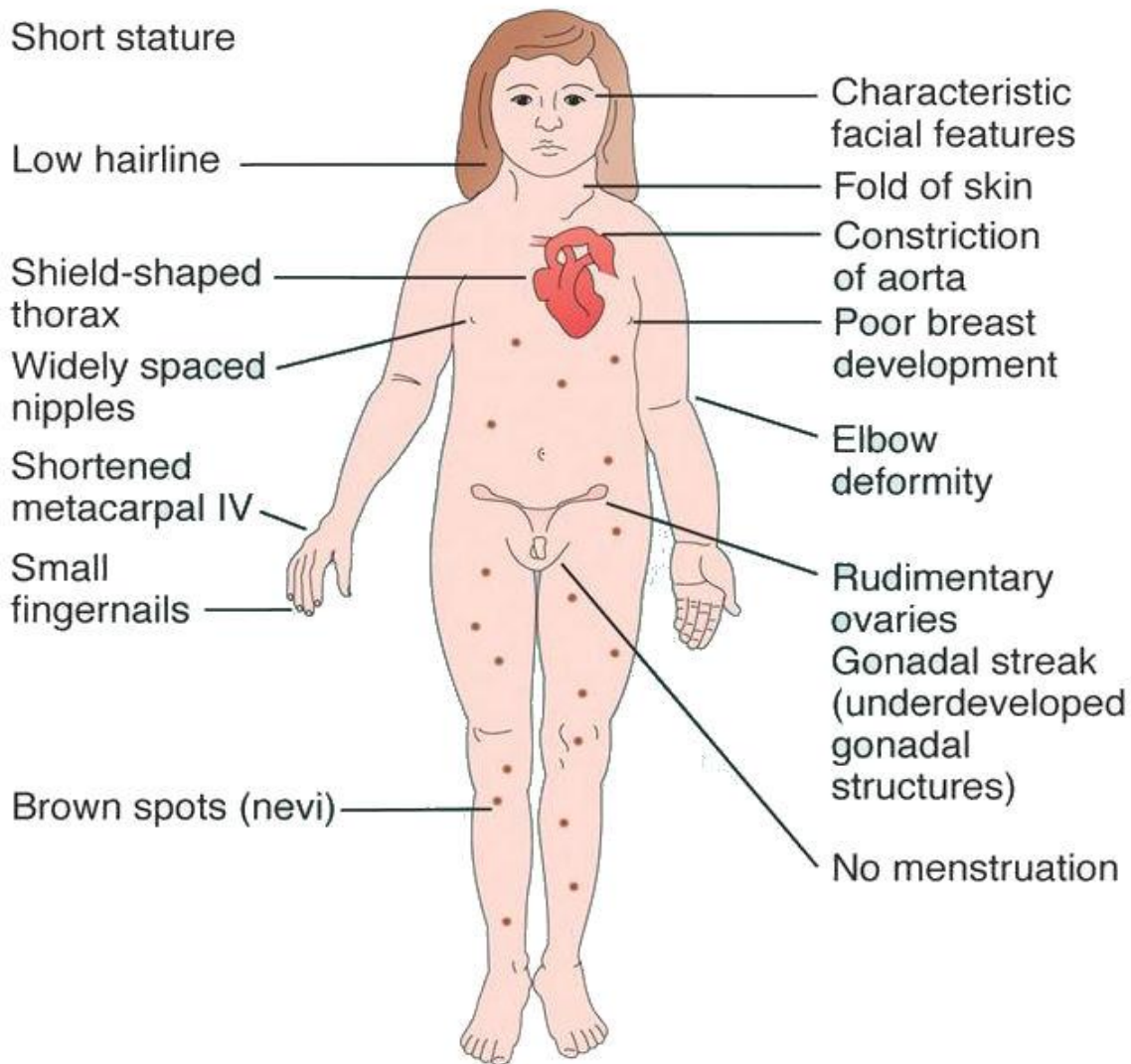
Ультразвуковые маркеры при синдроме Тернера:

- Увеличенное воротниковое пространство
- Подкожный отек тканей плода

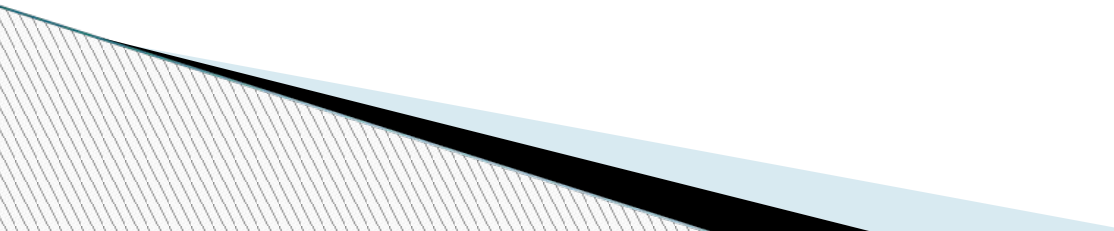
Моносомия X – синдром Тернера

Основные признаки:

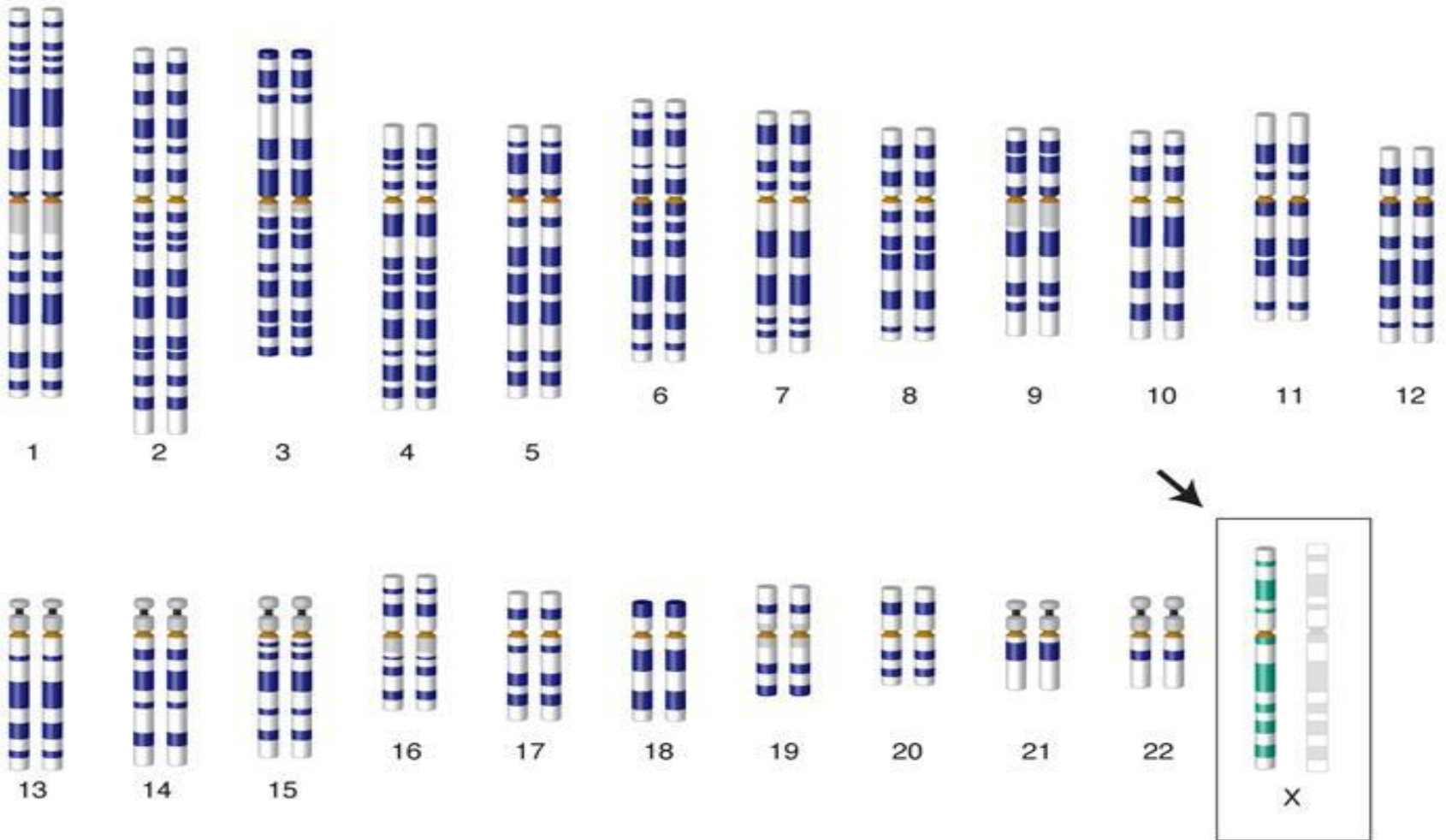
- низкий рост
- аменорея / НМЦ
- короткая шея
- крыловидные складки на шее



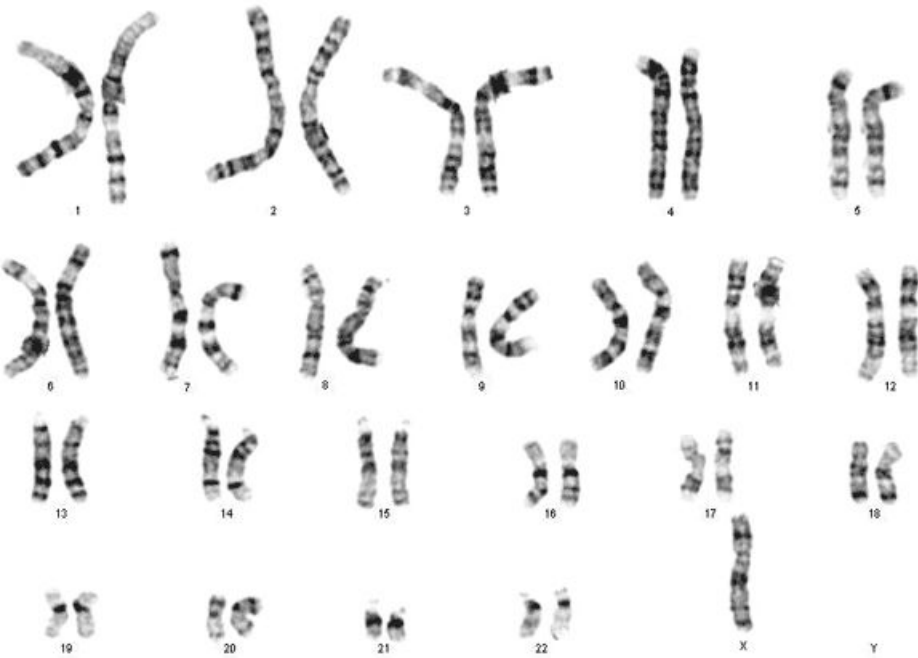
Диагностика

- Кариотипирование - анализ хромосомного набора по лимфоцитам крови
 - FISH-диагностика (флуоресцентная ингибридизация «in situ») на половые хромосомы по лимфоцитам крови и буккальному эпителию
 - УЗИ органов малого таза
 - Анализ крови на гормоны: ФСГ, ЛГ, тестостерон, эстрадиол
- 

