

Медико-генетичне консультування

Питання теми:

1. Медико-генетичні аспекти сім'ї.
2. Медико-генетичне консультування.
 - Мета та завдання МГК;
 - *Визначення ступеня генетичного ризику;*
 - *Оцінка тяжкості медичних та соціальних наслідків даної аномалії.*
 - *Перспектива застосування та ефективність методів пренатальної діагностики.*
3. Пренатальна діагностика спадкової патології.
4. Скринінг-програми новонароджених для виявлення спадкових порушень обміну речовин.
5. Перспективи генотерапії.

Профілактика спадкових захворювань

Профілактика спадкових хвороб



Профілактика спадкових захворювань

Первинна профілактика

Передбачає попередження зачаття хворої дитини, яке забезпечують плануванням народження дітей та поліпшенням життєвого середовища людини



Вторинна профілактика

Здійснюють шляхом припинення вагітності в разі високої вірогідності захворювання плоду



Третинна профілактика

Корекція вияву аномальних генів, особливо успішна в разі хвороб зі спадковою схильністю

Профілактика спадкових захворювань

Під *первинною профілактикою* розуміють такі заходи, які повинні запобігти зачаттю та народженню хворої дитини. Основні напрямки:

1. Охорона довкілля дозволить зменшити кількість спонтанних та індукованих мутацій (радіаційної, хімічної та біологічної природи).
2. Здоровий спосіб життя, зокрема не вживання алкоголю, зменшить кількість генеративних мутацій що призводять до неповноцінності гамет.
3. Поширення медико-генетичних знань серед лікарів та населення дозволить вчасно діагностувати та направляти хворих у медико-генетичні консультації.
4. Заборона родинних шлюбів. В таких сім'ях частіше народжуються діти із рецесивними генними захворюваннями, оскільки більшість генів у нащадків переходить у гомозиготний стан.
5. Народжувати дітей у віці до 35 років рекомендується у зв'язку із збільшенням ризику ймовірності народження хворої дитини у жінок з хромосомними захворюваннями, у чоловіків з деякими генними хворобами (ахондроплазія, синдром Марфана).

Медико-генетичне консультування (МГК)

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНЕ КОНСУЛЬТУВАННЯ - це галузь профілактичної медицини, що має на меті зниження кількості генетично обумовлених хвороб і вроджених патологій розвитку

Етапи складання генетичного прогнозу:

- визначення ступеня генетичного ризику;
- оцінка важливості наслідків прогнозованої аномалії;
- оцінка перспектив використання методів пренатальної діагностики.

Медико-генетичне консультування (МГК)

- Розвиток МГК як самостійної медичної галузі пов'язують з ім'ям **Шелдона Кларка Ріда** – американського біолога та генетика, який в 1947 р. першим застосував термін **генетичне консультування** і сформулював його основні задачі.
- В 1929 р. російський лікар-генетик **С. М. Давиденков** організував першу в світі медико-генетичну консультацію, сформулював основні положення методики консультування родин зі спадковими захворюваннями нервової системи (1934).

Основні завдання МГК:

- встановлення точного діагнозу спадкового захворювання;
- визначення типу спадкового захворювання в даній сім'ї;
- розрахунок ризику повторення хвороби в сім'ї;
- визначення найбільш ефективного способу профілактики;
- пояснення що звернулося сенсу зібраної і проаналізованої інформації, медико-генетичного прогнозу і методів профілактики.

Структура системи МГК:

- **Міжрайонні медико-генетичні кабінети (ММГК)**
- **Обласні медико-генетичні кабінети (ОМГК)**
- **Міжобласні медико-генетичні центри (ММГЦ)**
- **Український науковий центр медичної генетики**
- **клінічних НДІ МОЗ України і АН України**
- **медуніверситети**
- **інститути удосконалення лікарів.**

Міжобласні медико-генетичні центри (ММГЦ):

- Надають спеціалізовану допомогу населенню цілого регіону в діагностиці, профілактиці і лікуванні хворих із спадковими і природженими захворюваннями.
- Окрім генетиків-педіатрів і акушерів-гінекологів, в штат ММГЦ входять і інші фахівці, що пройшли спеціальну підготовку по медичній генетиці (ендокринолог, невропатолог).
- ММГЦ організує пренатальну діагностику в регіоні, масовий скринінг спадкових захворювань.
- Є спеціалізовані центри діагностики і лікування для найбільш поширених спадкових захворювань (фенілкетонурії, муковісцидозу, гемофілії, м'язової дистрофії).

Види діагностики ММГЦ :

- **цитогенетична і біохімічна лабораторії,**
- **УЗО,**
- **лабораторія ДНК-діагностики.**

ММГЦ має широкі можливості всестороннього обстеження хворого і встановлення діагнозу, вибір тактики лікувальних і профілактичних заходів.

Етапи МГ консультування:

- **I етап:** проводиться вивчення анамнезу хвороби, складання родоводу і **уточнення клінічного діагнозу.**
- **II етап:** консультування лікар-генетик може прогнозувати вірогідність народження хворої дитини на основі встановлення типу успадкування патології в даній сім'ї.
- **III етап:** генетичного консультування робиться офіційний висновок з рекомендаціями, в т.ч. про ступінь ризику для потомства.
- **IV етап:** лікар-генетик **рекомендує необхідні заходи** (через 3-6 місяців після встановлення діагнозу).
- Висновки лікаря-генетика повинні бути об'єктивними, оскільки необґрунтовані рекомендації можуть обернутися важкою психологічною травмою після народження хворої дитини.

Складання генетичного прогнозу включає три етапи:

Визначення ступеня генетичного ризику.

