

Генетическое бесплодие — приговор или нет.

Взгляд с позиций медицины 5П

Д. А. Гусакова^{1,2}, С. Ю. Калинин^{1,3}

¹ Клиника профессора Калининко, Москва

² НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

³ Кафедра эндокринологии ФПК МР Университета РУДН, Москва

В ходе проекта «Геном человека» (англ. *The Human Genome Project, HGP* — международный научно-исследовательский проект, главной целью которого было определить последовательность нуклеотидов, составляющих ДНК), который начался в 1990 г. под руководством Джеймса Уотсона под эгидой Национальной организации здравоохранения США и завершился в 2003 г., было идентифицировано 25 тыс. генов в человеческой ДНК [1]. Но оказалось, что иметь генетическую предрасположенность к тому или иному заболеванию не означает, что заболевание возникнет, и наоборот, отсутствие генетической предрасположенности не гарантирует отсутствие, например, сахарного диабета 2 типа, рака предстательной или молочной железы. Проявление или не проявление активности генов зависит не только от окружающей среды (где мы живем, чем мы дышим, что едим, пьем), но также и от того, как мы думаем (наши мысли, в зависимости от того, позитивные они или негативные, могут управлять нашими генами). Ключом к пониманию влияния внешних факторов на активность генов стали наблюдения за жизнью однояйцевых близнецов. Наблюдения показали, насколько сильными могут быть изменения в генах таких близнецов, ведущих разный образ жизни в разных внешних условиях. По идее, у однояйцевых близнецов болезни должны быть «общими», однако зачастую это не так: алкоголизм, болезнь Альцгеймера, биполярное расстройство, шизофрения, диабет, рак, болезнь Крона и ревматоидный артрит могут проявляться только у одного близнеца в зависимости от различных факторов [2, 3].

СЕКРЕТЫ ЭПИГЕНЕТИКИ: КАК ФАКТОРЫ ОБРАЗА ЖИЗНИ И МЫШЛЕНИЕ ВЛИЯЮТ НА ГЕНЫ

Исследования в области эпигенетики показали, что только 5% генных мутаций, связанных с болезнями, являются полностью детерминированными,

на остальные 95% можно повлиять посредством питания, поведения и прочих факторов внешней среды. Программа здорового образа жизни и позитивного мышления позволяет изменить активность от 4000 до 5000 различных генов, почему вопросы диетологии и психологии становятся крайне актуальными в XXI веке [4].

Эпигенетика находится на начальной стадии развития, но революция уже случилась: *каждый человек способен влиять на свои гены!* Актуальными становятся вопросы питания, психологии, биологически активных добавок (витамин D, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты), сна, воды в общей культуре человека.

У врача больше задач, чем у рядового человека. Врач должен не только лечить и профилактировать болезнь, для чего необходимо постоянно вести образовательно-просветительскую работу, но также уметь предвидеть последствия неустранения тех или иных проявлений общего нездоровья. Кроме того, врач должен подходить индивидуально к лечению каждого пациента с учетом не только пола и конституции, но и психотипа, моральных, этических, религиозных взглядов пациента, а также внушать пациенту уверенность в излечимости заболевания, настраивать на позитивное мышление. В связи с вышеизложенным, а также учитывая революционные открытия XX–XXI веков, с которыми невозможно не считаться, мы разработали **новую модель медицины XXI века — медицину 5П, которую активно применяем на практике** [12].

1. Персонализированная

Мы все очень разные, у нас разный стартовый и пиковый уровень гормонов — основных регуляторов обменных и иммунных процессов в организме, поэтому подбор дозы любых препаратов должен быть строго индивидуальным.

2. Предиктивная

Геном расшифрован, и на основании генетических исследований можно и нужно знать, какие заболевания могут возникнуть. С другой стороны, на основании знаний о влиянии гормонально-метаболических нарушений на обмен веществ, а также на иммунную систему можно и нужно предвидеть развитие болезней даже у пациентов без генетической предрасположенности.

3. Профилактическая

Профилактика заболеваний с генетическим риском должна начинаться до появления первых клинических симптомов. Желательно начать профилактические мероприятия с внутриутробного периода развития человека, в первую очередь с поддержания нормального уровня витаминов и микроэлементов. **Внутриутробный дефицит витамина D, железа, йода, магния, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот отмечается практически у всех.**

4. Пациент-ориентированная

Учитывая большое влияние факторов окружающей среды, в том числе питания, воды, приема лекарств и так далее, пациент должен быть активным соучастником процесса и должен разбираться не только в качественно-количественном составе еды (белки жиры, углеводы), качестве воды, но в точных дозах витаминов, микроэлементов, а также ориентироваться в гормональной терапии (при наличии дефицита гормонов и необходимости такой терапии), так как дефицит гормонов вносит весомый вклад в развитие целого ряда заболеваний.