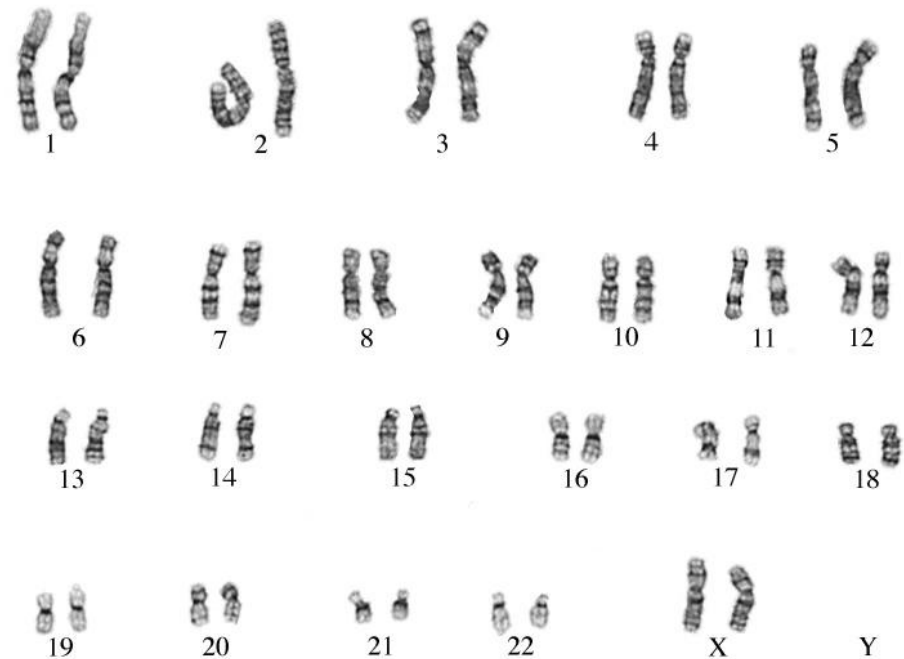
Полная форма: 45,X



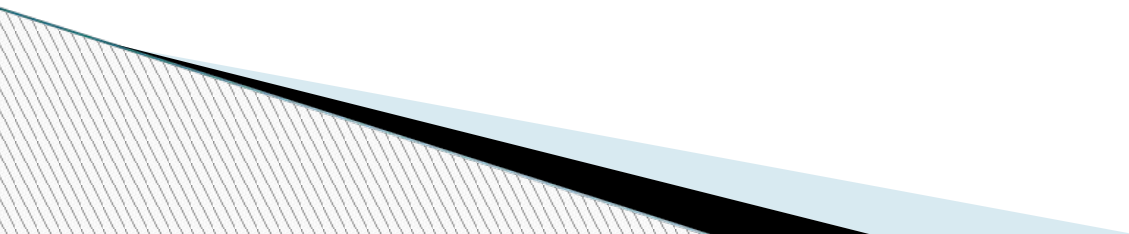
Мозаичная форма: 46,XX/45,X



ZWK990005 KEY



Синдром Кляйнфельтера



История синдрома Клайнфельтера

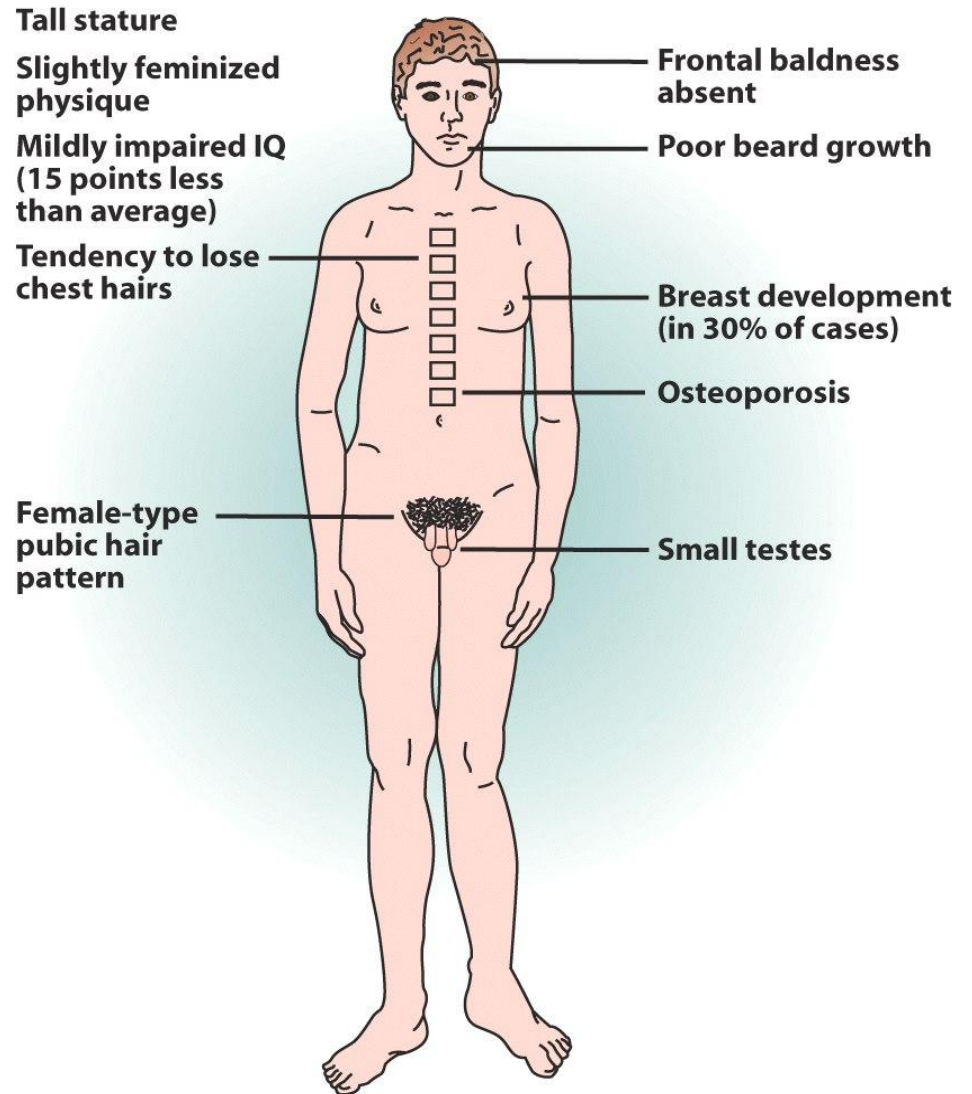
- В 1942 году доктор Гарри Клайнфельтера и его коллеги из Массачусетского общего госпиталя в Бостоне опубликовали доклад о 9 мужчинах, у которых отмечались: увеличенная грудь, редкие волосы на теле и лице, гипогонадизм, аспермия.

- К концу 1950-х годов исследователи обнаружили, что у мужчин с синдромом Клайнфельтера (так стали называть эту группу симптомов) была выявлена дополнительная половая хромосома, в результате кариотип – 47,XXY

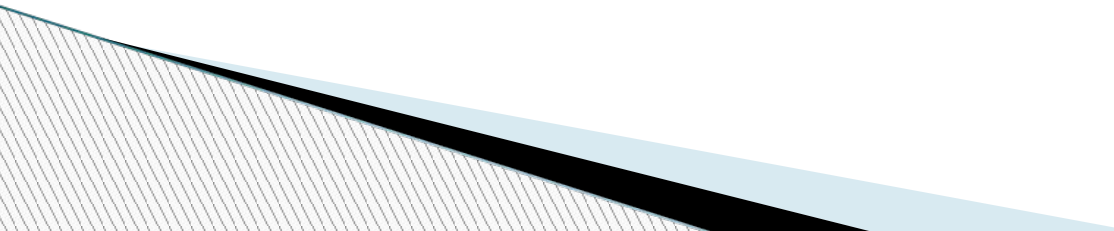
Синдром Клайнфельтера

Основные признаки:

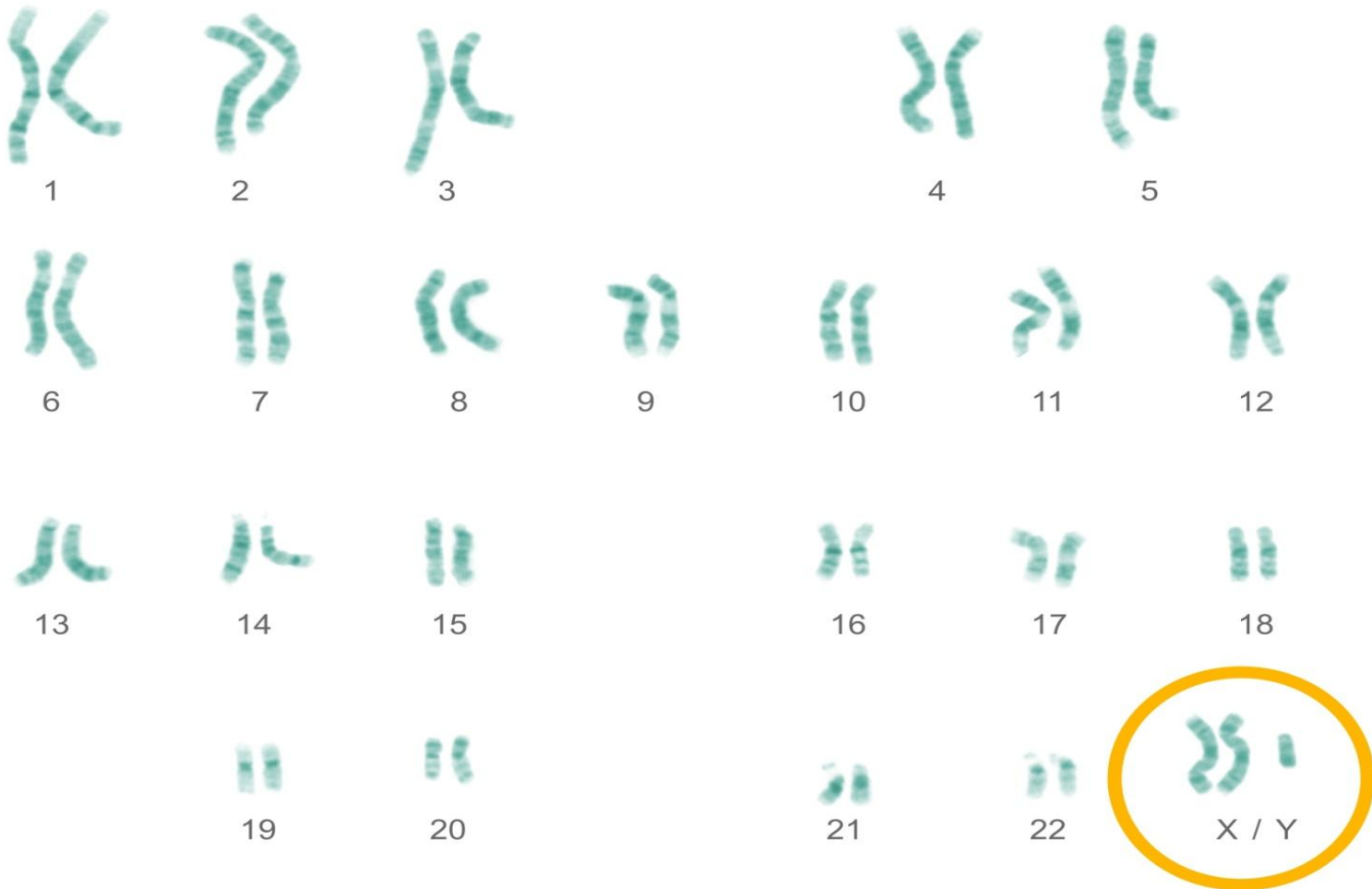
- высокий рост
- гинекомастия
- гипогонадизм
- гипогенитализм
- оволосение по женскому типу