- Генетичний ризик — специфічна ймовірність (від 0 до 1,0) появи певної аномалії у пробанда або його родичів.
- Генетичний ризик може бути: *загальнопопуляційним (3–5%) та специфічним (0–100%).*

Ступені специфічного ризику:

1. дуже низький – до 3% (0–3%);
2. низький (3–5%);
3. підвищений (до 10%);
4. середній (до 20%);
5. високий (більше 20%).

Емпіричний ризик

при деяких мультифакторних захворюваннях

Захворювання	Ризик для сибсів (в окремих випадках для потомства)
Клишоногість	2%
Косоокість	15%
Дитячий церебральний параліч	2-3%
Епілепсія	3-12%
Шизофренія	
Якщо хворий один з батьків	10%
Якщо хворі обидва батьки	40%
Алергічні захворювання	
Дерматит, атипії	16%
Бронхіальна астма	8-9%

Популяційний ризик для трисомій 13, 18, 21 залежно від віку матері

Вік матері	Ризик
До 19 років	0,08
20-24 роки	0,06
25-29 років	0,1
30-34 роки	0,2
35-39 років	0,54
40-44 роки	1,6
45 років і старше	4,2

Фактори генетичного ризику:

- тип успадкування ознаки,
- спорідненість особин у шлюбі
- наявність у батьків транслокацій.

Оцінка тяжкості медичних та соціальних наслідків даної аномалії

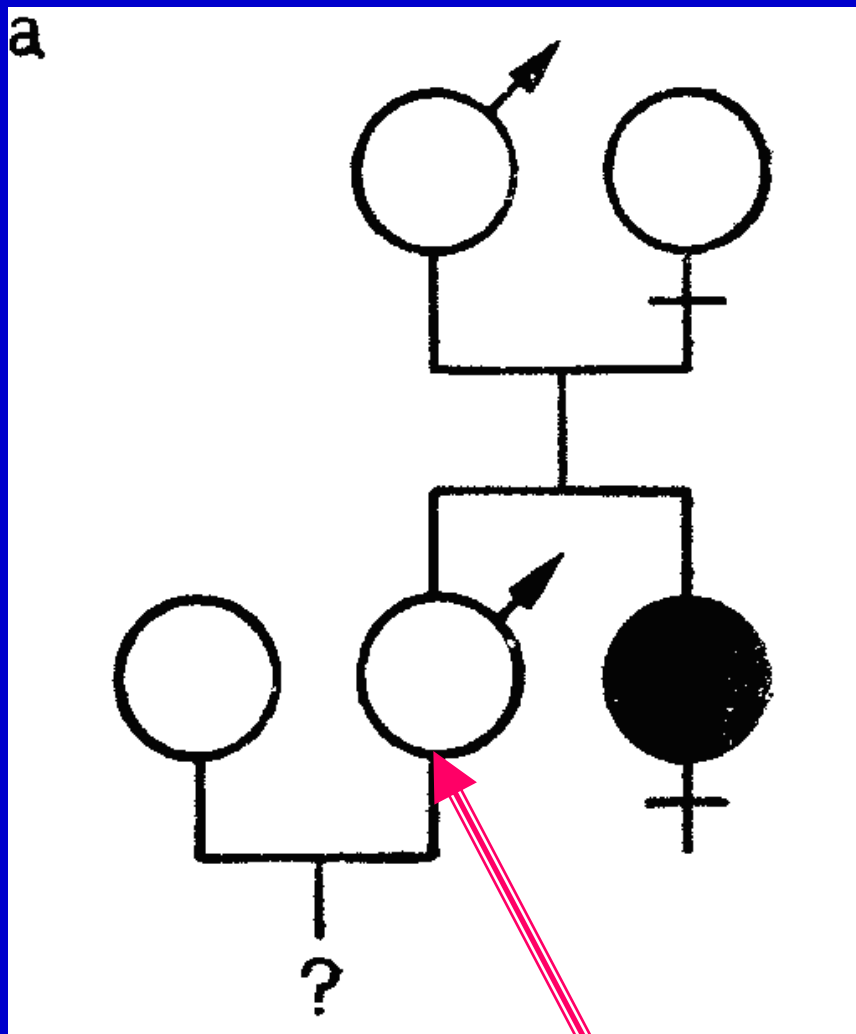
Ступінь генетичного ризику іноді не співпадає зі ступенем патології.

- Наприклад, А–Д полідактилія передається із імовірністю 50%, але можлива корегуюча операція, після якої хворий може вести нормальний спосіб життя.**
- Ризик менінгомієлоцеле для сибсів становить 3–4%, але наслідки хірургічної операції не завжди позитивні, часто після операцій можливий парапарез нижніх кінцівок, розумова відсталість. Ступінь медичних та соціальних наслідків у другому випадку тяжка.**

Перспектива застосування та ефективність методів пренатальної діагностики

- Застосування методів пренатальної діагностики дозволяє планувати дітонародження в родинях високого ризику, попередити народження дітей з природженою патологією.
- Зміст роботи генетичної консультації визначається її кінцевою метою, тобто встановленням ступеня генетичного ризику в обстежуваній родині, і роз'ясненням у доступній формі змісту медико-генетичного висновку тим, хто звернувся.