5. Позитивная

В медицине широко известен эффект плацебо — целебный эффект, который связан с верой пациента в то, что он принимает не «пустышку», а настоящее лекарство. Эффект плацебо — прекрасный пример того, как то, что мы говорим людям, влияет на их восприятие. Менее известен эффект ноцебо, когда средство, не обладающее реальным фармакологическим действием, вызывает отрицательную реакцию у пациента. Эффект ноцебо имеет гормональную природу. Негативные мысли ведут к выработке холицистокинина, а также к выработке гормонов стресса — кортизола и адреналина, которые вызывают снижение секреции половых гормонов — тестостерона, эстрогенов, прогестерона — основных эндогенных антиоксидантов, дефицит которых не только запускает процессы старения, но и ведет к развитию онкологических заболеваний через метилирование ДНК в том числе. Таким образом, можно сказать, что слово является важным регулятором или дизрегулятором эндокринной системы.

МОДЕЛЬ МЕДИЦИНЫ 5П В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Используя модель медицины 5П, мы успешно лечим и вылечиваем такие заболевания и состояния, которые раньше считались неизлечимыми. Это касается в том числе генетической формы мужского бесплодия, обусловленного хромосомными аномалиями, в частности синдромом Клайнфельтера, который является проявлением одной из наиболее распространенных хромосомных анеуплоидий.

При синдроме Клайнфельтера в мужском кариотипе имеется дополнительная X-хромосома (80%), X-хромосомная полисомия или мозаичные формы (20%) [5]. В настоящее время этот синдром является одной из наиболее частых генетических причин мужского бесплодия, встречается у 4% бесплодных мужчин и у 11% мужчин с азооспермией (отсутствием сперматозоидов в эякуляте) [6]. Нередко проблема бесплодия у таких пациентов остается скрытой годами и проявляется только тогда, когда у пары возникает твердое желание иметь ребенка. Как бы удивительно это ни звучало, но у большинства пациентов с синдромом Клайнфельтера этот генетический синдром остается нераспознанным на протяжении всей жизни [7].

Клинические проявления синдрома очень вариативны, и многое зависит от эпигенетических факторов, о которых мы писали в первом разделе нашей статьи. Отличительной особенностью этого синдрома является также тот факт, что клинически он, как правило, проявляет себя только после полового созревания и поэтому диагностируется относительно поздно. До пубертата такие мальчики могут никак не отличаться от сверстников. После полового созревания основные жалобы пациентов с синдромом Клайнфельтера связаны с клиническими проявлениями первичного (гипергонадотропного) гипогонадизма и бесплодием. Патогномичных клинических признаков заболевания практически нет. Считается, что типичным проявлением синдрома Клайнфельтера является наличие маленьких плотных яичек. Данный признак практически не встречается при других формах гипогонадизма, однако отмечается далеко не у всех пациентов с данным синдромом [5]. Степень вирилизации больных резко варьирует, но в большинстве случаев отмечается оволосение лобка по женскому типу, а также недостаточный рост волос на лице и теле, однако многими врачами общей практики или терапевтами (которых пациенты посещают чаще всего с целью прохождения медицинских комиссий и диспансеризации) эти клинические признаки не всегда расцениваются как проявления гипогонадизма, требующие обязательного

дополнительного лабораторного обследования, или игнорируются вовсе. Нацеленность врачей общей практики и узких специалистов на выявление данного синдрома представляется принципиально необходимым подходом для реализации профилактической стратегии в отношении данного заболевания, так как синдром Клайнфельтера является одной из наиболее распространенных врожденных патологий (распространенность составляет 1 на 500 новорожденных мальчиков), более распространенной, чем врожденный гипотиреоз, аденогенитальный синдром, фенилкетонурия, галактоземия, муковисцидоз, для которых сейчас в Российской Федерации существуют обязательные скрининговые программы [5, 8]. Раннее выявление заболевания, а значит, раннее начало применения гормональной терапии позволяет избежать или значительно уменьшить проявления гипогонадизма, к которым относят нарушение половой функции, гинекомастию, ожирение, снижение мышечной массы и силы, остеопороз, вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства. Начинать терапию половыми гормонами следует сразу после установления диагноза [5].