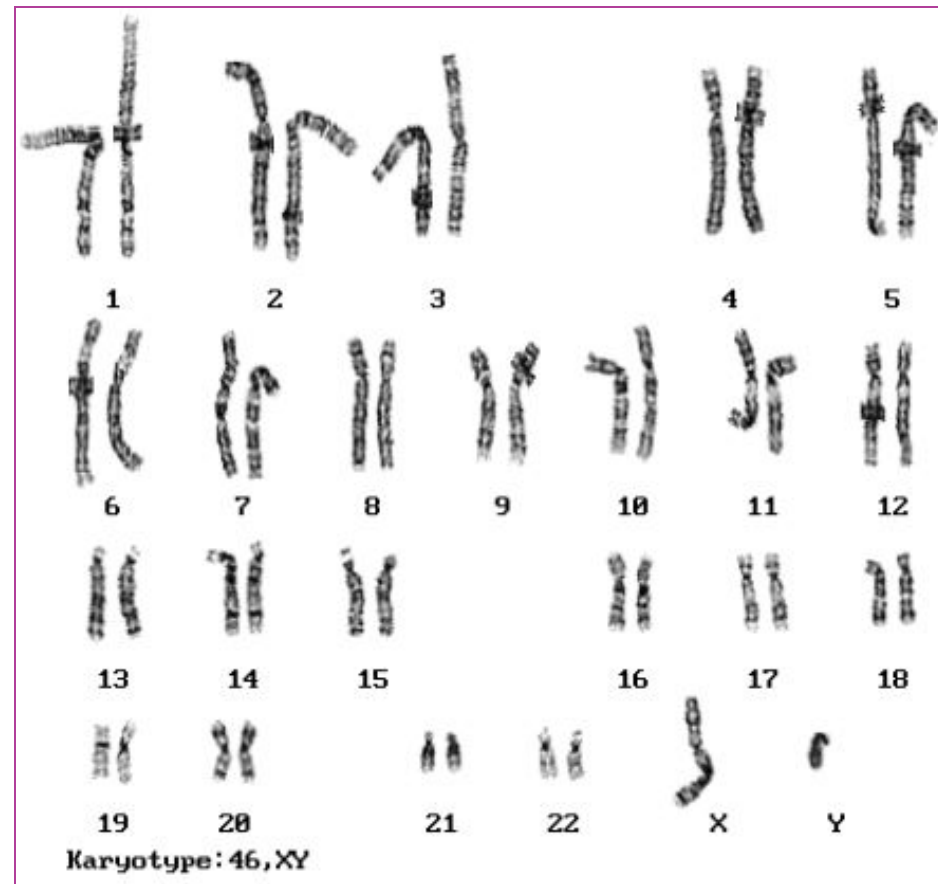
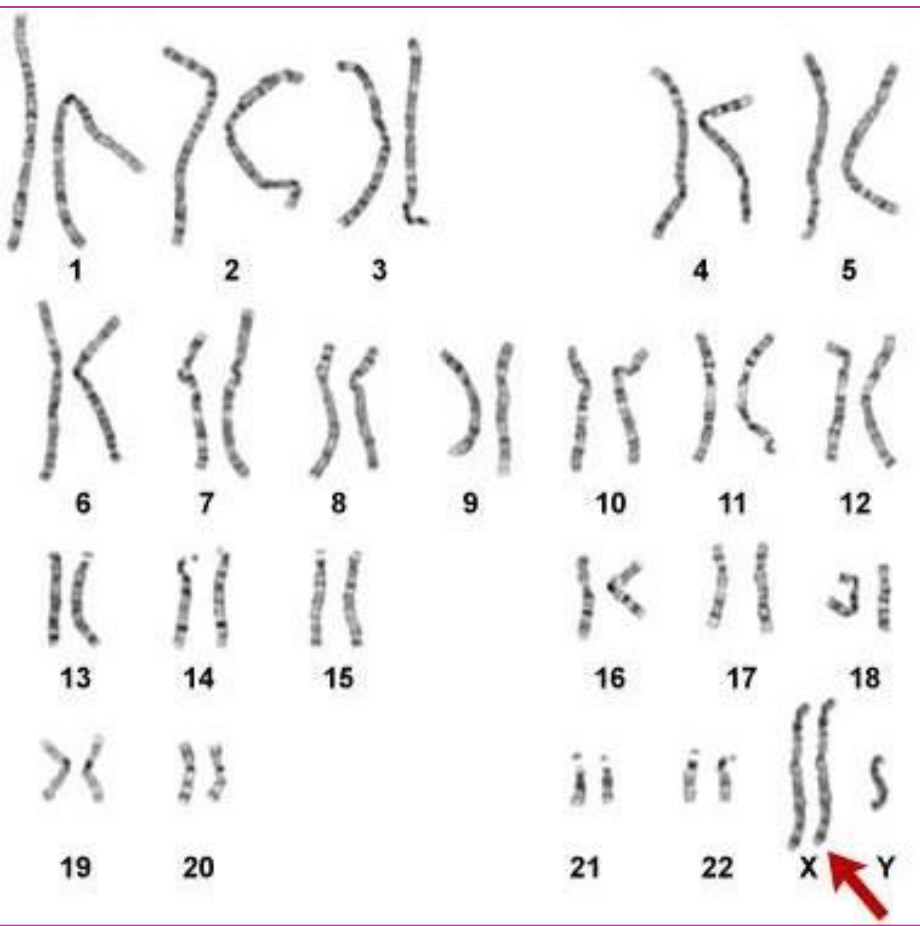
Диагностика

- Кариотипирование – анализ хромосомного набора по лимфоцитам крови
 - FISH-диагностика (флуоресцентная ингибридизация «in situ») на половые хромосомы по лимфоцитам крови и буккальному эпителию
 - УЗИ органов мошонки
 - УЗИ грудных желез
 - Анализ крови на гормоны: ФСГ, ЛГ, тестостерон, эстрадиол, пролактин, прогестерон
- 

Полная форма: 47,XXY

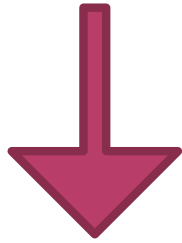


Мозаичная форма: 47,XXY/46,XY

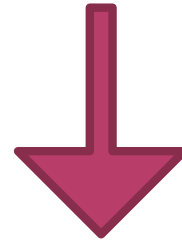


Мужское бесплодие

Причины мужского бесплодия



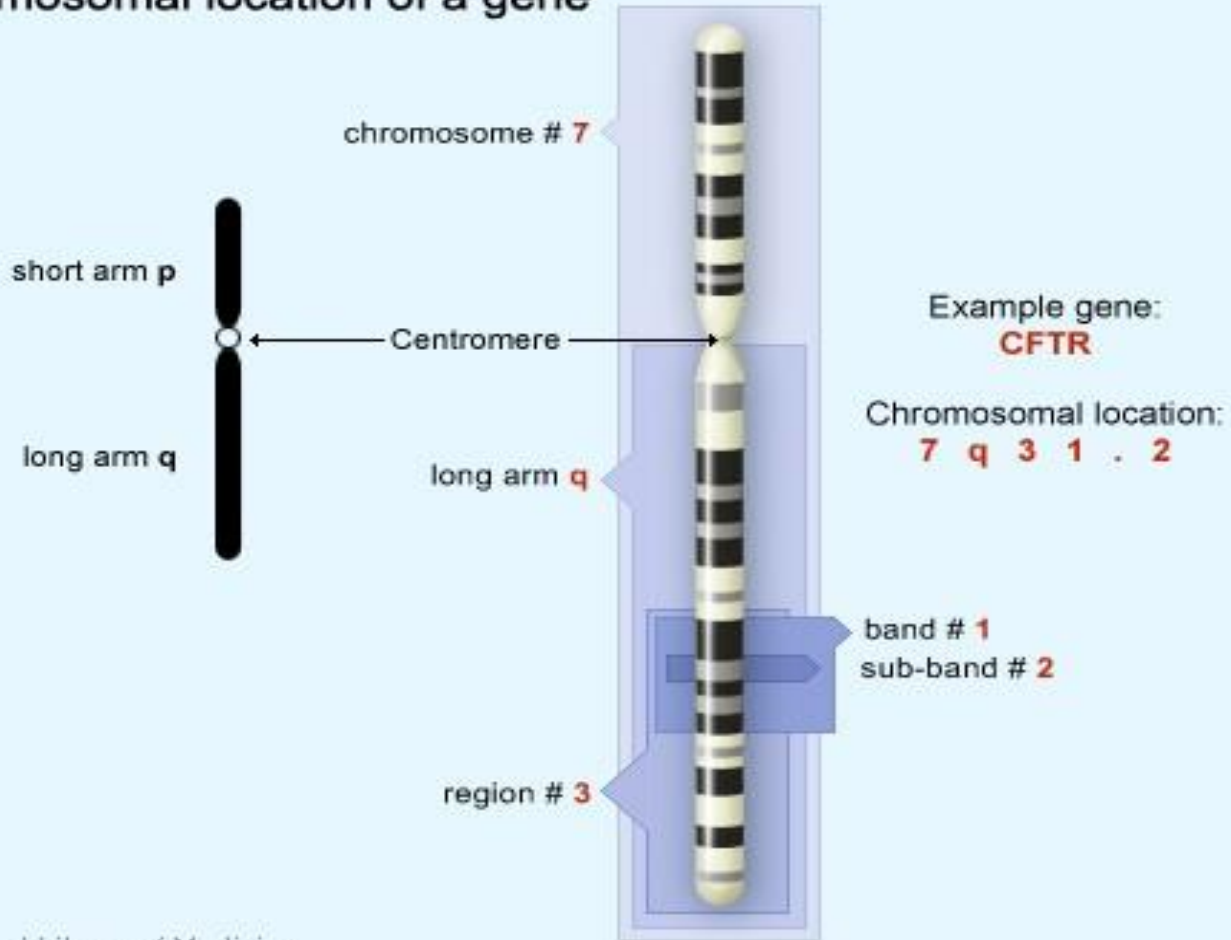
Делеции AZF-региона
Y-хромосомы



Мутации гена CFTR

Ген CFTR

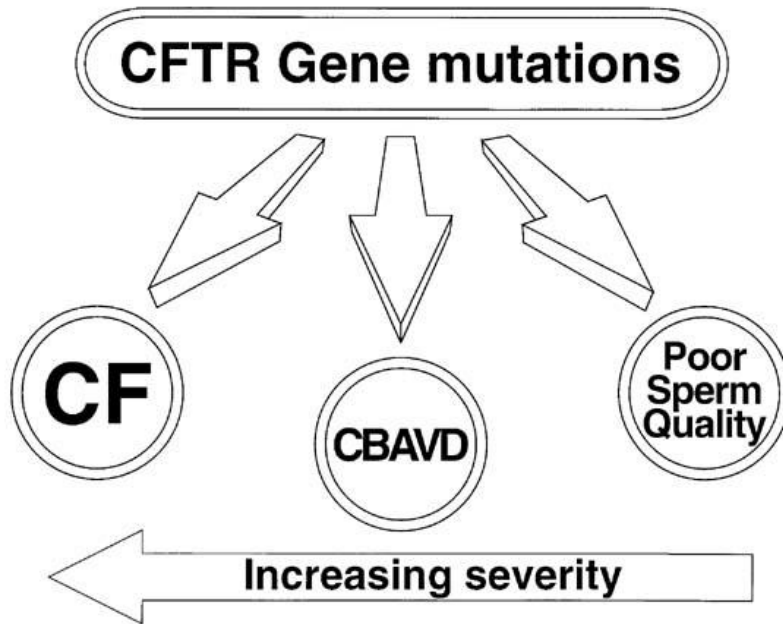
Chromosomal location of a gene



Мутации гена CFTR

- В гене CFTR описано свыше 700 мутаций, большинство из которых являются очень редкими.
- Частота гетерозиготного носительства мутаций в гене CFTR – 1:30 человек
- Основные мутации в гене CFTR: del21kb, delF508, delI507, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT, G542X, W1282X, N1303K, L138ins, R334W, 3849+10kbc->T обуславливают примерно 75% генетических дефектов, приводящих к муковисцидозу.
- Из этих мутаций наиболее частой является delF508. Частота ее в России составляет около 55%.

Мутации гена CFTR

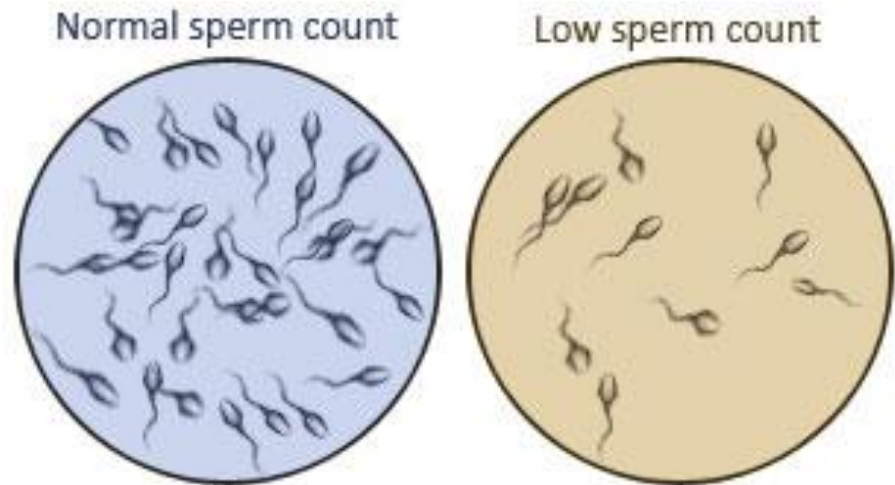


Частота гетерозиготных носителей мутаций в гене CFTR среди пациентов с CBAVD составляет 47%.