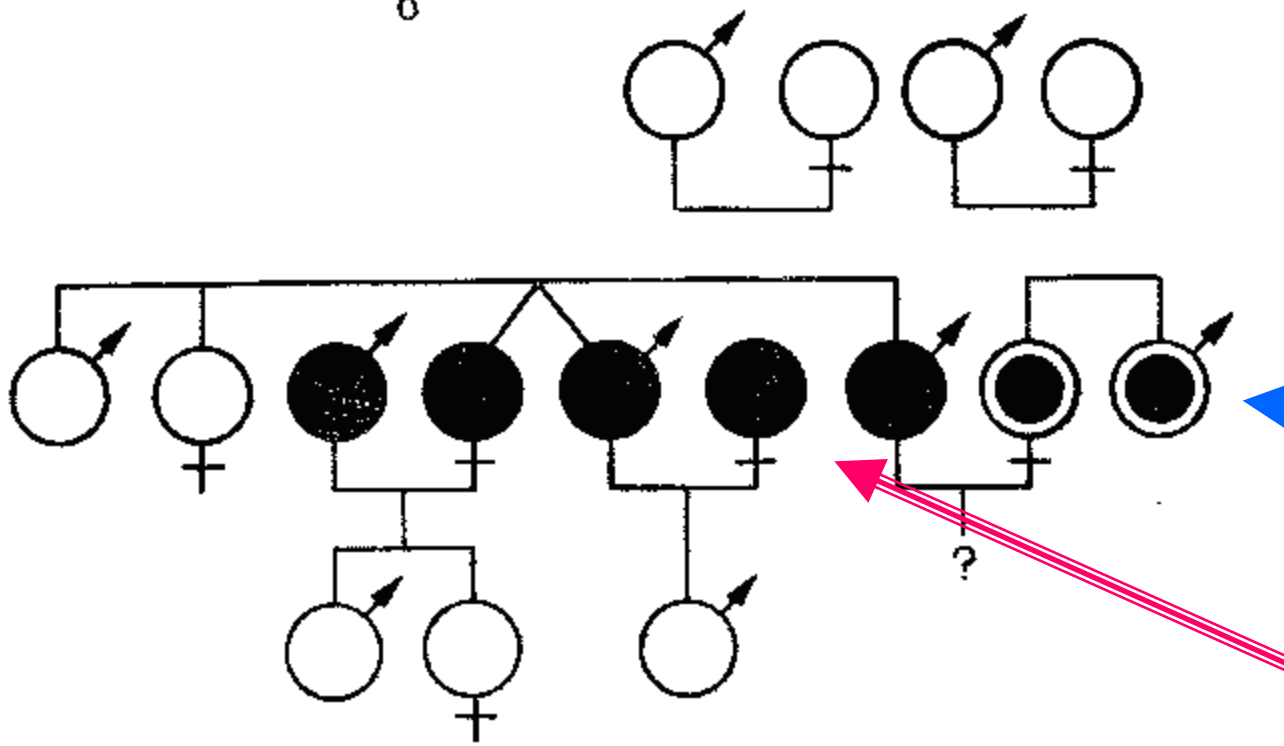
Приклади родоводів із ризиком 0%



- для дітей здорового сибса хондродистрофіка або пробанда, ураженого іншою аутосомною аномалією, яка успадковується за домінантним типом

А-Д

6



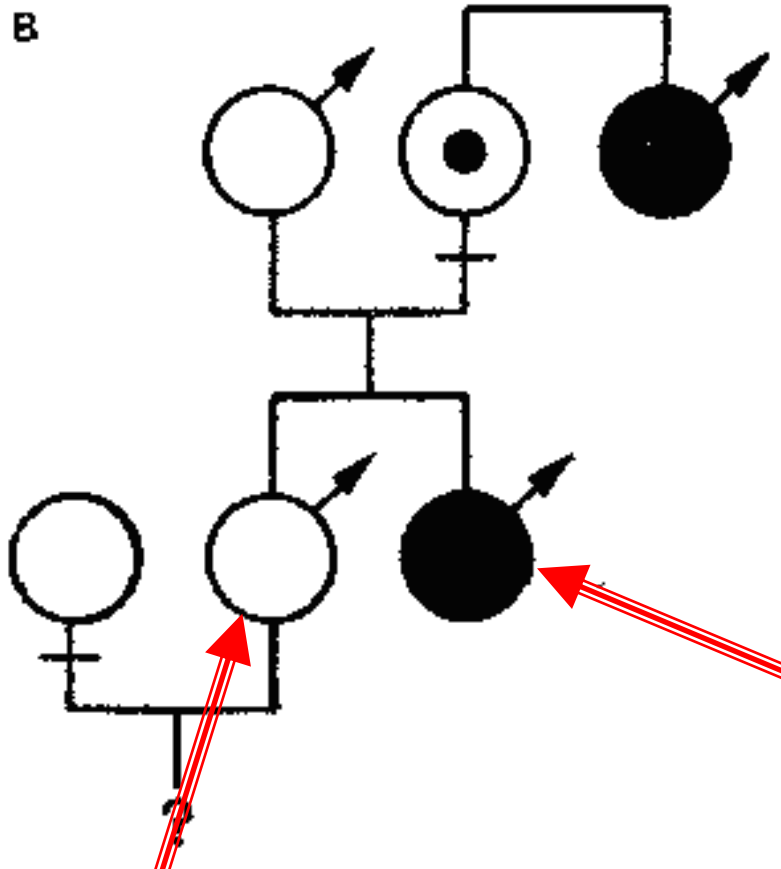
Гетерогенність

Синдром
Ушера

А-Р

для нащадка батьків, уражених аутосомними гетероалельними аномаліями, які успадковуються за рецесивним типом, де в родині чоловіка проявилася А-Р глухонімота, а в родині дружини – глухонімота, зчеплена з пігментною ретинопатією (синдром Ушера).