Ранее пациентов с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера (47, XXY) считали абсолютно бесплодными. При морфологическом исследовании тестикулярной ткани у них определяются обширные поля клеток Лейдига, гиалинизированные, а в некоторых случаях склерозированные извитые семенные канальцы. Понимание патофизиологии синдрома Клайнфельтера в сочетании с последними достижениями в области репродуктивной медицины значительно изменило перспективы пациентов относительно возможности иметь биологических детей [9]. В связи с внедрением новых методов экстракорпорального оплодотворения, в частности ИКСИ (ICSI — intracytoplasmic sperm injection) и TESE (testicular sperm extraction), и появлением данных о возможности присутствия зародышевых клеток в яичках больных с синдромом Клайнфельтера в исследованиях конца XX века, появились перспективы применения методов искусственного оплодотворения с забором генетического материала непосредственно из яичка. Полученные таким образом сперматозоиды используются для оплодотворения яйцеклеток, что приводит к получению потомства. В 1998 г. G. Palermo и соавт. впервые сообщили о нескольких случаях успешного лечения, а за последние 20 лет уже зарегистрированы около 200 детей с нормальным кариотипом, рожденных от мужчин с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программе ЭКО-ИКСИ-микро-TESE [10, 11].

Эффективность извлечения сперматозоидов из яичка (SRR — sperm retrieval rate), а также вероят-

ность рождения живых здоровых детей (LBR — life birth rate) у пациентов с синдромом Клайнфельтера не зависели от возраста пациентов, объема яичек, уровня ЛГ или тестостерона в сыворотке крови, согласно данным последнего метаанализа [11]. Однако некоторые исследователи предполагают, что лучшие прогностические факторы в отношении получения сперматозоидов и большие шансы на благоприятный исход лечения бесплодия имеют мужчины с уровнем общего тестостерона более 8,7 нмоль/л, нормальным ИМТ (отсутствием ожирения), отсутствием гинекомастии и отвечающие на предоперационную гормональную терапию [9]. Такое предположение вполне объективно, так как клинические признаки гипогонадизма, к которым относится и ожирение, и гинекомастия, являются соматическими признаками нездоровья и будут оказывать непосредственное влияние на исход лечения бесплодия у данной категории пациентов.

Удивительно, но, несмотря на достаточное количество работ, посвященных репродуктивному здоровью пациентов с синдромом Клайнфельтера, в России был описан только один случай рождения здорового ребенка у пациента с немозаичным кариотипом (47, XXY) в 2012 г. под нашим соавторством [7]. В декабре 2017 г. была получена еще одна беременность в цикле ЭКО-ИКСИ, и в августе 2018 г. на 36–37-й неделе беременности родился зрелый здоровый мальчик (кариотип 46, XY) у супруги еще одного пациента нашей клиники, который наблюдался с синдромом Клайнфельтера с 2007 г. и с 2015 г. получал преградившую подготовку по поводу планирования беременности в паре.

Почему же успех дважды сопутствовал нам в лечение тяжелой формы мужского бесплодия?

Конечно же, реализация программы ЭКО-ИКСИ, а также проведение преимплантационной генетической диагностики (ПГД) для исключения рождения ребенка с анеупloidией по половым хромосомам, которая проводилась в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) совместно с репродуктологом и эмбриологом. Наша задача заключалась в подготовке пациента к забору материала (сперматозоидов) для использования в цикле ВРТ.

Как правило, подготовка мужчин к процедурам забора материала для ЭКО-ИКСИ при тяжелых формах мужского бесплодия (необструктивная азооспермия, хромосомные и генные аномалии) сводится к нулю. Урологами-андрологами, занимающимися лечением мужского бесплодия в рамках ВРТ, организм мужчины не воспринимается как единое целое. Очень часто специалисты «лечат спермограмму», а не самого пациента. А там, где спермограммы нет (азо-

оспермия), таких пациентов без подготовки берут на процедуру TESE и, как правило, видят неудовлетворительный результат или — даже при получении сперматозоидов — недостаточную фертилизацию и низкое качество полученных эмбрионов, непригодных для трансплантации в матку.

Пациентам с синдромом Клайнфельтера, как правило, не проводят стимулирующую терапию вследствие повышения уровня гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), не оценивают уровень витамина D и других витаминов и микроэлементов, антиоксидантный статус, состояние липидного и углеводного обмена, не уделяют достаточного внимания питанию и употреблению жидкости, не проводят столь необходимой для этих пациентов психологической поддержки с установкой «на успех». Как правило, единственное, что выполняют с целью подготовки к экстракции сперматозоидов, так это отменяют препарат тестостерона, если пациент получал его ранее.

В нашем случае успех в реализации программы ЭКО-ИКСИ и преодоление тяжелой формы мужского бесплодия у пациента с синдромом Клайнфельтера во многом зависел от реализации модели **медицины 5П** [12].