- CF - Муковисцидоз (Cystic fibrosis)
- CBAVD - Врожденная двусторонняя аплазия семявыносящего протока (Congenital bilateral absence of vas deferens)

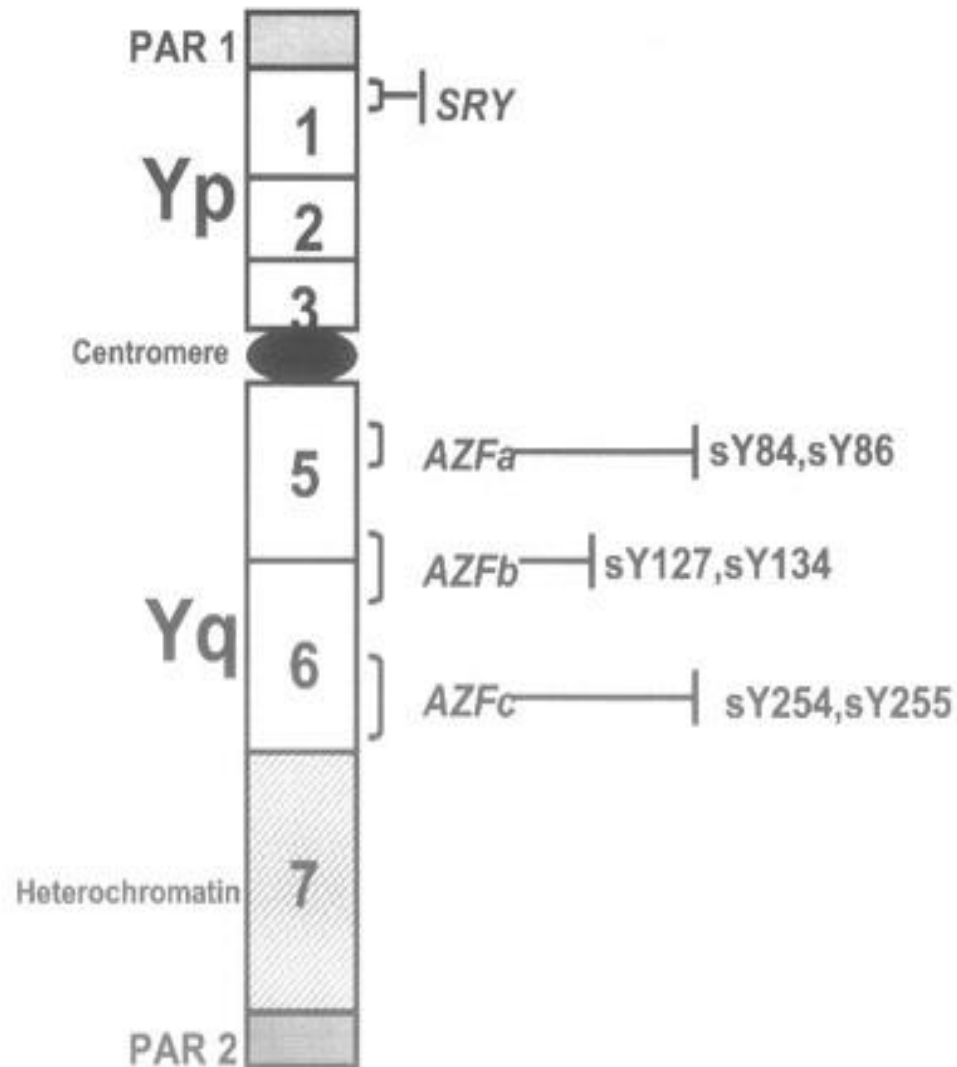
Мутации гена *CFTR*

- Азооспермия
- Олигоспермия
- Аспермия
- Врожденная двусторонняя аплазия семявыносящего протока



14% мужчин с азооспермией и 17% – с олигозооспермией являются гетерозиготными носителями мутаций в гене *CFTR*

AZF-регион Y-хромосомы



AZF-регион Y-хромосомы

AZF – регионы мужской Y-хромосомы включают в себя большое количество генов, ответственных за выработку сперматозоидов.

- Делеции (утраты) этих регионов приводят к нарушению сперматогенеза.
- Наиболее изучены делеции AZFa, AZFb и AZFc.
- Данные мутации обнаруживают у 11% мужчин с азооспермией и у 8% мужчин с олигозооспермией тяжелой степени.
- Кроме того, исследование делеций AZF-регионов позволяет прогнозировать сохранность сперматогенеза и эффективность лечебных процедур при мужском бесплодии

МОНОГЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

**Врожденная гиперплазия
коры надпочечников
(ВГКН)
Адреногенитальный
синдром**



ВГКН

ВГКН — это моногенное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, при котором нарушается выработка кортизола надпочечниками.

- Патологическое состояние, обусловленное врожденной дисфункцией коры надпочечников, сопровождающейся, как правило, недостатком в организме глюкокортикоидов и избытком андрогенов.

- Гены, связанные с гиперплазией надпочечников, кодируют ферменты, участвующие в стероидогенезе — цепочке реакций по преобразованию холестерина в стероиды.

Патогенез



Вирилизм (лат. virilis, мужской) - наличие у женщин вторичных мужских половых признаков

наследственное нарушение биосинтеза кортизола



повышенной секреции АКТГ (адренокортикотропин)



увеличение выработки андрогенов



рост АКТГ обуславливает гиперплазию надпочечников



интенсивно образуются и высвобождаются андрогены



в результате у женщин развивается вирилизм



рост андрогенов в крови ведет к падению секреции аденогипофизом гонадотропинов



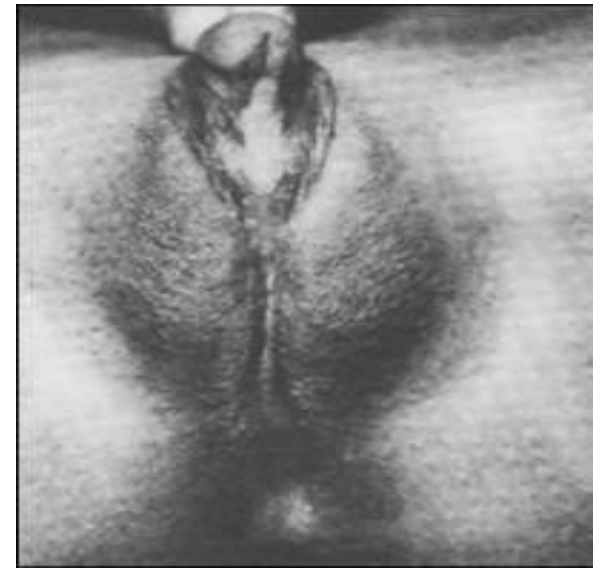
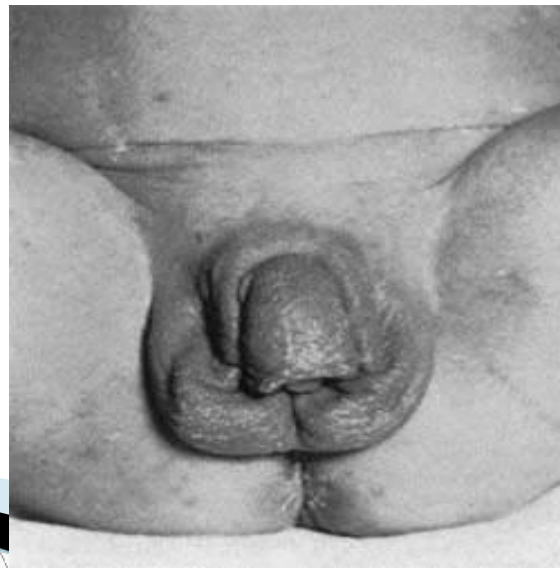
в результате у больных девочек не происходит становления нормального менструального цикла (олигоменорея)

Адреногенитальный синдром у новорожденных

С 12-ти недель беременности, когда начинают формироваться наружные половые органы плода, надпочечник с измененной функцией выделяет большое количество андрогенов.

К чему это приводит?

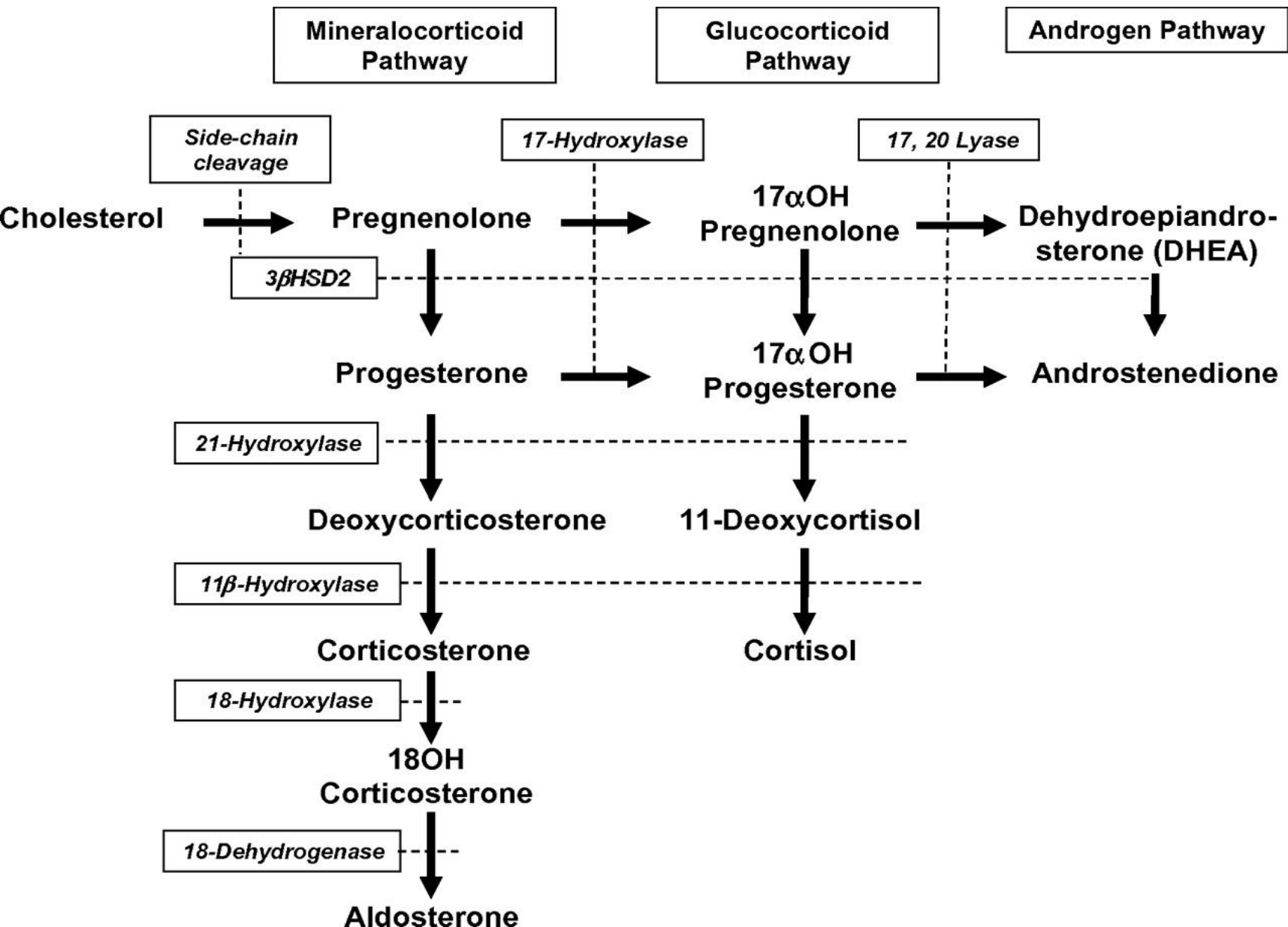
Если генетически развивалась девочка, то за 12 недель внутриутробного развития внутренние половые органы плода матка, трубы, яичники, две верхние трети влагалища уже сформировались; а наружные, формирующиеся после 12 недель, под воздействием андрогенов надпочечников развиваются по мужскому типу. Это приводит к гермафродитизму - ребенок рождается с внутренними женскими половыми органами, женским набором хромосом и почти мужским строением наружных половых органов.