B



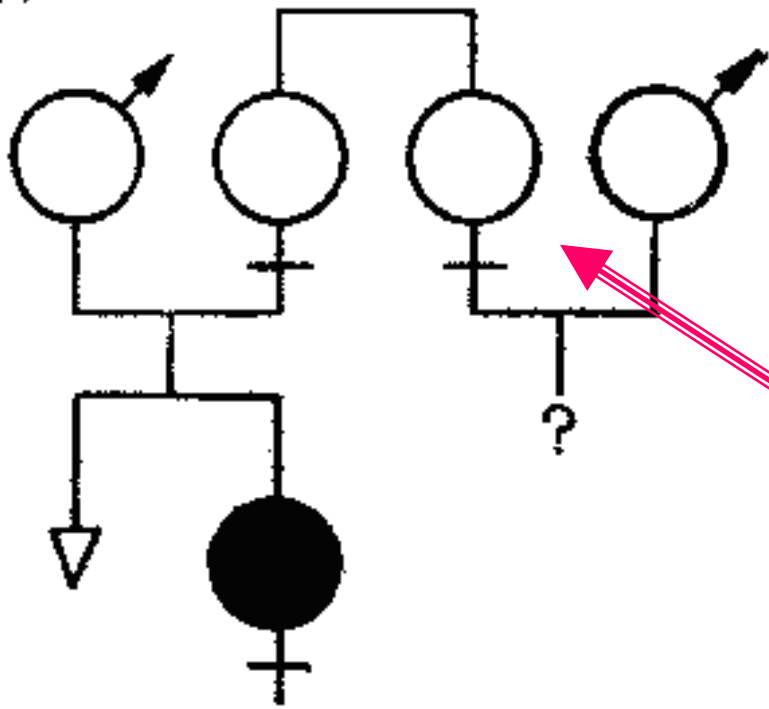
X-P

X^aY

X^aY

для дітей здорового брата гемофіліка
або хворого іншою X-зчепленою
рецесивною аномалією

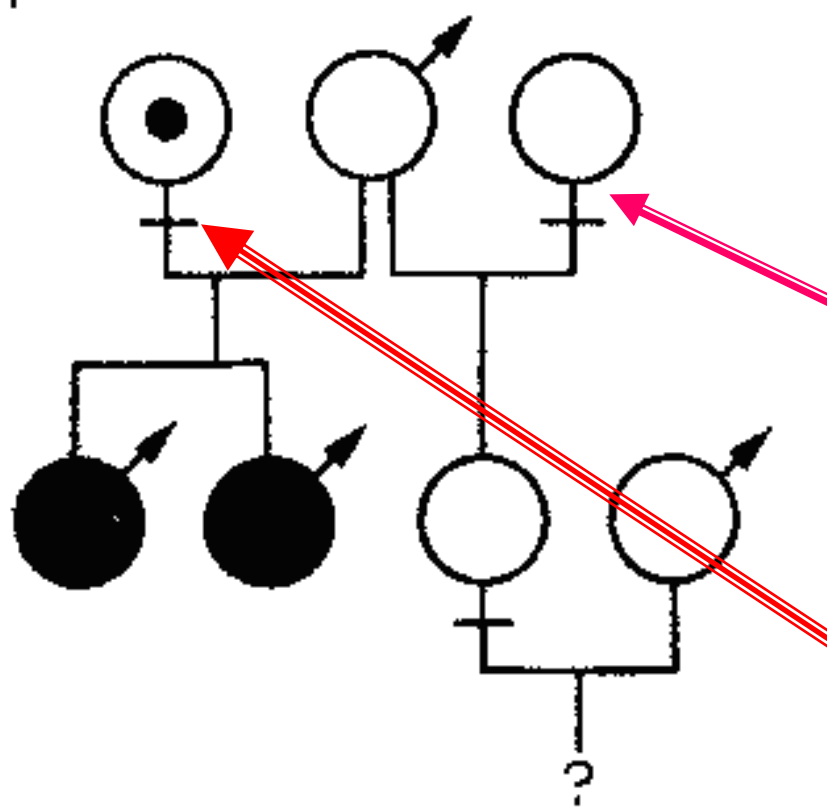
Д



Мутації de novo

для нащадків здорової сестри жінки, у якої народилася дитина із синдромом Апера, що є результатом нової генної мутації.