1. **Персонализированный** подход к пациентам данной категории касается, в первую очередь, подбора гормональной терапии. В качестве прегравидарной подготовки иногда мы рекомендуем пациентам с синдромом Клайнфельтера, наряду с отменой инъекционных форм препаратов тестостерона, назначение стимулирующей терапии препаратами хорионического гонадотропина и местное накожное применение трансдермального препарата тестостерона (Андрогель) в индивидуально подобранных дозах.

2. **Предиктивный** подход к лечению бесплодия основан на знании кариотипа. Включение синдрома Клайнфельтера в скрининг заболеваний обязательного генетического обследования новорожденных (наряду с врожденным гипотиреозом, адреногенитальным синдромом, фенилкетонурией, муковисцидозом) повысит его выявляемость и улучшит прогнозы реабилитации как соматического, так и репродуктивного здоровья мальчиков. Приведенный клинический случай, возможно, позволит разрушить врачебный стереотип о «бесполезности» работы с этой когортой пациентов для преодоления бесплодия. Лечение пациентов с синдромом Клайнфельтера, планирующих реализацию репродуктивной функции, необходимо осуществлять в специализированных клиниках, имеющих возможность выполнения сложных программ ВРТ, микро-TESE, биопсию эмбрионов, ПГД.

3. Реализация **профилактического** подхода к лечению мужчин с тяжелыми формами бесплодия

должна быть нацелена на своевременную коррекцию дефицита витамина D, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, недостаточность которых отмечается практически у 100% жителей средней полосы России, а также некоторых витаминов и микроэлементов (магния, цинка, йода, железа и др.). Дозы препаратов должны подбираться индивидуально в зависимости от потребности каждого пациента. Своевременная коррекция гипогонадизма и его клинических проявлений, таких как ожирение, гинекомастия, дефицит мышечной массы, также будет благоприятно сказываться на дальнейшем исходе лечения бесплодия у этих пациентов.

4. Наши пациенты всегда являются активными соучастниками процесса лечения, понимающими всю важность назначенной терапии, а также неукоснительно следуют рекомендациям по питанию и изменению образа жизни. **Пациент-ориентированность** — четвертый не менее важный компонент **медицины 5П**.

5. Психологическая поддержка и установка «на успех» в достижении желанной беременности в паре не менее важна, чем назначение препаратов и правильное рациональное питание. В этом заключается реализация пятого **П** — **позитивной** медицины в лечении тяжелой формы мужского бесплодия у пациентов с синдромом Клайнфельтера.

Литература

- Collins F.S. et al. New goals for the US human genome project: 1998–2003 // *Science* 1998; 282 (5389): 682–689.
- Xiang Z. et al. The epigenetic mechanism for discordance of autoimmunity in monozygotic twins // *Journal of Autoimmunity* 2017; 83: 43–50.
- Nordstrom P. et al. Risks of myocardial infarction, death, and diabetes in identical twin pairs with different body mass indexes // *JAMA internal medicine* 2016; 176 (10): 1522–1529.
- Schwab T.L., Hogenson T.L. Effect of epigenetic differences in identical twins // *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics* 2017: 1–18.
- Калинин С. Ю., Мельниченко Г. А., Гусакова Д. А. Синдром Клайнфельтера. — М.: Практическая медицина, 2007. — 80 с.
- Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, et al. Cytogenetics of infertile men // *Hum Reprod* 1996; 11 (suppl 4): 1–26.
- Мсхала Г. Ж., Захарова Е. Е., Потапов М. Е., Михайловская Г. В., Гусакова Д. А., Ефремов Е. А., Залетова В. В. Рождение здорового ребенка у пациента с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера после ЭКО-ИКСИ с применением преимплантационной генетической диагностики (описание случая) // *Проблемы репродукции* 2012; 18 (1): 53–55.
- Forti G, Corona G, Vignozzi L, Krausz C, Maggi M. Klinefelter's syndrome: a clinical and therapeutical update // *Sexual Development*. 2010; 4 (4–5): 249–258. <https://doi.org/10.1159/000316604>.
- Витязева И. И. и др. Собственные результаты лечения пациентов с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программе ЭКО-ИКСИ-микро-TESE // *Проблемы репродукции* 2017; 23 (5): 65–72.
- Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, Veeck LL, Zaninovic N, Menendez S, Rosenwaks ZN. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome // *Engl J Med*. 1998; 338 (9): 588–590.
- Corona G et al. On behalf of the Klinefelter ItaliaN Group (KING). Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Human Reproduction Update*. 2017; 23 (3): 265–275.
- Калинин С. Ю. Болезни цивилизации XXI века: во всем ли виноваты только гены? Новая модель медицины: медицина 5П — медицина эффективной профилактики и терапии // *Вопросы диетологии* 2017; 7 (1): 5–9.