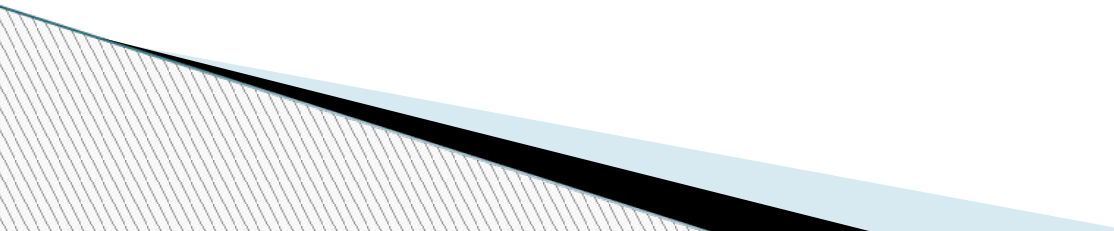
Неонатальный скрининг



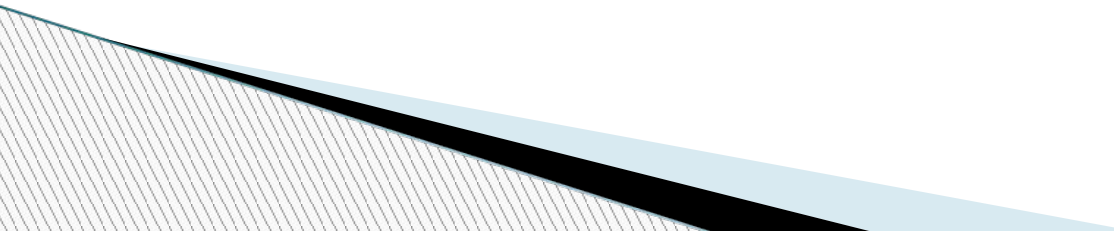
Схема стероидогенеза



Формы ВГКН

- Врождённая гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы – 95% всех случаев
 - Врождённая гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 11-бета-гидроксилазы
 - Врождённая гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 17-альфа-гидроксилазы
 - Врождённая гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 3 бета-гидроксистероиддегидрогеназы
 - Липоидная врождённая гиперплазия надпочечников — мутация гена StAR, один случай мутации гена CYP11A1[1]
- 

Формы 21-ОН гидроксилазной недостаточности

- ▣ Сольтеряющая форма
 - ▣ Простая вирильная форма
 - ▣ Форма с поздним началом
(ослабленная, приобретенная)
 - ▣ Бессимптомная форма («загадочная»)
- 

ВГКН

Минимальные признаки

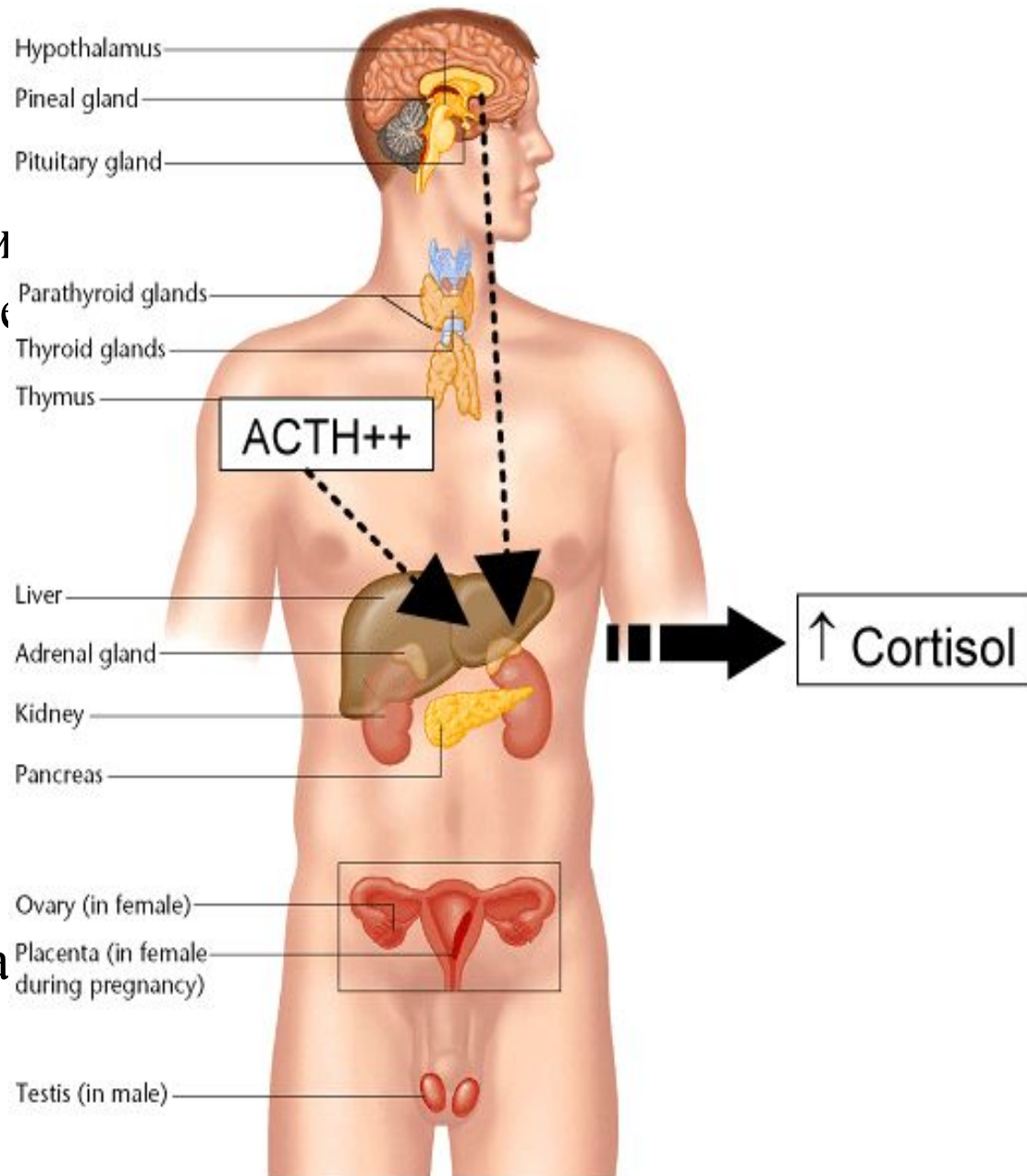
-преждевременное половое
созревание

- ускоренное
соматическое развитие

-повышенная
экскреция гормонов
коры надпочечников

-ранее закрытие зон роста

↓
низкий рост



Диагностика

В крови:

.ФСГ ↓↓
.ЛГ ↓↓
.17-ОПГ ↑↑
.ДЭА-SO₄ ↑↑
.Тестостерон ↑↑
.Андростендион ↑↑
.АКТГ ↑↑
.Кортизол ↓↓

Инструментальные обследования:

.УЗИ/МРТ
надпочечников
.УЗИ органов малого
таза
.Определение костного
возраста
(у детей)

Молекулярная диагностика

Ген 21-ОН гидроксилазы - CYP21A2

- картирован на 6 хромосоме
- состоит из 10 экзонов (кодирующая часть гена)

9 наиболее часто встречаемых мутаций в гене и псевдогене, из них:

- 30% мутаций составляют делеции гена – сольтеряющая форма
- 35% мутация сплайсинга во 2 интроне - сольтеряющая форма
- мутация I172N приводит к вирильной форме
- мутации q318x, кластер миссенс-мутаций в 6 экзоне i235n/v236e/m238k приводит сольтеряющая форма
- мутации p30l, v281l, r453s выявляются при неклассической форме

МОНОГЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

**46,XY дисгенезия гонад
Синдром Свайера**

46,XY полная дисгенезия гонад

- Был впервые описан Gim Swyer в 1955 году
- Кариотип при синдроме Свайера: 46,XY
- Делеция гена SRY на Y хромосоме
- Люди с синдромом Swyer имеют типичные женские наружные половые органы. Матка и маточные трубы, как правило, сформированны правильно, но гонады не работают
- Неразвитые половые желез называют «streaks» - «полосы»
- Высока вероятность озлокачествления «полос» половых желез, в связи с этим рекомендуется удаление

МОНОГЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

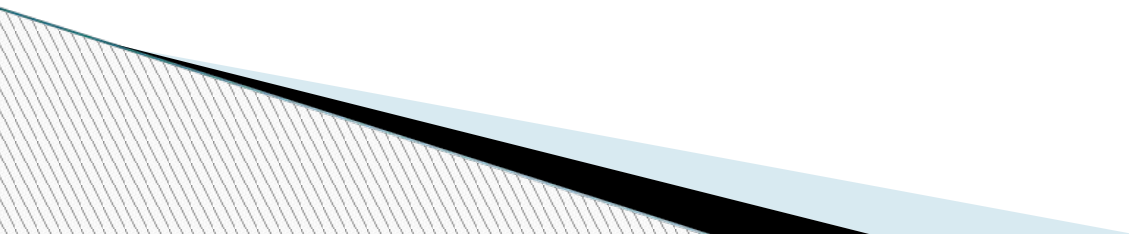
**Синдром
нечувствительности к
андрогенам
Синдром тестикулярной феминизации**



Синдром нечувствительности к андрогенам

- X-сцепленное заболевание
- Кариотип: 46,XY
- Мутация гена рецептора андрогена (AR) на хромосоме Xq12
- Клиника: внешние половые признаки развиты по женскому типу, внутренние - укороченное слепое заканчивающееся влагалище, отсутствие маточных труб, матки и яичников
- Яички располагаются либо в брюшной полости, либо в паховых каналах

Наследственные факторы тромбофилии и фолатного цикла



Гены наследственной тромбофилии

- Мутация фактора 5 Лейден ***F5 (1691G > A)***, вследствие которой в белке происходит замена аминокислоты аргинина на глутамин в положении 506 (***Arg506Gln***), что приводит к увеличению скорости образования тромбина
- Мутация в гене протромбина ***F2 (20210G > A)***, в результате которой происходит смещение равновесия в системе гемостаза в сторону образования тромбина и усиления свертывания крови
- Мутация гена фибриногена ***FGB(-455GA)***, в результате которой выявляется повышение уровня фибриногена, вследствие чего возрастает риск периферического и коронарного тромбоза, риск тромбоэмболических осложнений во время беременности, при родах и в послеродовом периоде
- Мутация в гене ингибитора-активатора плазминогена 1 типа ***PAI1(-675 5G > 4G)*** является причиной снижения фибринолитической активности крови