Г

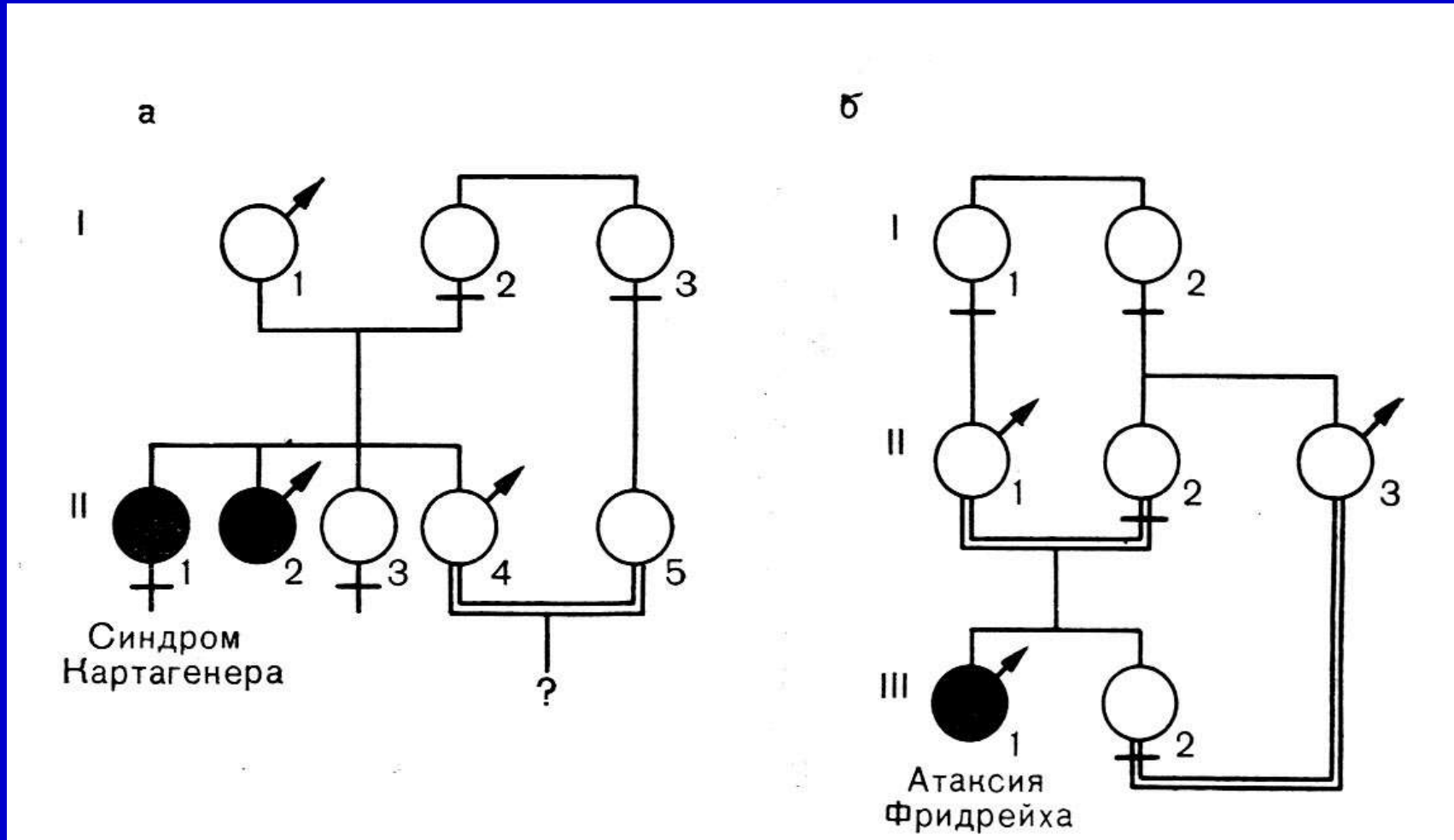


$X^A X^A$

$X^A X^a$

для потомства жінки, напівсибси (брати по одному батьку), якої страждають міопатією Дюшена

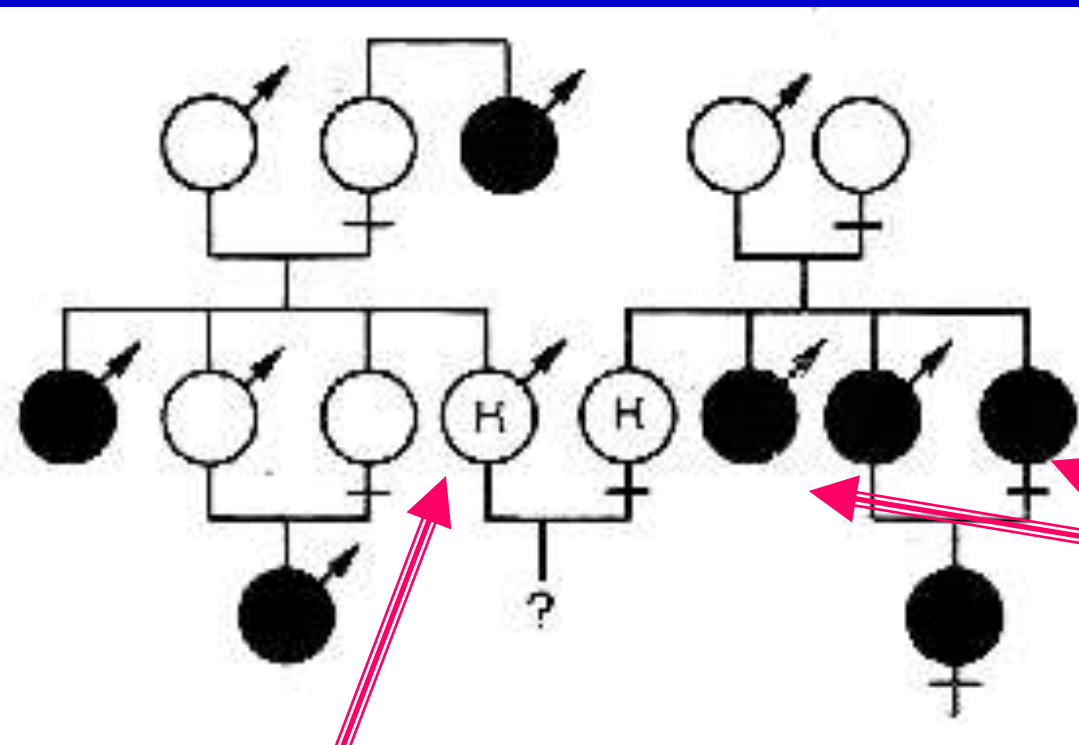
Генетичний ризик при інцестних шлюбах



Генетичний ризик для сибсів при різних типах успадкування захворювання

Тип успадкування аномалії	Генетичний ризик для сибсів (%)
Домінантна генна мутація de novo	0
Хромосомна мутація de novo	1
Аутомно-рецесивний тип	25
Гомозомно-рецесивний тип	для сестер 0 для братів 33-50
Аутомно-домінантний тип з неповною пенетрантністю	35-50
Полігенно детермінований тип	до 10
Фенкопія	загально-популяційний ризик
Незбалансована хромосомна аберація у одного із батьків	5-90