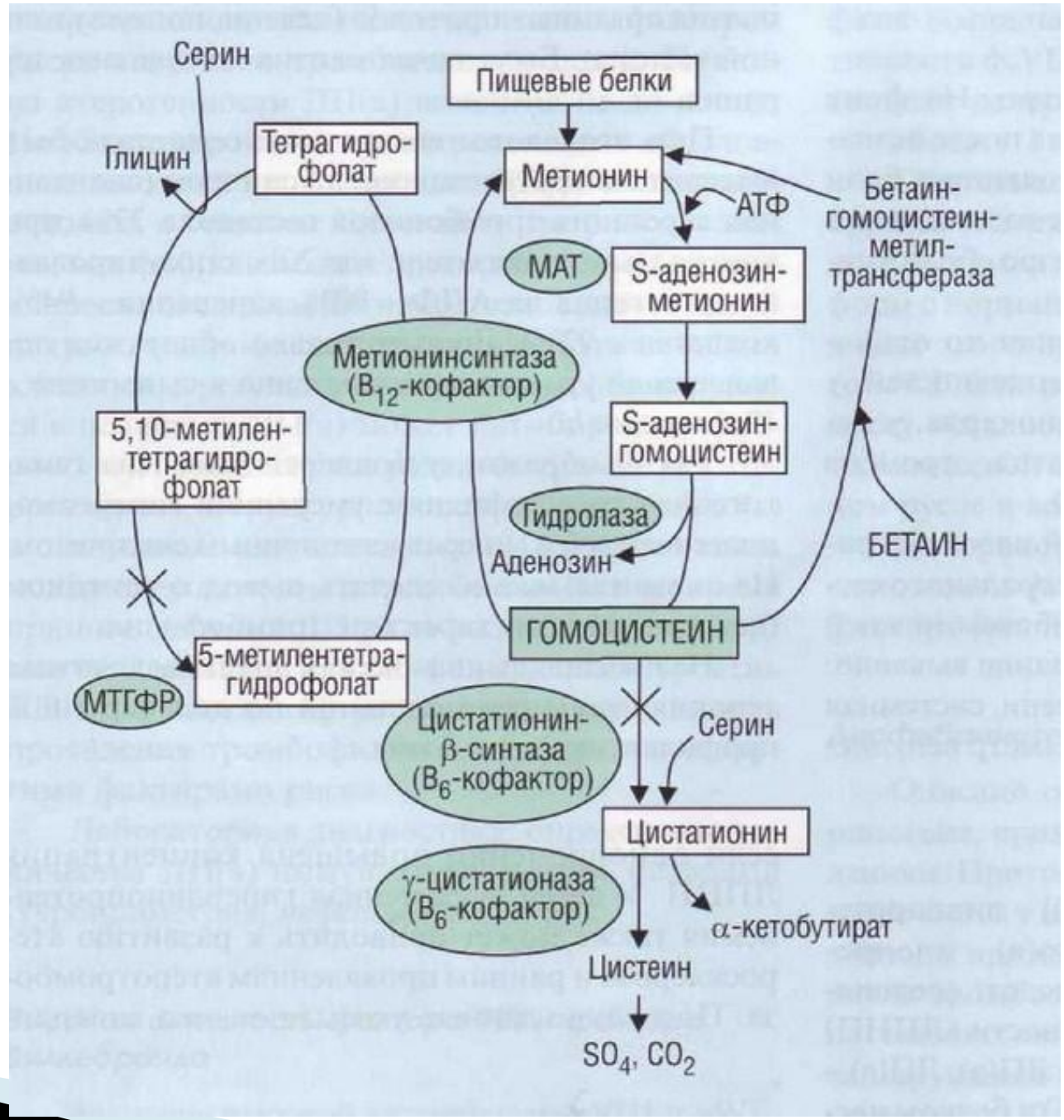
Гены фолатного цикла

- Мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) *C677T* снижает на 50 % энзиматическую активность.
- Мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) *A1298C* показана ассоциация с привычным невынашиванием беременности
- Мутация гена метионинсинтазредуктазы (*MTRR*) *A66G* ассоциирована с ДЗНТ
- Мутация гена метионин-синтазы (*MTR*) *A2756G* ассоциирована с преждевременными родами

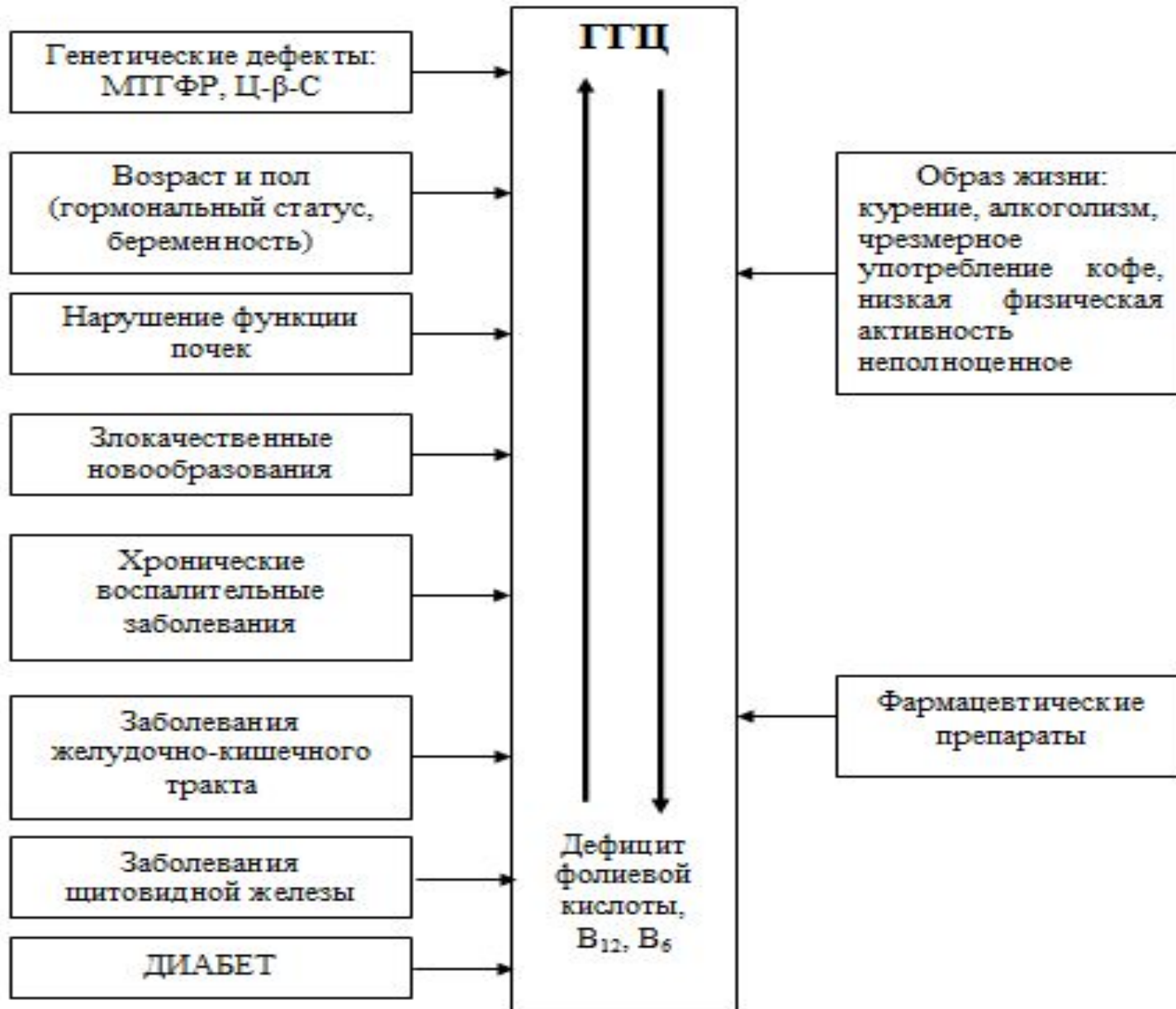
Частота мутации MTHFR C677T в контрольных группах

Северная Америка Канада и США «Hispanic» американцы Афроамериканцы	111%-15% 125% 10-1%
Южная Америка Бразилия	14%
Европа Финляндия Норвегия Великобритания Ирландия Франция Нидерланды Австрия Россия Италия	15% 110% 113% 18% 110% 18% 110% 110-20% 115-23%
Азия Япония	110-12%
Австралия	111%

Метаболизм гомоцистеина



Предрасполагающие факторы развития гипергомоцистеинемии



Причины дефицита ФК

- Генетические (мутации генов MTHFR, MTRR, MTR)
- Гормональные контрацептивы
- Алкоголь
- Злоупотребление крепким чаем, кофе
- Курение

У 80% женщин в возрасте от 18 до 40 лет содержание фолиевой кислоты – на субоптимальном уровне

Более 75% случаев ДНТ можно предотвратить с помощью фолиевой кислоты - по данным многоцентрового исследования, проведенного в 33 клинических центрах Англии.

Под наблюдением находилось 1817 женщин

Генетически обусловленная гипергомоцистеинемия среди изолированных причин ДНТ составляет 12-27,4%

Международные организации:

- March of Dimes CDC-Atlanta-Spina Bifida Association

- Public Health Service, National Academy of Science

Dpto. Salud, Reino Unido

- Junta de Sanidad y Consumo de Espana (2001)

рекомендуют женщинам с неотягощенным по ДНТ анамнезом 400мкг фолиевой кислоты в сочетании с 2 мкг витамина В12

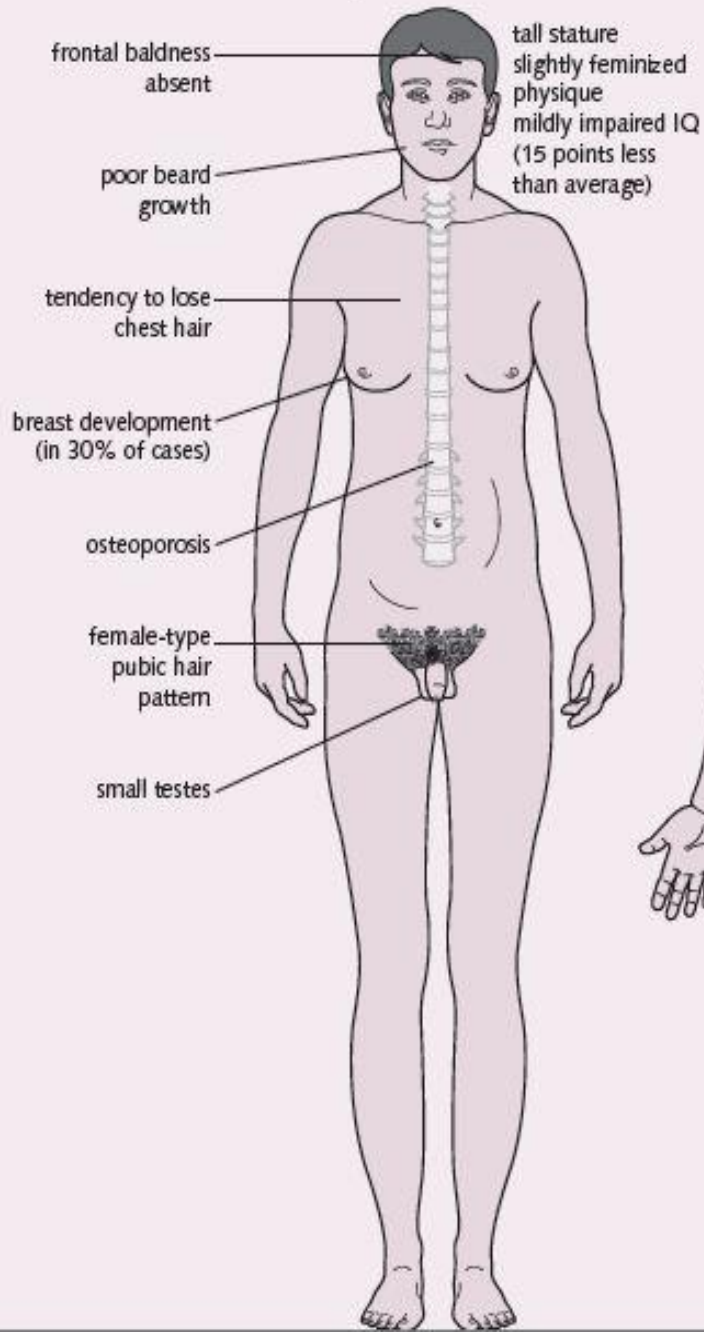


Выводы

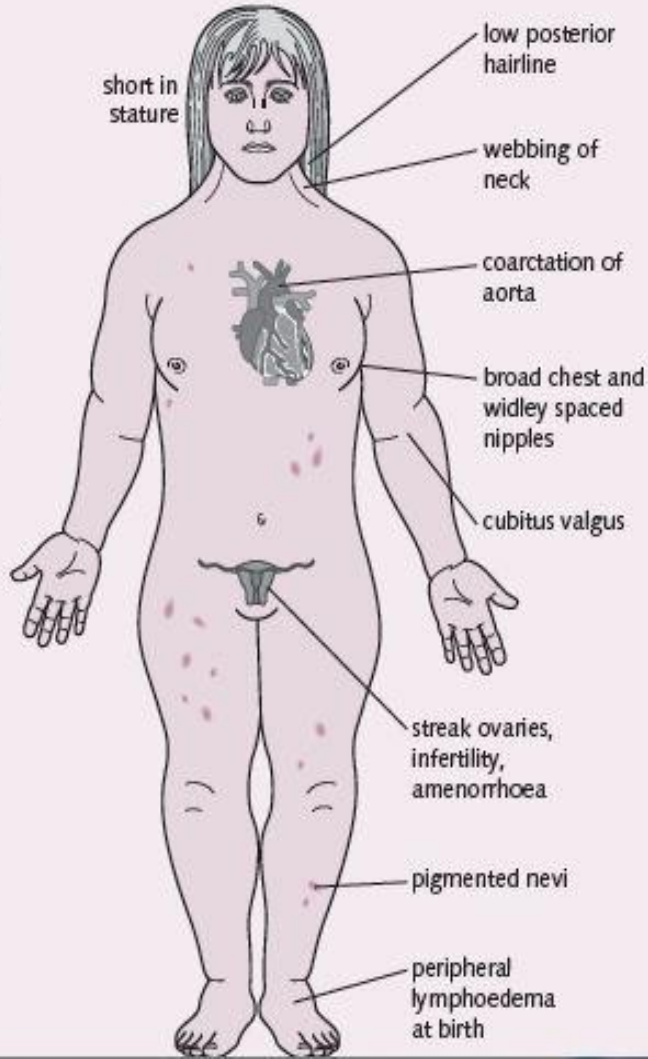
Выводы: консультация генетика обязательна

- У девочек с низким ростом, широкой грудной клеткой и/или НМЦ
- У высоких девочек с НМЦ
- У девочек с аменореей первичной/вторичной
- У мальчиков с гипогонадотропным гипогонадизмом
- У высоких мальчиков с гипергонадотропным гипогонадизмом и/или гинекомастией
- У всех супружеских пар с бесплодием в браке более 2-х лет и/или наличием 2-х и более «неудачных» беременностей в анамнезе