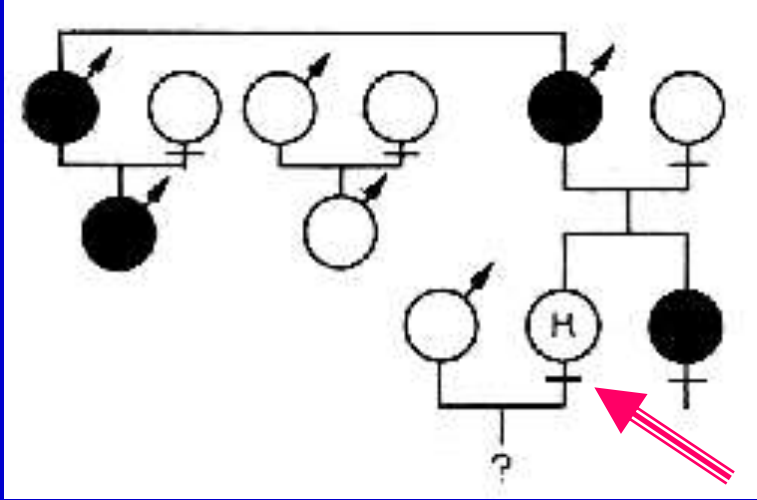
Визначення специфічного ризику та прогнозу у випадках менделюючих ознак



Гетерогенність
Ризик = 0%

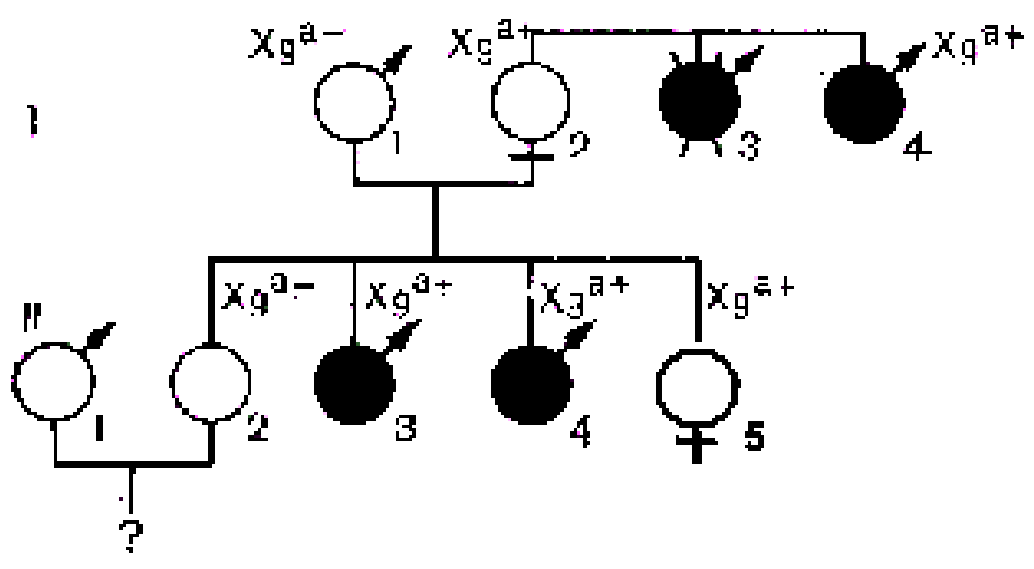
Двоє здорових молодих людей, наречений і наречена, звернулися в генетичну консультацію в зв'язку з виявленням в обох родинах аномалій слуху, у нареченого були глухі брат, дядько з боку матері і племінник (син сестри), а наречена мала глухих брата і сестру.

Знижена експресивність



- Фенотипово здорова жінка (пробанд), батько, дядько і сестра якої страждають недосконалим остеогенезом, цікавилася генетичним прогнозом для своїх дітей.
- У пробанда знайшли лише блакить склер. Пробанд не мала переломів, мала гарний слух. Експресивність гена в неї знижена $\sim 80\%$.
- Ймовірність того, що вона є носієм патологічних генів, які у неї маніфестувалися тільки блакиттю склер, складає 80% , а ймовірність, що її діти можуть бути уражені остеопорозом, складає $4/5 \times 1/2 = 4/10$, тобто 40% .

Зчеплення генів



- Вагітна жінка звернулася в консультацію, 2 її брати страждали ядерною катарактою і їхній дядько з боку матері, вона просила визначити стать свого плоду. Аномалія зчеплена зХ-зчеплена рецесивна, а патологічний ген знаходиться в тісному зв'язку з геном групи крові Хg.
- Обоє уражених брати мають генотип Xg^+ , тоді як пробанд мала генотип Xg^- , як і її батько. Генотип її матері Xg^+Xg^- , причому відомо, що в родині ген ядерної катаракти локалізується на Х-хромосомі разом з геном групи крові Xg^+ . Жінка-пробанд не одержала цю хромосому від матері (зв'язок тісний, 1% кросинговеру).
- Не треба рекомендувати вагітній жінці пренатальне визначення статі плоду.

- При плануванні вагітності ступінь генетичного ризику не завжди є вирішальним фактором для родини.

Фактори, що позитивно впливають на рішення родини:

- 1) можливості наступної медичної корекції даного дефекту або його часткового виправлення;
- 2) дефект (аномалія) не обмежує нормальний спосіб життя хворого;
- 3) пізня маніфестація дефекту;
- 4) відсутність дітей у родині;
- 5) перинатальна летальність розглянутого дефекту.

Фактори, що негативно впливають на рішення родини:

- 1) відсутність або обмеженість можливостей проведення пренатальної діагностики;**
- 2) психічне захворювання пробанда і його присутність у родині;**
- 3) тривале проживання хворого в родині, що накладає значні соціальні обмеження;**
- 4) наявність здорових живих дітей в родині.**

Пренатальна діагностика спадкової патології

Розробка нових методів діагностики різних спадкових хвороб дозволила вивчення організму в пренатальний період з метою ранньої діагностики та попередження спадкової патології, особливо з тяжкими вадами розвитку.

Пренатальна діагностика

ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА (лат. *prae* — попереду, перед + *natus* — народження) — діагностичні процедури, що використовуються в ході обстеження вагітної для виявлення генетичних чи яких-небудь інших аномалій розвитку плоду

Види пренатальної діагностики

інвазивні:
біопсія хоріона
амніоцентез
плацентоцентез

неінвазивні:
скринінг материнської сироватки
УЗД

Пренатальна діагностика призначається

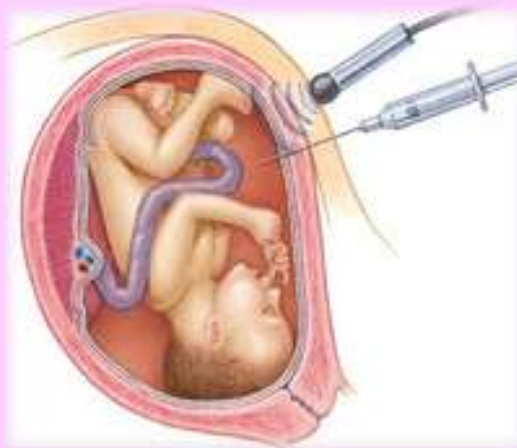
в таких випадках:

1. при наявності в родині дітей з природженими вадами розвитку; з рецесивними моногенними хворобами;
2. при наявності хромосомних транслокацій у батьків;
3. при наявності у одного із батьків домінантного захворювання;
4. при віці матері більш як 35 років;
5. при викиднях, які, можливо, пов'язані з несумісністю плода і матері за еритроцитарними антигенами (резус-конфлікт, конфлікт за системою АВО та ін.).

Інвазивні методи



Біопсія хоріону -
аналіз ворсинок
зовнішнього шару
плаценти - хоріону



Амніоцентез -
аналіз навколоплідної
рідини і клітин



**Плацентоцентез і
кордоцентез** -
аналіз плаценти і
пуповинної крові

Метод амніоцентезу

- Для одержання необхідного для аналізу матеріалу проводять амніоцентез, на 15 – 16 тижнях вагітності беруть амніотичну рідину, яка має клітини плоду та містить продукти його життєдіяльності.

Одержаний матеріал досліджують різними методами:

- біохімічним;
- цитогенетичним;
- Молекулярно-генетичними (ДНК-зонди);
- імунологічним.

Амніоцентез



На 15-16 тижні вагітності

Фетоскопія

- **Метод візуального спостереження плоду в порожнині матки через еластичний зонд, оснащений оптичною системою.**
- **За допомогою фетоскопа можна подивитися частини плоду, сфотографувати його, провести біопсію шкіри плоду та взяти у нього кров із судин пуповини.**
- **Ризик спричинити порушення вагітності вищий, ніж при амніоцентезі.**

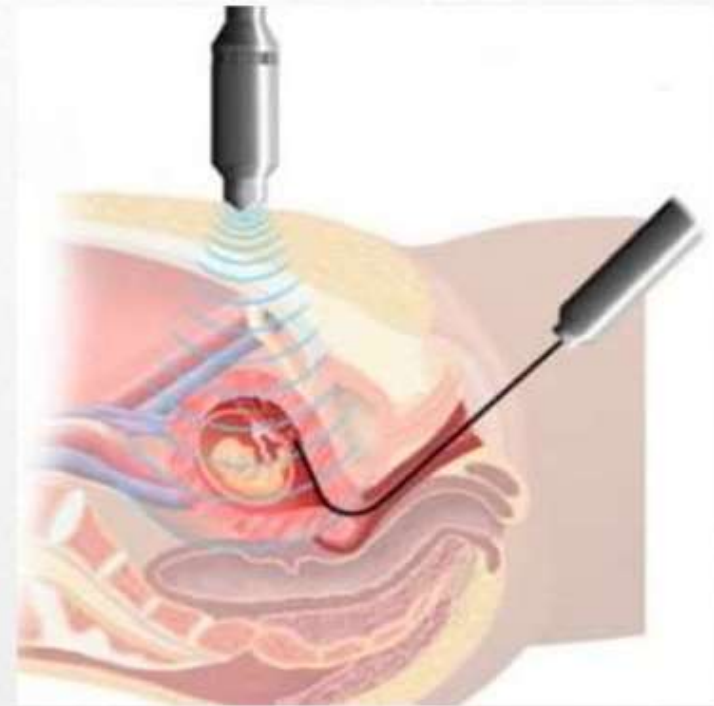
Плацентоцентез

Плацентоцентез (биопсия плаценты) — это взятие для исследования пробы частиц плаценты, содержащих клетки плода, а значит, и весь его хромосомно-генетический материал.

Плацентоцентез аналогичен биопсии хориона, т. к. плацента — это то, во что со временем развивается хорион, однако проводится в более поздние сроки — 12–22 недели беременности.

Анализ готовится несколько дней. Главная задача плацентоцентеза — выявление хромосомных и генных заболеваний у плода.