A Klinefelter syndrome

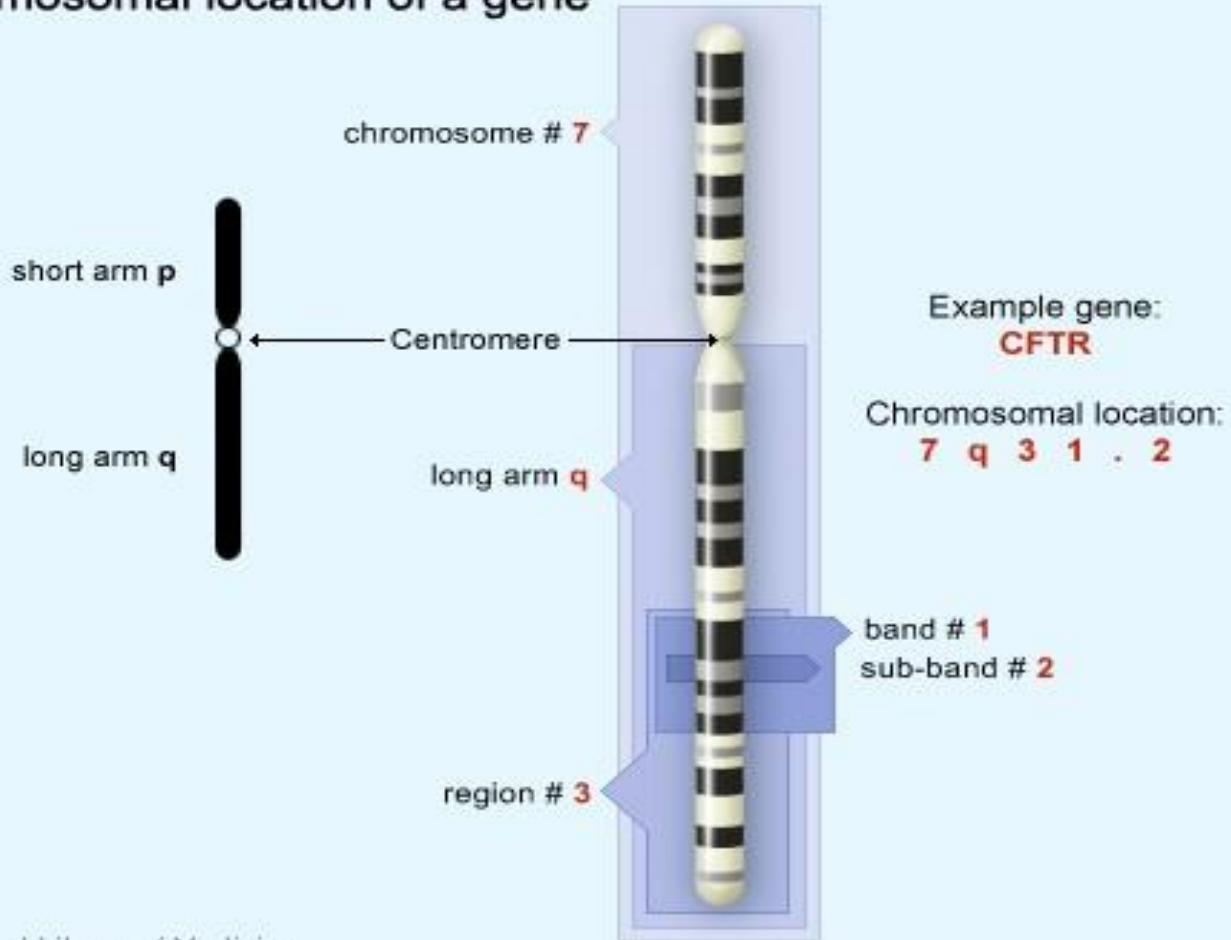


B Turner's syndrome

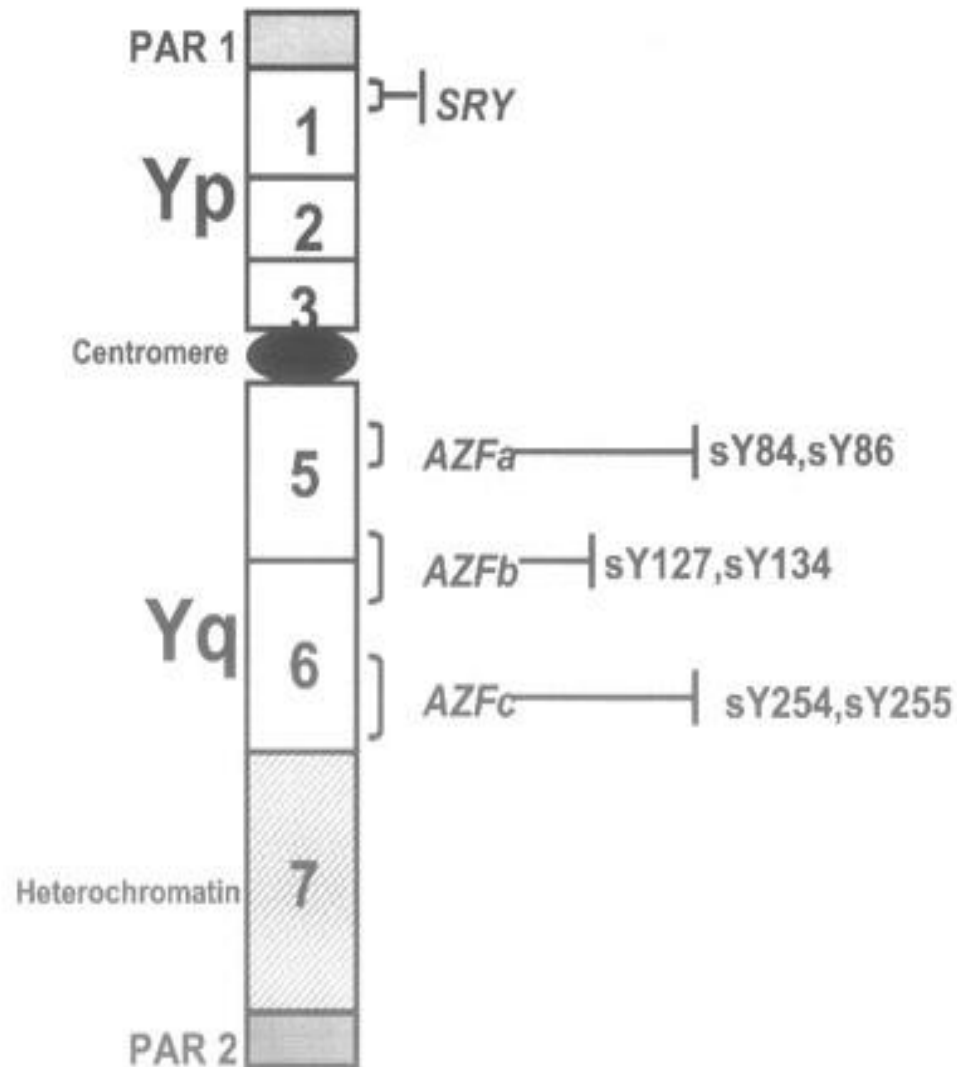


Ген CFTR

Chromosomal location of a gene



AZF-регион Y-хромосомы



ВГКН

Минимальные признаки

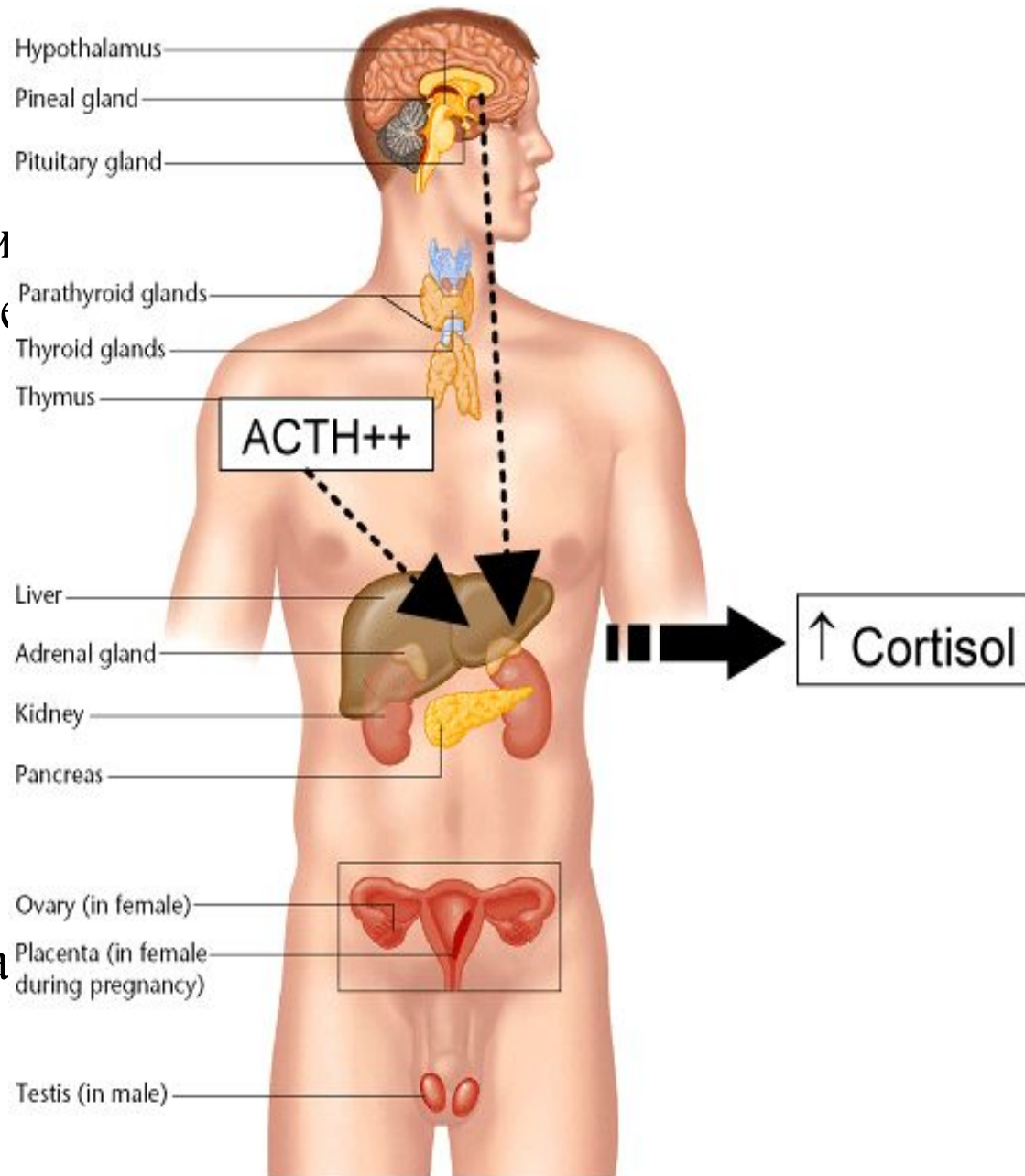
-преждевременное половое
созревание

- ускоренное
соматическое развитие

-повышенная
экскреция гормонов
коры надпочечников

-ранее закрытие зон роста

↓
низкий рост



Гены фолатного цикла

1. MTHFR

- C677T

- A1298C

2. MTR

- A2756G

3. MTRR

- A66G

Гены свертывающей системы крови

1. F5 (Лейденская мутация)

- R506Q

2. PRT

- G20210A

3. PAI-1

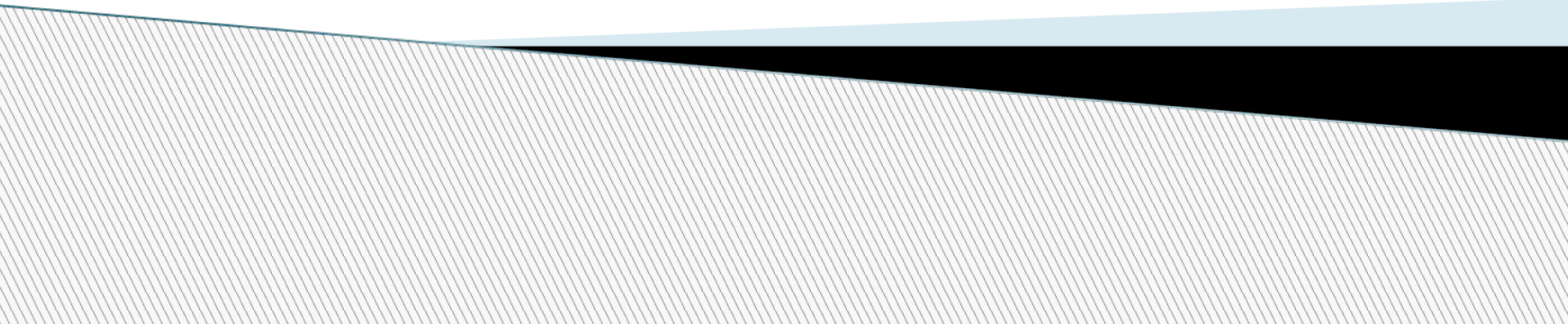
- 4G/5G

4. FGB

- G455A

Клинические примеры

Пример 1



Пример 1

- Семейная пара (29л и 32г) консультирована генетиком в связи с ОАГА
- В браке: I – роды в 2013г девочка здоровая; II – июль 2015г прерывание беременности по выявленной трисомии 21 у плода
- Назначено обследование: наследственные факторы тромбофилии, кариотип
- Результат полиморфизма генов: F5, F2, MTR, FGB – N, MTHFR-C/T, MTHFR-A/G
- Кариотип: 46,XY и 46,XX

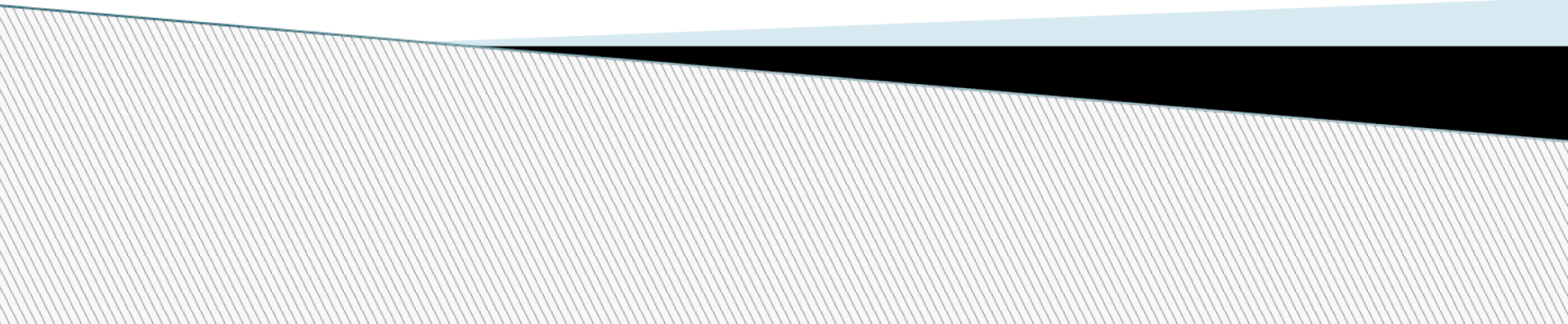
Пример 1

Заключение врача-генетика: ОАГА. Высокий риск гипергомоцистеинемии. Высокий базовый риск трисомии 21 для последующих беременностей – 0,75%.

Рекомендации врача-генетика:

- Контроль гомоцистеина
- Фолиевая кислота не менее 4 мг/сут за 3 мес до наступления беременности
- Консультация врача-генетика при наступлении беременности

Пример 2



Пример 2

- Супружеская пара (28л и 30л) направлена на консультацию врача-генетика в связи с ПНБ
- В браке: I-в декабре 2014г замершая беременность, анэмбриония; II-в мае 2015г замершая беременность 6/7 нед
- Рекомендованы обследования кариотипа обоим супругам и наследственных факторов тромбофилии и фолатного цикла

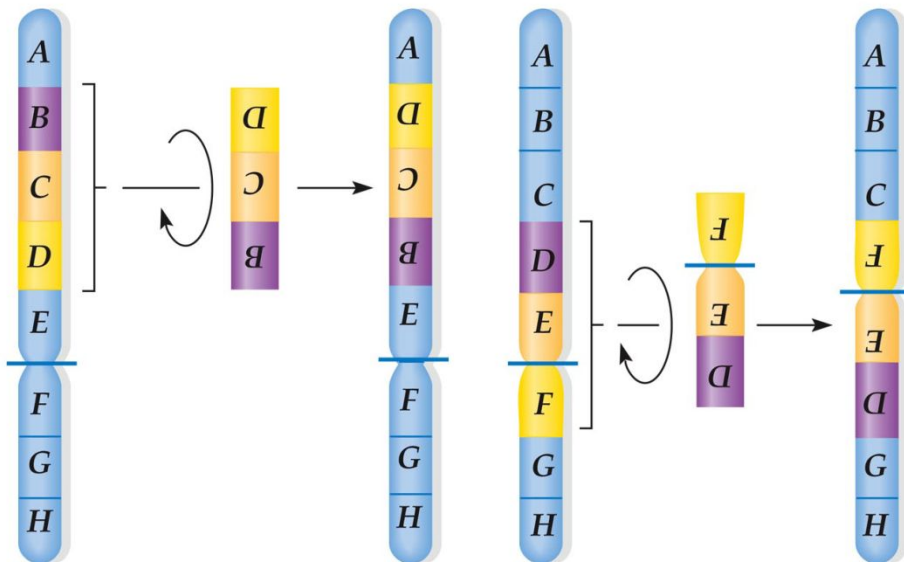
Пример 2

Результаты обследований:

- 46,XY – нормальный мужской кариотип;
- 46,XX,inv(3)(p11.2q12) – перичесентрическая инверсия 3 хромосомы

a) Paracentric inversion
(does not include centromere)

b) Pericentric inversion
(includes centromere)



Пример 2

Полиморфизм генов тромбофилии и фолатного обмена:

- F5 G/A – гетерозигота
- PAI-1 4G/4G – патологическая гомозигота
- MTHFR C/T - гетерозигота
- FGB G/A - гетерозигота
- F2 – норма

Высокий риск тромбофилии и гипергомоцистеинемии

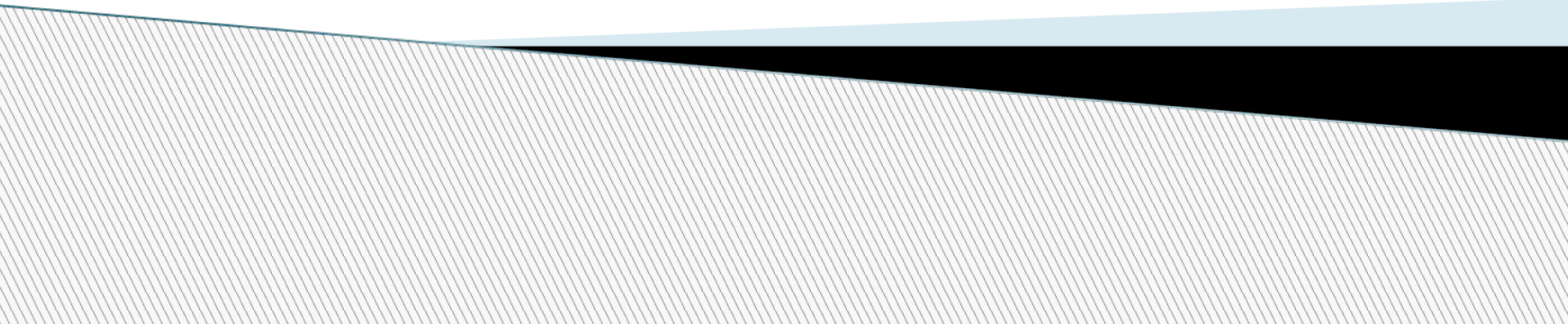
Пример 2

Заключение врача-генетика: ПНБ. Высокий риск тромбофилии и гипергомоцистеинемии. Высокий риск спонтанных абортов и ВПР плода.

Рекомендации врача-генетика:

- Консультация гематолога
- Контроль гомоцистеина
- Консультация генетика при наступлении беременности

Задача



Задача

- На консультацию обратилась женщина, 22 года с НМЦ
- Из анамнеза: *mensis* с 15 лет по 3-7 дней через 30 дн-6 мес. В браке 2 года, беременностей не было.
- При осмотре: рост 170 см, вес 50 кг. Отмечается широкая грудная клетка, длинная «мощная» шея. Половая формула: P2 A2 Ma2 Me2

Обследования???

- ▣ Анализ крови на гормоны

Гормональный уровень: ФСГ повышен, ЛГ повышен, эстрадиол снижен, тестостерон в пределах нормы

- ▣ УЗИ органов малого таза

УЗИ органов малого таза: гипоплазия матки

- ▣ Анализ крови на кариотип

Кариотип: 46,XX[20] /45,X[1] – нельзя исключить мозаичный вариант моносомии X

- ▣ Консультация генетика

Консультация генетика

Обязательное направление на fish-диагностику по половым хромосомам по лимфоцитам крови и буккальному эпителию

□ Результат fish-диагностики:

Проанализировано 1000 клеток лимфоцитов крови: выявлено 686 клеток с двумя сигналами X хромосомы и 314 клеток с одним сигналом X хромосомы. Проанализировано 300 клеток буккального эпителия: выявлено 180 клеток с двумя сигналами X хромосомы, 120 клеток с одним сигналом X хромосомы.

Заключение: Мозаичная форма моносомии X

- Заключение врача-генетика: Мозаичная форма моносомии X.
- Рекомендации: ЭКО с предимплантационной диагностикой

Спасибо за внимание!!!



GENETICS

This is how it works