Под контролем ультразвукового исследования врач делает прокол иглой передней брюшной стенки женщины и берет кусочек плаценты для дальнейшего исследования.

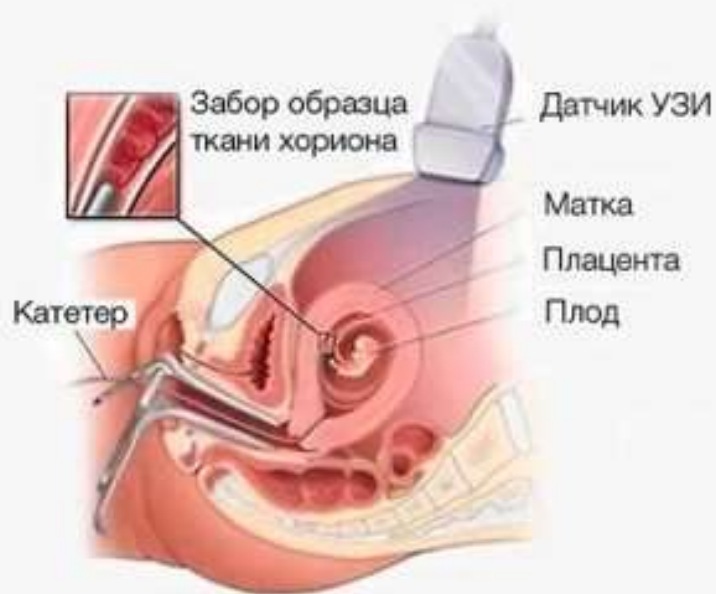


Поскольку исследование проводят во втором триместре беременности, то в случае обнаружения патологии прерывание беременности более травматично, чем ранние сроки. Осложнениями плацентоцентеза могут быть отслойка плаценты, угроза прерывания беременности, но вероятность их минимальна 19

Метод біопсії хоріона

- дає можливість дослідити біологічні зразки в I триместрі вагітності.

Биопсия хориона



Амниоцентез



Неінвазивні методи

Скринінг материнських сироваткових факторів - «потрійний» тест, оскільки при його проведенні досліджується вміст у крові вагітної трьох речовин:

- альфа-фетопротеїну,
- хоріонічного гонадотропіну,
- некон'югованого естріолу.

Ультразвукове дослідження (УЗД)



Ультразвукове дослідження (ехографія)

- проводиться на 14–20 тижні вагітності.
- визначають величину плоду, аномалії головки, хребта, кінцівок, вади розвитку серця.
- надійні в діагностиці вад розвитку ЦНС (аненцефалія, мікроцефалія, спинномозкові вади).

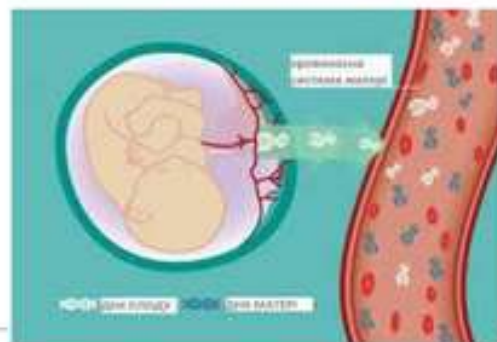
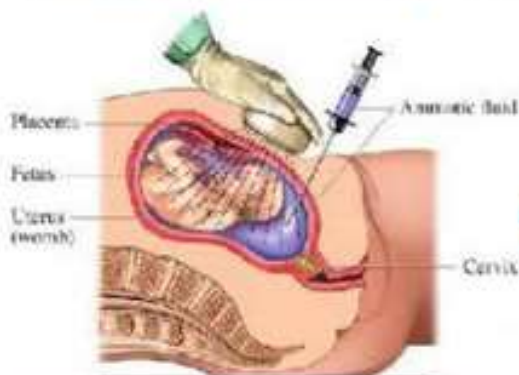
Ультразвукове дослідження (ехографія)



Пренатальне генетичне тестування



Пренатальне генетичне тестування



Застосування : високий ризик того, що плід має хромосомну патологію або генотип, який зумовлює розвиток важкої спадкової хвороби.

Механізм 1 : біопсія зовнішньої зародкової оболонки, яка оточує плід або аналіз навколоплідних вод.

Механізм 2 : неінвазивна пренатальна діагностика хромосомних патологій плоду – у крові вагітної жінки можна знайти молекули ДНК її майбутньої дитини (після 10 тижня вагітності вже можна застосувати)

Методи: ДНК -аналізу (полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), секвенування геному)

ПЛР (1983) – метод здійснення реплікації (по-2 ння) специфічної ділянки ДНК у пробірці, За 1 годину можна синтезувати мли копій 1 фрагмента ДНК в пробірці.

Перспективи генотерапії

- На 2000 рік завершена програма із встановлення нуклеотидної послідовності ДНК геному людини, яка визначає будову генетичного апарату індивідуума. Міжнародний проект "Генетика людини" стартував у 1990 році, а у 2000 році керівник проекту Ф. Коллінс сповістив, що робота над проектом завершена.
- Ця програма в основному була спрямована не лише для розуміння роботи генетичного апарату, а в першу чергу, для пошуку генів, продукти яких могли б бути використані у лікуванні різних захворювань.
- Вона надає шанс для створення медицини, яка базуватиметься на виправленні дефектів, що є в генетичному апараті.
- Прогнозується, що впродовж одного-двох десятиліть генотерапія за допомогою вакцин, створених генно-інженерними методами, покінчить із такими невиліковними хворобами, як діабет, бронхіальна астма, рак, хвороба Альцгеймера.

Перспективи генотерапії

